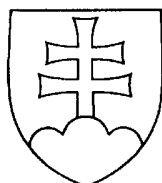


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/268 661**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 9. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/01979**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/064572**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1001-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D239/96,
C07D401/12,
C07D405/12,
C07D409/12,
C07D405/14,
C07D409/14,
C07D471/04,
C07D403/12,
C07D403/10,
C07D413/10,
C07D401/06,
A61K 31/5025,
A61K 31/505**

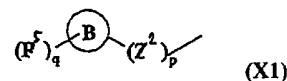
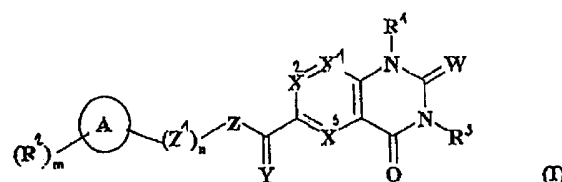
(71) Prihlasovateľ: **WARNER - LAMBERT COMPANY LLC, Morris Plains, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Andrianjara Charles, Fresnes, FR;
Chantel-Barvian Nicole, Ann Arbor, MI, US;
Gaudilliere Bernard, Nanterre, FR;
Jacobelli Henri, Paray Vieille Poste, FR;
Ortwine Daniel Fred, Saline, MI, US;
Patt William Chester, Chelsea, MI, US;
Pham Ly, Grand Rapids, MI, US;
Kostlan Catherine Rose, Saline, MI, US;
Wilson Michael William, Ann Arbor, MI, US;**

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

(54) Názov: **Chinazolíny ako inhibítory MMP-13, spôsob ich prípravy a ich použitie**

(57) Anotácia:
Opísané sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde: R¹ je vodík, amino, alkyl, alkenyl, aminoalkyl, aryl, arylalkyl, hetrocyklus a cykloalkylalkyl, ktoré sú prípadne substituované, W je kyslík, síra alebo =N-R⁴, X¹, X² a X³ sú dusík alebo -C-R⁶, Y je kyslík, síra, -NH alebo -N(C₁₋₆)alkyl, Z je kyslík, síra, -NR⁷ a prípadne uhlík, n je celé číslo 1 až 8 vrátane, Z¹ je -CR⁸R⁹, A je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický kruhový systém, m je celé číslo 0 až 7 vrátane, R³ je vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, alebo skupina vzorca X¹, prípadne v racemických formách, vo forme izomérov, N-oxidov a farmaceuticky prijateľných solí a liečebné prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny, ktoré sú vhodné ako špecifické inhibítory matribovej metaloproteázy typu 13.



Chinazolíny ako inhibítory MMP-13, spôsob ich prípravy a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových substituovaných chinazolínov, ktoré sú vhodné na prípravu liečebných látok na liečenie ochorení zahŕňajúcich liečbu inhibítormi matricovej metaloproteázy-13 (MMP-13). Tieto liečebné látky sú vhodné predovšetkým na liečenie niektorých zápalových ochorení, ako je reumatoidná artritída alebo osteoartritída a tiež niektorých proliferatívnych ochorení, ako je rakovina.

Doterajší stav techniky

Matricové metaloproteázy (MMP) sú enzýmy, ktoré sú zahrnuté do obnovovania extracelulárneho matricového tkaniva, ako je chrupka, šľacha a kĺby. MMP spôsobujú deštrukciu extracelulárneho matricového tkaniva, ktorá sa pri nepatologickom fyziologickom stave kompenzuje jeho súčasnou regeneráciou.

Za normálnych fyziologických podmienok sa aktivita týchto extrémne agresívnych peptidáz kontroluje špecializovanými proteínmi, ktoré inhibujú MMP, ako sú tkanivové inhibítory metaloproteáz (TIMP).

Lokálna rovnováha aktivít MMP a TIMP je kritická pri obnovovaní extracelulárnej matrice. Zmeny tejto rovnováhy, ktoré vedú k nadmernej aktivite MMP, vzhľadom k inhibítoru, vyvolávajú patologickú deštrukciu chrupky, ku ktorej dochádza predovšetkým pri reumatoidnej artritíde a pri osteoartritíde.

Pri patologických stavoch prebieha nezvratná degradácia kĺbovej chrupky, čo je prípad reumatoidných ochorení, ako je

reumatoidná artritída alebo osteoartritída. Pri týchto ochoreniach prevláda proces degradácie chrupky, čo vedie k deštrukcii tkaniva a následne k strate funkcie.

Doposiaľ bolo identifikovaných najmenej dvadsať rôznych matricových metaloproteáz, ktoré sa delia do štyroch podskupín, ktorými sú kolagenázy, želatinázy, stromelyzíny a MMP membránového typu (MT-MMP).

Matricová metaloproteáza-13 MMP-13 je MMP kolagenázového typu, ktorá tvorí prevládajúcu kolagenázu vyskytujúcu sa pri osteoartritíde, pričom v priebehu tohto ochorenia chondrocyt riadi deštrukciu chrupky.

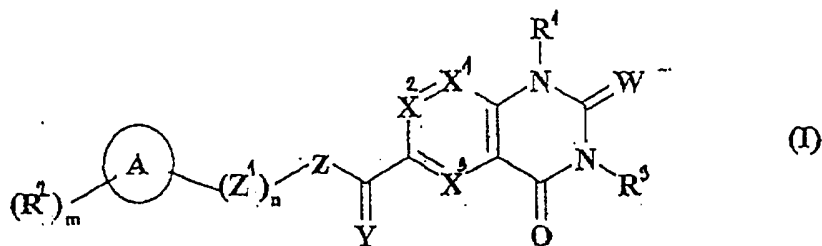
Podľa doterajšieho stavu techniky existuje potreba nových inhibítorov MMP, presnejšie inhibítorov MMP-13, aby bolo možné predchádzať a/alebo korigovať nerovnováhu pri obnovovaní extracelulárneho matricového tkaniva pri ochoreniach, ako je artritída, reumatoidná artritída, osteoartritída, osteoporóza, periodontálne ochorenia, zápalové črevové ochorenia, psoriáza, mnohopočetná skleróza, srdcová nedostatočnosť, ateroskleróza, astma, chronické obštrukčné pľúcne ochorenia (COPD), makulárna degradácia spojená so starnutím (ARMD) a rakovina.

Zlúčeniny inhibujúce MMP sú známe. Väčšina inhibítorov MMP nie je selektívna k jednej MMP, čo sa týka napríklad látok opísaných autormi Montana a Baxter (2000) alebo Clark a kol. (2002).

Podľa doterajšieho stavu techniky existuje tiež potreba nových inhibítorov, ktoré by boli aktívne na matricovej metaloproteáze-13, aby bolo možné obohatiť liečebný arzenál, ktorý by bolo možné použiť pri liečení ochorení spojených s deštrukciou extracelulárnej matrice a rakoviny.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka substituovaných chinazolínov všeobecného vzorca I:



kde:

R^1 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

- atóm vodíka, aminoskupina;

- alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, monoalkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, heterocyklická skupina, a trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, kde tieto skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, kyanoskupina, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, skupina $C(=O)OR^4$, skupina OR^4 a skupina SR^4 , kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina =N-R', kde R' je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina alebo kyanoskupina,

X¹, X² a X³ sú nezávisle od seba atóm dusíka alebo skupina -C-R⁶, kde R⁶ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, monoalkylaminoskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina, alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a atóm halogénu,

s podmienkou, že nie viac, ako dve zo skupín X¹, X² a X³ sú súčasne atóm dusíka,

Y je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry, skupiny -NH a skupiny -N-alkyl obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

Z je:

- atóm kyslíka, atóm síry,

- alebo skupina -NR⁷, kde R⁷ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina a

- pokiaľ Y je atóm kyslíka, atóm síry, alebo -N-alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, Z je prípadne atóm uhlíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou vybranou zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, aromatická

alebo nearomatická heterocyklická skupina alebo cykloalkylová skupina,

n je celé číslo 1 až 8 vrátane,

Z¹ je skupina -CR⁸R⁹, kde R⁸ a R⁹ sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, aminoskupina, skupina OR⁴, skupina SR⁴ alebo skupina C(=O)OR⁴, kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a

- pokiaľ n je vyššie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z¹ prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb.

- a/alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z¹ môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, alebo atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- pokiaľ jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z¹ je nahradený atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, potom môže byť skupina -C(Y)-Z- v zlúčenine všeobecného vzorca I neprítomná,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

- aromatický alebo nearomatický, päťčlenný alebo šesťčlenný monocykľus obsahujúci 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry a

- bicyklus tvorený dvoma aromatickými alebo nearomatickými, päťčlennými alebo šesťčlennými kruhmi, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, obsahujúce 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry,

m je celé číslo 0 až 7 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je(sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-CN$, skupina $-NO_2$, skupina $-SCF_3$, skupina $-CF_3$, skupina $-OCF_3$, skupina $-NR^{10}R^{11}$, skupina $-OR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SOR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{10}R^{11}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, a skupina $-X^4-R^{12}$, kde:

- X^5 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, a atóm dusíka substituovaný atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- R^{10} a R^{11} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

- X^4 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí priama väzba, skupina $-CH_2-$, atóm kyslíka, atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami kyslíka, a atóm dusíka substituovaný atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- R^{12} je aromatická alebo nearomatická, heterocyklická alebo neheterocyklická, päťčlenná alebo šesťčlenná cyklická skupina,

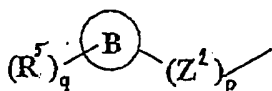
ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina, a pokiaľ kruh je heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry;

R^3 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

- atóm vodíka,

- alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, kedy tieto skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina skupina, kyanoskupina, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, skupina $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-C(=O)OR^{10}$, skupina OR^{10} , a skupina SR^{10} , kde R^{10} a R^{11} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

- a skupina vzorca



kde p je celé číslo 0 až 8 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina,

halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, aminoskupina, skupina OR^4 , skupina SR^4 a skupina $-C(=O)OR^4$, kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a

- pokiaľ p je vyššie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb,

- a/alebo atómy uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^2 môžu byť nahradené atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nešsubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo karbonylovou skupinou,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

- aromatický alebo nearomatický päťčlenný alebo šesťčlenný monocykľus obsahujúci 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, a

- bicykľus tvorený dvoma aromatickými alebo nearomatickými, päťčlennými alebo šesťčlennými kruhmi, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, obsahujúci 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry,

q je celé číslo 0 až 7 vrátane,

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN , skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k2}NR^{15}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina

-X⁷(CH₂)_kC(=O)OR¹⁵, skupina -(CH₂)_kC(=O)OR¹⁵, skupina -C(=O)O-
 -(CH₂)_{k2}NR¹⁵R¹⁶, skupina -C(=O)O-(CH₂)_{k2}C(=O)OR¹⁵, skupina
 -X⁷(CH₂)_kC(=O)NR¹⁵R¹⁶, skupina -(CH₂)_kC(=O)NR¹⁵R¹⁶, skupina
 -R¹⁹-C(=O)OR¹⁵, skupina -X⁶-R²⁰, a skupina -C(=O)-R²¹-NR¹⁵R¹⁶, kde

- X⁷ je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry prípadne substituovaného jedným alebo dvoma atómami kyslíka, a atómu dusíka substituovaného atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k₁ je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k₂ je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

- R¹⁸ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, skupina -R²¹-NR¹⁵R¹⁶, skupina R²¹-NR¹⁵-C(=O)-R²¹-NR¹⁶R¹⁷, a skupina -C(=O)O-R²¹-NR¹⁵R¹⁶, kde R²¹ je lineárna alebo rozvetvená alkylénová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷ sú definované hore,

- R¹⁹ je cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

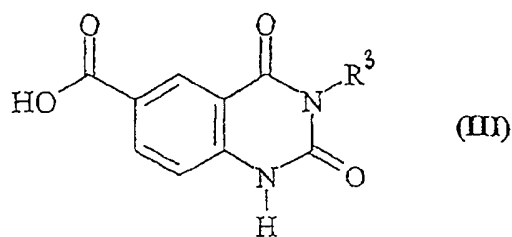
- X⁶ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí priama väzba, skupina -CH₂-, atóm kyslíka, atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, a atóm dusíka substituovaný atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- R^{20} je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický, päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, oxoskupina, kyanoskupina, tetrazolová skupina, aminoskupina, a skupina $-C(=O)OR^4$, kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a pokiaľ je kruh heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry,

s podmienkou, že pokiaľ X^1 je atómu dusíka, X^2 nesmie byť atóm uhlíka substituovaný metylovou skupinou alebo skupinou $NH-CH_3$, prípadne ich racemických foriem, ich izomérov, N-oxidov a ich farmaceuticky prijateľných solí.

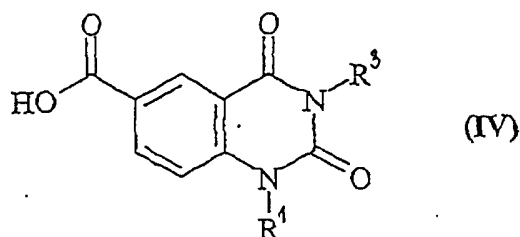
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vhodné ako inhibítory, predovšetkým ako selektívne inhibítory, enzýmu matricovej metaloproteázy-13 (MMP-13).

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín používaných najmä ako medziprodukty na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I. Tieto medziprodukty majú všeobecný vzorec III:



kde R^3 má rovnaký význam, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín používaných najmä ako medziprodukty na syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré majú všeobecný vzorec IV:

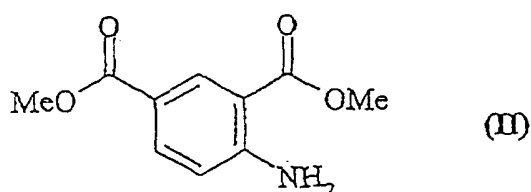


kde R^1 a R^3 majú rovnaký význam, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

- R^2 , R^3 , Z^1 , A, n a m sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I
- X^1 , X^2 , X^3 sú každá skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,
- Y je atóm kyslíka,
- Z je skupina $-N-R^7$, kde R^7 je rovnaká ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I,
- a W je atóm kyslíka.

Tento spôsob sa vyznačuje tým, že zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II:

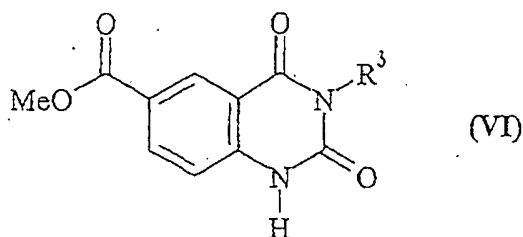


s pyridínom a zlúčeninou všeobecného vzorca V:



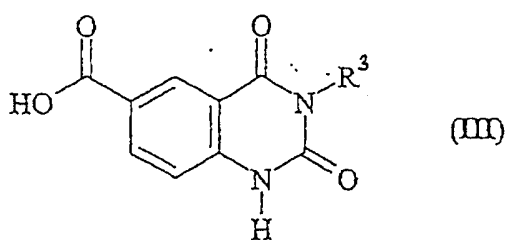
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované hore pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca VI:

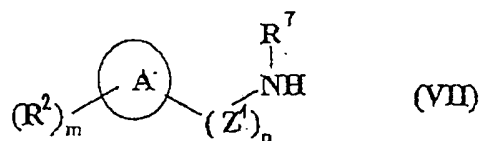


kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované hore,

a potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VI v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^3 je definované hore.

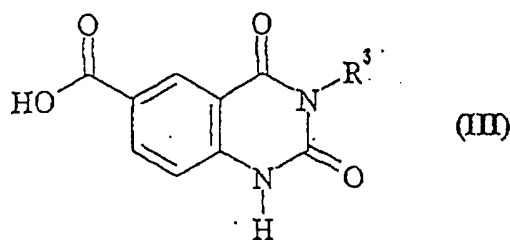


V ďalšom kroku syntetického postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca III získaná hore reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je O-[(etoxykarbonyl)kyanometylén-amino]-N,N,N',N'-tetrametyluróniumtetrafluoroborát (TOTU), so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:



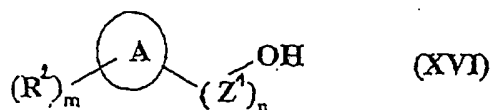
kde R^7 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , n a m sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka, X^1 , X^2 a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka, Y je atóm kyslíka, Z je skupina $N-R^7$, W je atóm kyslíka, a A , R^2 , Z^1 , n a m sú rovnaké, ako bolo definované hore.

Predovšetkým pokiaľ W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je atóm kyslíka, sa môže zlúčenina všeobecného vzorca I zodpovedajúca tejto definícii získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III:



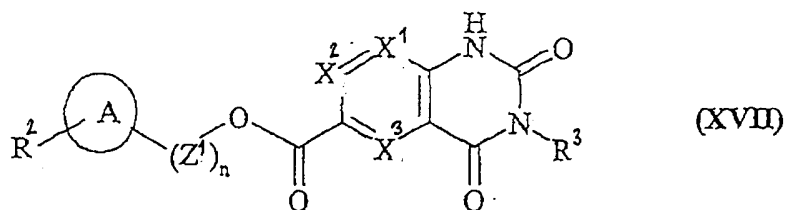
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI:



kde Z^1 , A , R^2 , n a m sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XVII:

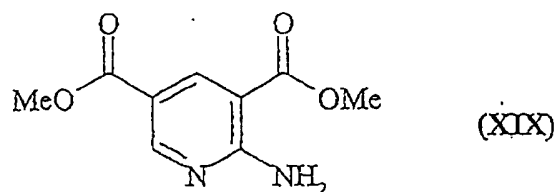


kde A , R^2 , R^3 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I a X^1 , X^2 , a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

potom sa reaguje zlúčenina všeobecného vzorca XVII v prítomnosti bázy so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII, $X-R^1$, kde R^1 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I a X je odstupujúca skupina ako je atóm halogénu,

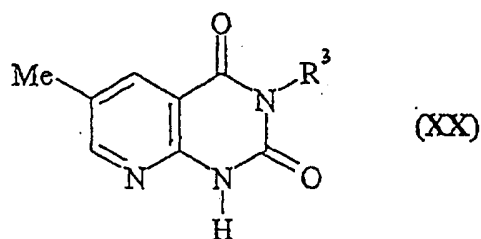
za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 , X^2 a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je definované hore, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, Z je atóm kyslíka a R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , A , n a m sú definované hore.

Najmä pokiaľ X^2 a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka, X^1 je atóm dusíka, Z je atóm kyslíka a Y je atóm kyslíka sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I zodpovedajúce tejto definícii pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIX:



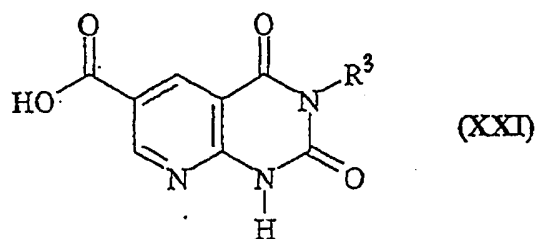
s pyridínom a zlúčeninou všeobecného vzorca $O=C=N-R^3$ (V), kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XX:



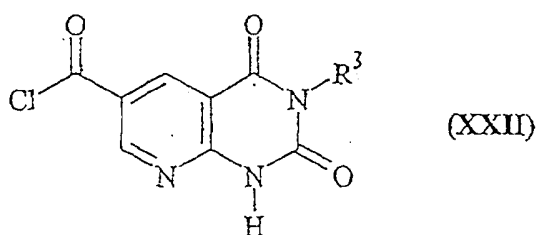
kde R^3 je definované hore,

potom sa zlúčenina všeobecného vzorca XX reaguje v prítomnosti manganistanu draselného za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXI:



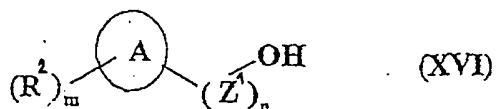
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované hore,

potom sa zlúčenina všeobecného vzorca XXI reaguje v prítomnosti $SOCl_2$ a chloroformu za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXII:



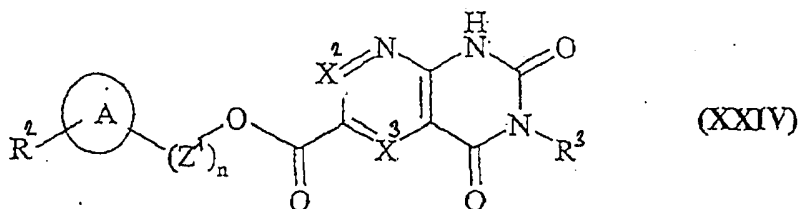
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované hore,

potom sa zlúčenina všeobecného vzorca XXII reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI:



kde A, R^2 , Z^1 , n a m sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde A, R^2 , R^3 , Z^1 m a n sú rovnaké, ako bolo definované hore, X^2 a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je definované hore, a R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky prijateľnú prísadu.

Predkladaný vynález sa tiež týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I na prípravu medicínálneho produktu

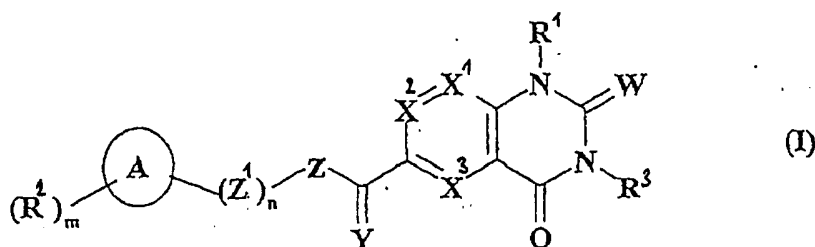
určeného na liečenie ochorenia alebo stavu zahŕňajúceho liečbu inhibíciou matricovej metaloproteázy, a presnejšie matricovej metaloproteázy typu-13 (MMP-13).

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia ochorenia alebo stavu zahŕňajúceho liečbu inhibíciou matricovej metaloproteázy, a presnejšie MMP-13, keď menovaný spôsob zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I pacientovi.

Podrobný opis vynálezu

Prihlasovateľ identifikoval podľa predkladaného vynálezu nové zlúčeniny, ktoré sú inhibítormi matricovej metaloproteázy a presnejšie nové zlúčeniny, ktoré sú inhibítormi MMP-13.

Jedným predmetom podľa predkladaného vynálezu je teda substituovaný chinazolín všeobecného vzorca I:



kde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , W , Y , Z , Z^1 , n a m sú definované hore pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

prípadne ich racemické formy, ich izoméne formy, ich N-oxidy a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Predkladaný vynález sa týka predovšetkým zlúčenín všeobecného vzorca I, kde:

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1

až 6 atómov uhlíka alebo trojčlenná až šesťčlenná cykloalkyl-alkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka alebo atóm síry,

X^1 je atóm dusíka alebo skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

X^2 a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

Y je atóm kyslíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina $-NR^7$, kde R^7 je atóm vodíka.

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde:

n je celé číslo 1 až 6 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 je atóm vodíka a R^9 je atóm vodíka alebo metylová skupina, a

- pokiaľ n je vyššie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka alebo atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými atómami kyslíka,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, piperidylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, benzofurazanylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina a indolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 7 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-CN$, skupina $-CF_3$, skupina $-OCF_3$, skupina $-NR^{10}R^{11}$, skupina $-OR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{10}R^{11}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$ a skupina $-X^4-R^{12}$, kde:

X^5 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH ,

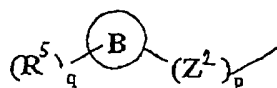
k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

R^{10} a R^{11} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

X^4 je skupina $-CH_2-$, alebo atóm kyslíka,

R^{12} je fenylová skupina, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina.

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo skupina vzorca:



kde p je celé číslo 0 až 3 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina alebo fenylová skupina a

- pokiaľ p je vyššie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo karbonylovou skupinou,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane;

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN, skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k_1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k_2}-NR^{16}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-C(=O)O-(CH_2)_{k_2}NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$ a skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,
- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,
- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,
- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,
- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka.

Predkladaný vynález sa výhodnejšie týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde

R^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

atóm vodíka, aminoskupina,

alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, monoalkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, heterocyklická skupina, a trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, kedy tieto skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, kyanoskupina, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, skupina $-C(=O)OR^4$, skupina OR^4 a skupina SR^4 ,

kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina $N-R'$, kde R' je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina alebo kyanoskupina,

X^1 je atóm dusíka alebo skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

X^2 a X^3 sú nezávisle od seba skupina $-C-R^6$, kde R^6 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, hydroxylová skupina a atóm halogénu,

Y je atóm kyslíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina $-NR^7$, kde R^7 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

n je celé číslo 1 až 6 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 a R^9 sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxylová skupina a

- pokiaľ n je celé číslo vyššie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb,

- alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, alebo atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, benzofurazanylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina a indolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-CN$, skupina $-CF_3$, skupina $-OCF_3$, skupina $-NR^{10}R^{11}$, skupina $-OR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{10}R^{11}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC-(=O)OR^{10}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$ a skupina $-X^4-R^{12}$, kde:

X^5 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH ,

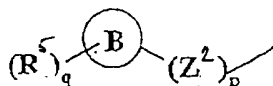
k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

R^{10} a R^{11} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

X^4 je skupina $-CH_2-$, alebo atóm kyslíka,

R^{12} je fenylová skupina, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu a hydroxylová skupina,

R^3 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a skupina vzorca



kde p je celé číslo 0 až 6 vrátane,

Z^2 je skupina $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a hydroxylová skupina a

- pokiaľ p je väčšie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN , skupina NO_2 ,

skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{15})_2$, skupina $-\text{OR}^{15}$, skupina $-\text{S}(\text{O})_{k1}\text{R}^{15}$, skupina $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_{k2}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{X}^7(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, skupina $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_{k2}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{X}^7(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ a skupina $-\text{X}^6-\text{R}^{20}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

- X^6 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí jednoduchá väzba, skupina $-\text{CH}_2-$, atóm kyslíka alebo atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka,

- R^{20} je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický, päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina, a pokiaľ je kruh heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry.

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde:

R^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, monoalkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, a trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka alebo atóm síry,

X^1 je atóm dusíka alebo skupina -CH,

X^2 a X^3 sú skupina -CH,

Y je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina -NH, a -N-alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina -NH,

n je celé číslo 1 až 3 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 a R^9 sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxylová skupina, a

- pokiaľ n je vyššie alebo sa rovná dvom, uhlovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami uhlíka, alebo skupinou -NH,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina -CN, skupina -CF₃, skupina -OCF₃, skupina -NR¹⁰R¹¹, skupina -OR¹⁰, skupina -SR¹⁰, skupina -SO₂R¹⁰, skupina -(CH₂)_kSO₂NR¹⁰R¹¹, skupina -X⁵(CH₂)_kC-(=O)OR¹⁰, skupina -(CH₂)_kC(=O)OR¹⁰, skupina -X⁵(CH₂)_kC(=O)NR¹⁰R¹¹, skupina -(CH₂)_kC(=O)NR¹⁰R¹¹ a skupina -X⁴-R¹², kde:

X⁵ je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH,

k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

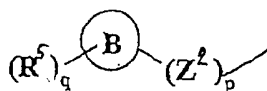
R¹⁰ a R¹¹, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

X⁴ je skupina -CH₂-, alebo atóm kyslíka,

R¹² je fenylová skupina, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí

alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu a hydroxylová skupina,

R^3 je skupina vybraná z metylovej skupiny a skupiny vzorca:



kde p je celé číslo 0 až 3 vrátane,

Z^2 je skupina $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxylová skupina, a

- pokiaľ je p väčšie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1

až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN, skupina NO₂, skupina CF₃, skupina OCF₃, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{15})_2$, skupina $-\text{OR}^{15}$, skupina $-\text{S}(\text{O})_{k1}\text{R}^{15}$, skupina $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_{k2}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{X}^7(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, skupina $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_{k2}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{X}^7(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ a skupina $-\text{X}^6-\text{R}^{20}$, kde

- X⁷ je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k₁ je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k₂ je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

- X⁶ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí jednoduchá väzba, skupina $-\text{CH}_2-$, atóm kyslíka alebo atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka,

- R²⁰ je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický, päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina, a pokiaľ je kruh heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry.

Predkladaný vynález sa tiež týka zlúčenín všeobecného vzorca I, kde:

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka,

X^1 je skupina -CH alebo atóm dusíka a X^2 a X^3 sú každá skupina -CH;

Y je atóm kyslíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina -NH,

n je celé číslo 1 až 3 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 a R^9 sú nezávisle od seba skupina vybraná z atómu vodíka a metylovej skupiny a

- pokiaľ n je väčšie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami uhlíka, alebo skupinou -NH,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina a 1,3-benzodioxolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 3 vrátane,

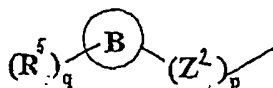
skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-CN$, skupina $-CF_3$, skupina $-OCF_3$, skupina $-NR^{10}R^{11}$, skupina $-OR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{10}R^{11}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)-OR^{10}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$ a skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, kde:

X^5 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH ,

k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

R^{10} a R^{11} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

R^3 je skupina vzorca



kde p je celé číslo 0 až 3 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba vybrané z atómu vodíka a metylovej skupiny a

- pokiaľ je p väčšie alebo sa rovná 2, uhlovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhlovodíkového reťazca Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina a 1,3-benzodioxolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN, skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k_1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k_2}NR^{16}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-C(=O)O-(CH_2)_{k_2}NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$ a skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka.

Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka.

Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, Z je skupina NH, Z¹ je metylénová skupina a n sa rovná 1.

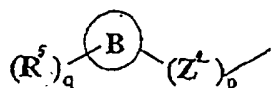
Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X¹ je skupina -CH alebo atóm dusíka, a X² a X³ sú každá skupina -CH.

Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X¹ a X³ sú každá skupina -CH a X² je skupina -CH alebo atóm dusíka.

Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde X¹ a X³ sú každé skupina -CH a X² je atóm dusíka.

Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina a benzofurazanylová skupina, m sa rovná 0 alebo 1 a R² je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu a tioalkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka.

Predkladaný vynález sa týka tiež zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R³ je skupina vzorca:



kde:

p sa rovná 1,

Z² je metylénová skupina,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina a benzofurazanylová skupina,

q je celé číslo 0 až 2 vrátane,

a R^5 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CN, skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-X^6-R^{20}$ a skupina $-(CH_2)_kC(O)NR^{15}R^{16}$, kde

k je celé číslo 0 až 1 vrátane,

k1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

R^{15} a R^{16} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka.

X^6 je jednoduchá väzba,

R^{20} je päťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 4 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka a atómu dusíka a prípadne substituovaný metylovou skupinou alebo oxoskupinou.

Medzi skupinami definovanými hore sú osobitne výhodné nasledujúce substituenty:

- atóm halogénu: F, Cl, Br, I, s výhodou F, Br a Cl;

- alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka: lineárna alebo rozvetvená obsahujúca 1 až 6 a s výhodou 1 až 3 atómy uhlíka;

- alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka: lineárna alebo rozvetvená obsahujúca 1 až 6 a s výhodou 1 až 3 atómy uhlíka;

- alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka: obsahujúca 3 až 6 a s výhodou 3 alebo 4 atómy uhlíka, výhodnejšie alylová skupina;
- alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka: obsahujúca 3 až 6 a s výhodou 3 alebo 4 atómy uhlíka, výhodnejšie propargylová skupina;
- arylová skupina: obsahujúca 5 až 10 a s výhodou 5 alebo 6 atómov uhlíka;
- heteroarylová skupina: arylová skupina prerušená jedným alebo niekoľkými heteroatómami vybranými z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry. Termín „prerušená“ znamená, že heteroatóm môže nahradiť atóm uhlíka v kruhu. Medzi príklady takých skupín obsahujúcich heteroatóm okrem iných patrí tienylová skupina, pyridylová skupina, benzofurazanylová skupina;
- heterocyklická skupina: aromatická alebo nearomatická, päťčlenná alebo šesťčlenná monocyklická skupina obsahujúca 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry;
- arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, s výhodou 1 až 4 atómy uhlíka;
- cykloalkylová skupina: obsahujúca 3 až 8 a s výhodou 3 až 6 atómov uhlíka;
- cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka a s výhodou 1 až 3 atómy uhlíka a cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka;
- viacnásobná väzba zahŕňa dvojnú alebo trojitú väzbu.

Medzi zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré sú výhodné, patria zlúčeniny opísané ďalej v príkladoch 1 až 227.

Presnejšie sú výhodnými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorými sú:

4-[6-(4-metoxi-benzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

hemivápenatá soľ 4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

4-[6-(3-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-2-hydroxy-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-metoxybenzylamid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl) karbamoyl]-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

2-hydroxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarmamoyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-4[6-(3-metoxybenzylkarmamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-pyridylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochina-
zolin-6-karboxylát

metyl-4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl) karbamoyl]-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-
-3yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-
-5yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl) amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

4-[6-(4-metoxybenzylkarmamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-di-
hydro-2H]chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

1-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolín-3-ylmetyl]fenyl}cyklopropánkarboxylová kyselina

4-pyridylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

3-metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylkarbamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-hydroxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-(4-chlórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-
-6-karboxylovej kyseliny (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-
-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-pyridylmetyl-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-pyridin-4-ylmetyl-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínkarboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-aminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

2-metoxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoylbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

2-metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

4-metoxybenzylamín 3-(3-fluór-4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[1-etyl-6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(2'-kyanobifenyl-4-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[1-metyl-6-(4-metylsulfanylbenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-{6-[(benzofurazan-5-ylmetyl) karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

metyl-2-metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-metoxybenzylamid 3-(4-acetylaminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylemetylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}octová kyselina

(4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl) karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}fenyl)octová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}acetát

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)-karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

2-fluór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

hemihorečnatá soľ 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-[4-(N-metylsulfonylamino)benzyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

etyl-2-fluór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny a

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny.

Predkladaný vynález sa tiež týka farmaceuticky prijateľných solí zlúčenín všeobecného vzorca I. Uvedené farmaceuticky prijateľné soli je možné nájsť v publikácii J. Pharm. Sci., 1977, vol. 66:1-19. Avšak výraz „farmakologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I s bázickou funkciou“ znamená adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I tvorené z netoxických minerálnych alebo organických kyselín ako sú napríklad kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina octová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina maleínová, kyselina hydroxymaleínová, kyselina benzoová, kyselina fumarová, kyselina toluénsulfónová, kyselina izetiónová a podobne. Do tejto kategórie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu tiež patria rôzne kvartérne amóniové soli zlúčenín všeobecného vzorca I. Ďalej výraz „farmakologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I s kyslou funkciou“ znamená zvyčajne soli zlúčenín všeobecného vzorca I tvorené netoxickými minerálnymi alebo organickými bázami, ako sú napríklad hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín (sodíka, draslíka, horčíka a vápnika), amíny (dibenzyletyléndiamín, trimetylamín, piperidín, pyrrolidín, benzylamín a podobne) alebo kvartérne amóniové hydroxidy, ako je tetrametylamóniumhydroxid.

Ako bolo uvedené hore zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sú inhibítormi matricovej metalo-proteázy a presnejšie inhibítormi enzýmu MMP-13. V tomto zmysle sa odporúča ich použitie pri liečení ochorení alebo stavov zahŕňajúcich liečbu pomocou inhibície MMP-13. Napríklad

sa odporúča použitie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu pri liečbe akéhokoľvek ochorenia, pri ktorom dochádza k deštrukcii extracelulárneho matricového tkaniva a najvýhodnejšie ochorenia, ako je artritída, reumatoidná artritída, osteoartritída, osteoporóza, periodontálne ochorenie, zápalové ochorenie čriev, psoriáza, mnohopočetná skleróza, srdcová nedostatočnosť, ateroskleróza, astma, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie (COPD), makulárna degenerácia spojená s vekom (ARMD) a niektoré typy rakoviny.

Selektívnosť zlúčenín všeobecného vzorca I k enzýmu MMP-13

Väčšina inhibítorov matricovej metaloproteázy opísaných v stave techniky sú neselektívne inhibítory, ktoré sú schopné súčasne inhibovať niekoľko matricových metaloproteáz. Napríklad zlúčeniny, ako sú CGS-27.023A a AG-3340 (Montana a Baxter (2000)) inhibujú ako MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 tak MMP-13, to znamená, že tieto zlúčeniny podľa doterajšieho stavu techniky inhibujú MMP ako typu kolagenázy, tak želatinázy a stromelyzínu.

Podľa predkladaného vynálezu bolo preukázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú selektívnymi inhibítormi MMP-13. „Selektívne inhibítory MMP-13“ sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré majú IC_{50} k MMP-13 najmenej päťkrát nižšiu, ako IC_{50} k MMP iného typu, ako je MMP-13, a s výhodou najmenej desaťkrát, pätnásťkrát, dvadsaťkrát, tridsaťkrát, štyridsaťkrát, päťdesiatkrát, stokrát alebo tisíckrát nižšiu, ako je IC_{50} k MMP iného typu, ako je MMP-13.

MMP iného typu, ako je MMP-13, znamená s výhodou matricové metaloproteázy vybrané z MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 a MMP-14.

Osobitne bolo podľa predkladaného vynálezu preukázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca I, a najmä skupina zlúčenín uvedených ako príklady v opise, má hodnotu IC_{50} k enzýmu MMP-13, ktorá je často tisíckrát nižšia, ako je hodnota ich IC_{50} k iným matricovým metaloproteázam, predovšetkým MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP 12 a MMP-14.

Výsledkom toho je, že zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sú mimoriadne vhodné pri liečení ochorení predovšetkým súvisiacich s fyziologickou nerovnováhou medzi enzýmami MMP-13 a ich prirodzenými tkanivovými inhibítormi.

Farmaceutické kompozície zlúčenín podľa predkladaného vynálezu

Predmetom podľa predkladaného vynálezu je tiež farmaceutická kompozícia obsahujúca zlúčeninu všeobecného vzorca I definovanú hore a farmaceuticky prijateľnú prísadu.

Predkladaný vynález sa tiež týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I definovanej hore na prípravu liečebného produktu určeného na liečenie ochorenia alebo stavu zahŕňajúceho liečbu pomocou inhibície matricovej metaloproteázy a presnejšie ochorenia alebo stavu zahŕňajúceho liečbu pomocou inhibície matricovej metaloproteázy typu 13 (MMP-13), ako je artritída, reumatoidná artritída, osteoartritída, osteoporóza, periodontálne ochorenie, zápalové ochorenie čriev, psoriáza, mnohopočetná skleróza, srdcová nedostatočnosť, ateroskleróza, astma, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie (COPD), makulárna degenerácia spojená s vekom (ARMD) a niektoré typy rakoviny.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu liečenia ochorenia spojeného s nerovnováhou aktivity MMP a presnejšie

MMP-13, keď menovaný spôsob zahŕňa krok, počas ktorého sa pacientovi vyžadujúcemu takú liečbu podáva farmaceuticky účinné množstvo zlúčeniny inhibujúcej MMP podľa predkladaného vynálezu alebo farmaceutickej kompozície obsahujúcej túto zlúčeninu.

Medzi rôznymi ochoreniami spojenými s nerovnováhou aktivity MMP je zlúčenina všeobecného vzorca I inhibujúca MMP-13 podľa predkladaného vynálezu osobitne vhodná pri liečení všetkých ochorení spôsobených degradáciou extracelulárneho matricového tkaniva a presnejšie pri liečení reumatoidnej artritídy, osteoartritídy, osteoporózy, periodontálnych ochorení, zápalového ochorenia čriev, psoriázy, mnohopočetnej sklerózy, srdcovej nedostatočnosti, aterosklerózy, astmy, chronického obštrukčného pľúcneho ochorenia (COPD), makulárnej degenerácie spojenej s vekom (ARMD) a rakoviny.

V najvýhodnejšom rozpracovaní sa bude zlúčenina všeobecného vzorca I definovaná podľa predkladaného vynálezu používať s výhodou na liečenie artritídy, osteoartritídy a reumatoidnej artritídy.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa podávajú vo forme kompozícií, ktoré sú vhodné na povahu a závažnosť ochorenia, ktoré sa má liečiť. Denná dávka sa bude u človeka pohybovať medzi 2 mg až 1 g zlúčeniny, ktorá môže byť sústredená v jednej alebo viacerých dávkach. Kompozícia sa pripraví pomocou postupov, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti dobre známe a zvyčajne obsahujú 0,5 až 60 % hmotnostných aktívnej látky (zlúčeniny všeobecného vzorca I) a 40 až 99,5 % hmotnostného farmaceuticky prijateľného vehikula.

Kompozície podľa predkladaného vynálezu sa teda pripravujú vo formách, ktoré sú kompatibilné s požadovaným spôsobom

podávania. Napríklad sa predpokladajú nasledujúce farmaceutické formy, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady:

1) Formy na perorálne podávanie

Roztoky určené na pitie, suspenzie, vrecká obsahujúce prášok pre roztoky určené na pitie, vrecká obsahujúce prášok pre suspenzie určené na pitie, gastrorezistentné gélové tobolky, formy s predĺženým uvoľňovaním, emulzie, HPMR tobolky alebo gélové tobolky, lyofilizáty určené na rozplynutie pod jazykom.

2) Formy na parenterálne podávanie

Intravenózný spôsob:

Vodné roztoky, roztoky voda/kosolvent, roztoky využívajúce jedno alebo viac solubilizujúcich činidiel, koloidné suspenzie, emulzie, suspenzie nanočastíc, ktoré sa môžu použiť na injekčné formy s predĺženým uvoľňovaním, dispergované formy a lipozómy.

Subkutánný/intramuskulárny spôsob:

Okrem foriem, ktoré sa môžu použiť intravenózne a ktoré sa môžu tiež použiť na subkutánný a intramuskulárny spôsob, sú ďalšími vhodnými formami suspenzie, dispergované formy, gély s predĺženým uvoľňovaním a implantáty s predĺženým uvoľňovaním.

3) Formy na topické podávanie

Medzi najbežnejšie topické formy, ktoré je možné rozlíšiť, patria krémy, gély (vodné fázy gélované s polymérmi), náplasti, ktoré sú napustené a určené na priame nalepenie na

pokožku a ktoré sa môžu použiť pri liečení dermatózy bez perkutánnej penetrácie aktívnej látky, spreje, emulzie a roztoky.

4) *Formy na pľúcne podávanie*

Do tejto kategórie patria formy, ako sú roztoky pre aerosoly, prášky pre inhalátory a ďalšie vhodné formy.

5) *Formy na nosné použitie*

Do tejto kategórie patria predovšetkým roztoky pre kvapky.

6) *Formy na rektálne podávanie*

Tu je možné uviesť čapíky a gély.

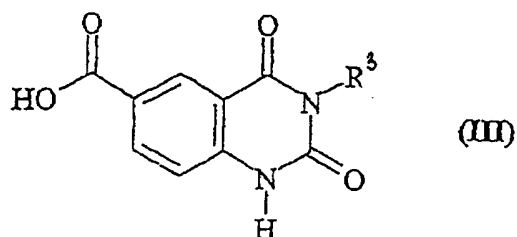
Je rovnako možné uvažovať použitie foriem umožňujúcich podávanie očných roztokov alebo umožňujúcich vaginálne podávanie aktívnej látky.

Ďalšou významnou kategóriou farmaceutických foriem, ktoré sa môžu použiť v súvislosti s predkladaným vynálezom, sú formy zlepšujúce rozpustnosť aktívnej látky. Napríklad je možné uvažovať použitie vodných roztokov cyklodextrínu a presnejšie foriem obsahujúcich hydroxypropyl- β -cyklodextrín. Podrobný prehľad tohto typu farmaceutických foriem je uvedený v článku publikovanom v *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85 (11), 1142-1169 (1996), a tento článok tu uvádzame ako odkaz.

Rôzne farmaceutické formy odporúčané hore sú podrobne opísané v knihe „*Pharmacie galénique*“ od A. Lahir (vydal Masson, 1992 (šieste vydanie)), a túto knihu tu uvádzame ako odkaz.

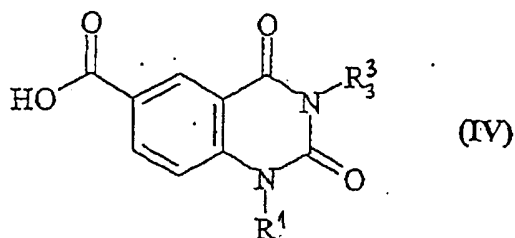
MEDZIPRODUKTY

Predkladaný vynález sa tiež týka medziproduktov všeobecného vzorca III



kde R³ má rovnaký význam, ako bolo uvedené hore pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Podľa ďalšieho aspektu sa predkladaný vynález tiež týka medziproduktu všeobecného vzorca IV:



kde R¹ a R³ majú rovnaký význam, ako bolo uvedené hore pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

SPÔSOBY SYNTÉZY ZLÚČENÍN VŠEOBECNÉHO VZORCA I

Podľa predkladaného vynálezu majú skratky uvedené ďalej nasledujúce významy:

DEAD: Dietylazodikarboxylát

DIPEA: N,N-diizopropyletylamín

DMF: N,N-dimetylformamid

NMP: 1-metyl-2-pyrolidinón

TF: tetrahydrofurán

TOTU: O-[(etoxykarbonyl)kyanometylénamino]-N,N,N,N'-tetra-metylróniumtetrafluórborát

EDCI: hydrochlorid 1-(3-dimetylamino)propyl)-3-etylkarbodiimidu

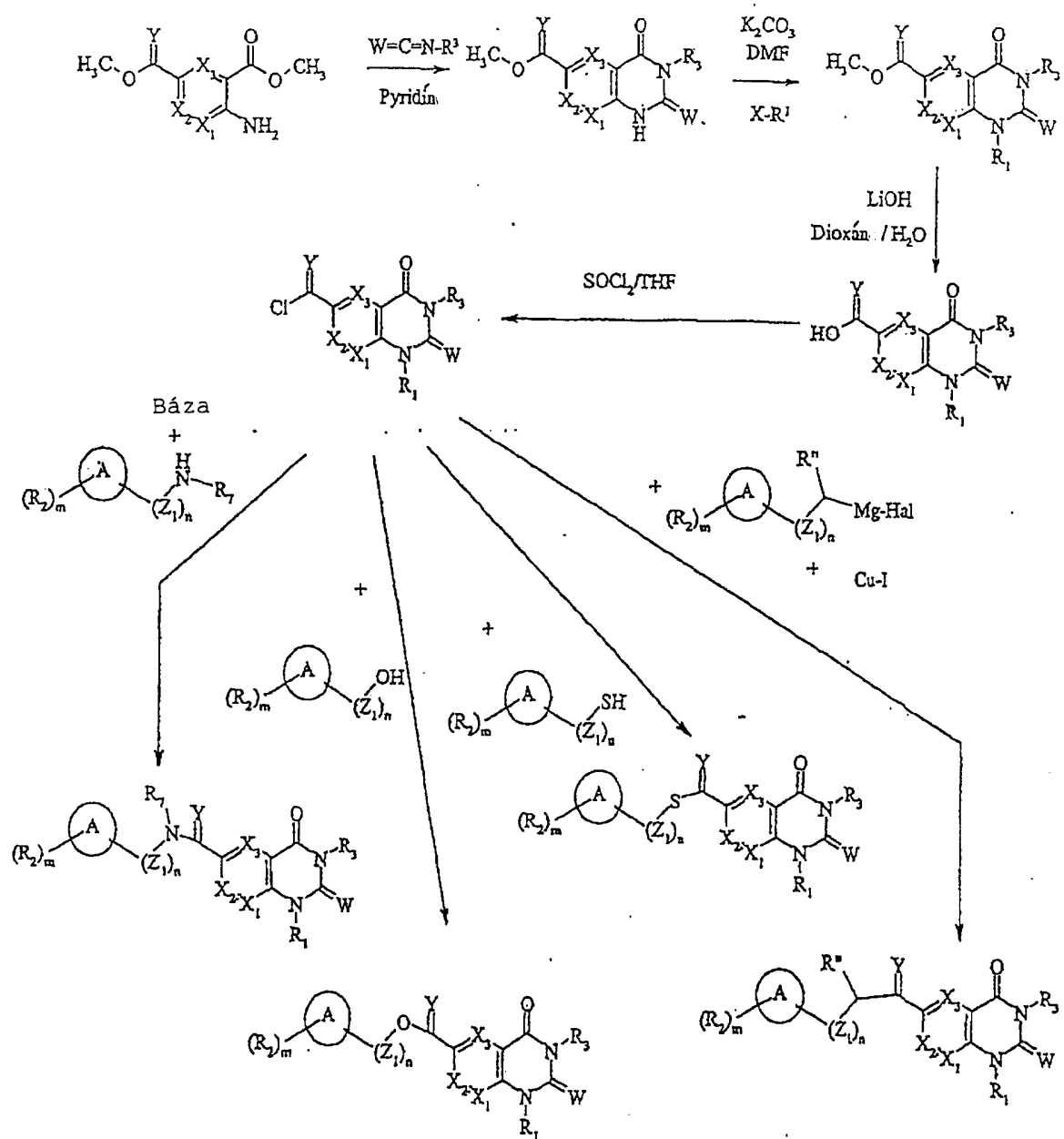
HOBT: hydrát 1-hydroxybenzotriazolu

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu získať pomocou niekoľkých syntetických postupov. Niektoré z vhodných syntetických postupov sú opísané ďalej:

A) Všeobecný spôsob:

Všeobecný spôsob syntézy zlúčenín všeobecného vzorca I je opísaný v nasledujúcej schéme.

(Poznámka: s ohľadom na lepšiu zrozumiteľnosť sú v nasledujúcich schémach vo vzorcoch ponechané dolné indexy ako sa uvádzajú v anglickom origináli.)



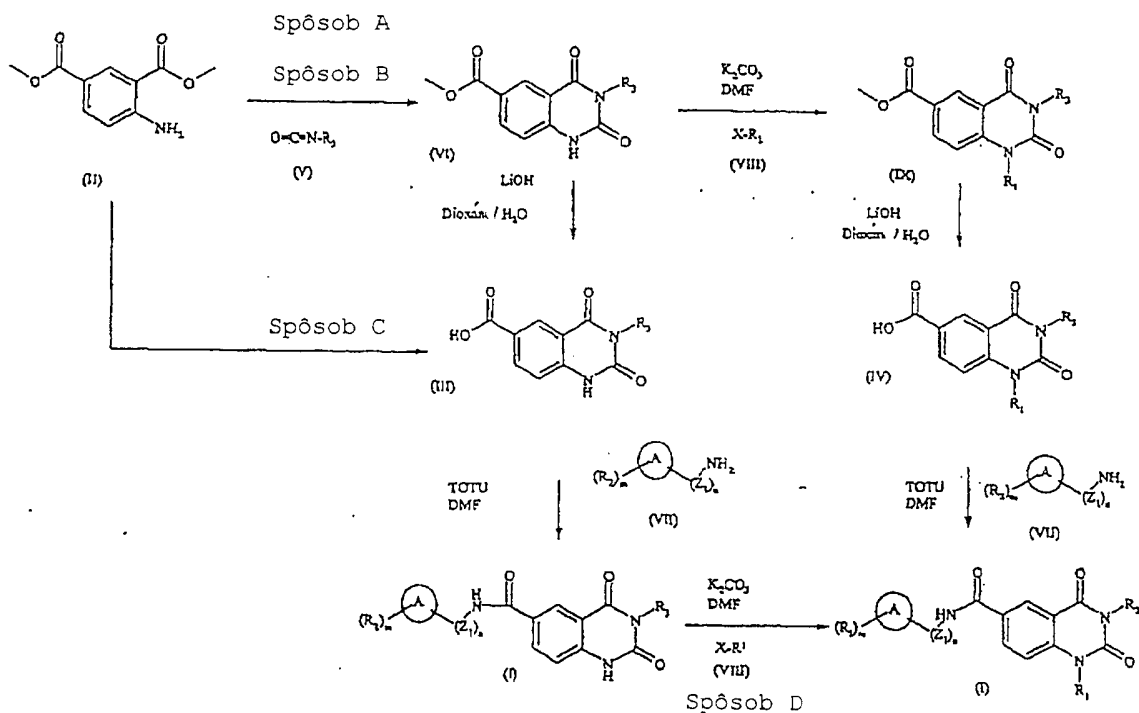
kde R^7 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina alebo heteroarylová skupina, R^n je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, aromatický alebo nearomatický heterocyklus alebo cykloalkylová

skupina, a R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , A, W, Y, Z^1 , n a m majú rovnaké významy, ako je uvedené hore pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

B) Spôsob syntézy číslo 1

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu získať najskôr pomocou spôsobu uvedeného v schéme 1:

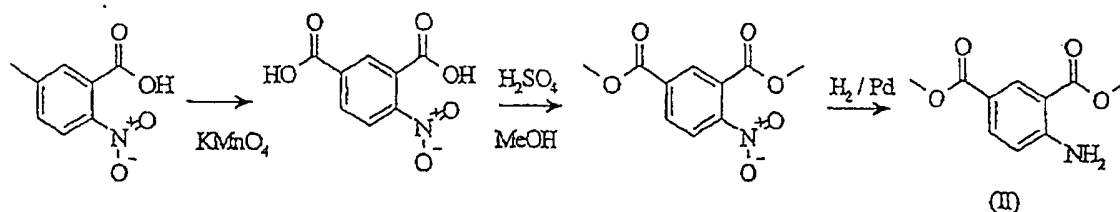
Schéma 1:



kde každý substituent má význam definovaný pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

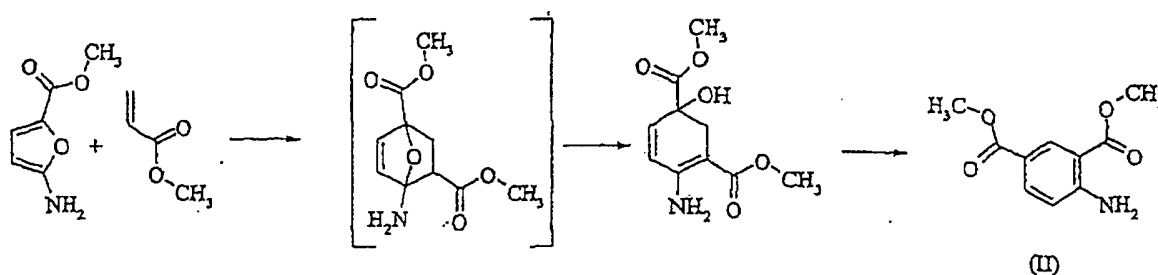
Medziprodukt všeobecného vzorca II, ktorý je východiskovou látkou pre spôsob syntézy ilustrovaný v schéme 1 hore, sa môže pripraviť podľa nasledujúcej schémy 2 uvedenej ďalej:

Schéma 2:



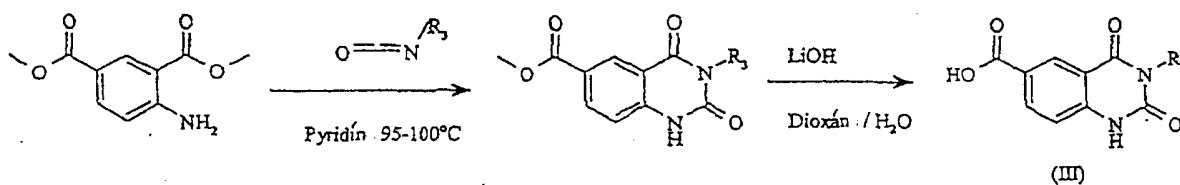
Medziprodukt všeobecného vzorca II, ktorý je východiskovou látkou pri spôsobe syntézy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu ilustrovanom v schéme 1 hore, sa môže tiež pripraviť podľa postupu ilustrovaného v schéme 3 uvedenej ďalej.

Schéma 3:



Zlúčenina všeobecného vzorca III sa môže pripraviť v súlade so spôsobom opísaným v schéme 1 hore zo zlúčeniny všeobecného vzorca II podľa syntetickej schémy 4 (spôsob A) uvedenej ďalej:

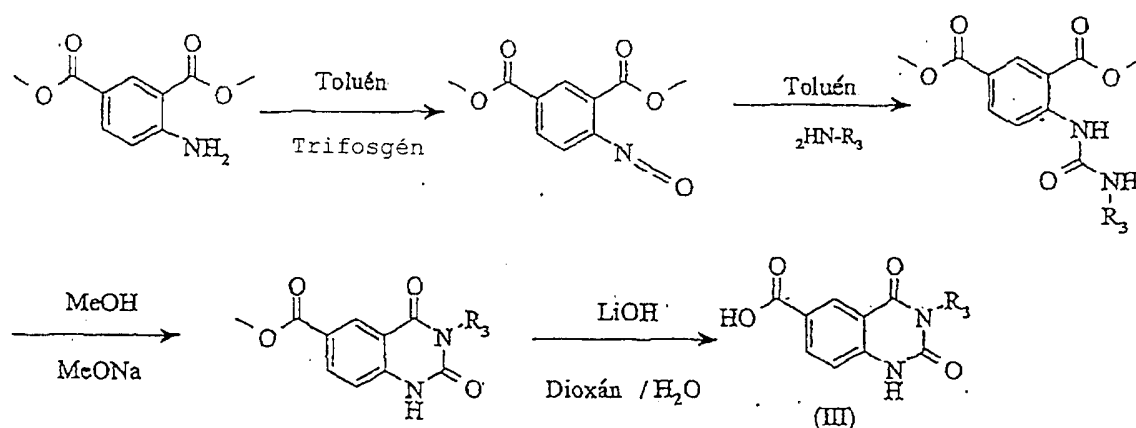
Schéma 4/Spôsob A



kde R^3 je definované hore pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Podľa iného aspektu sa môže medziprodukt všeobecného vzorca III v súlade so syntetickým spôsobom ilustrovaným v schéme 1 hore pripraviť podľa spôsobu B, ktorý je ilustrovaný v syntetickej schéme 5 uvedenej ďalej:

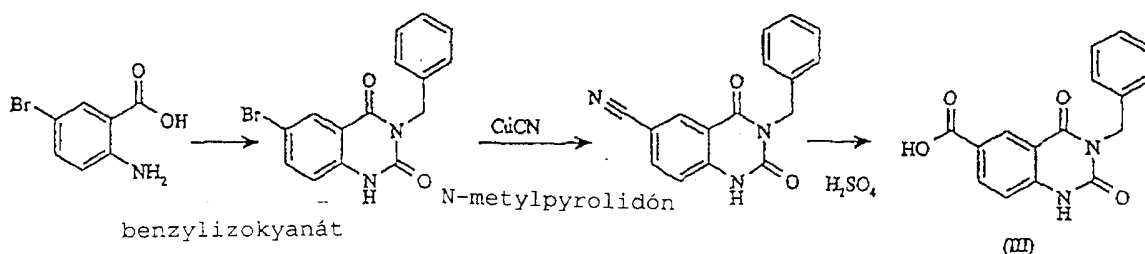
Schéma 5:



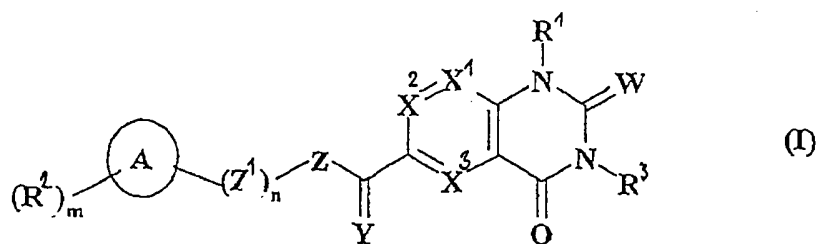
kde R^3 je definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

Podľa ďalšieho aspektu sa medziprodukt všeobecného vzorca III, kde R^3 je benzylová skupina, môže získať v súlade so syntetickým spôsobom ilustrovaným v schéme 1 hore podľa spôsobu C ilustrovaného v syntetickej schéme 6 uvedenej ďalej:

Schéma 6/Spôsob C:

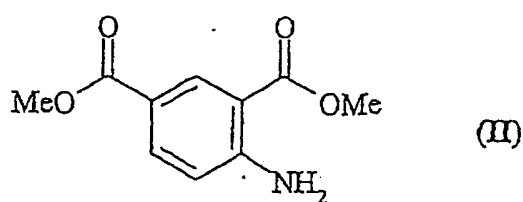


Predmetom podľa predkladaného vynálezu je konečne tiež spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde R^1 , R^2 , R^3 , Z^1 , A , n a m sú definované v opise vynálezu, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH , Y je atóm kyslíka, Z je skupina $N-R^7$ a W je atóm kyslíka,

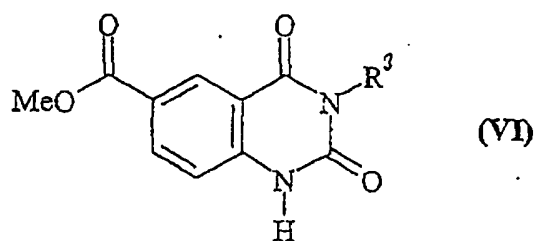
kedy sa menovaný spôsob vyznačuje tým, že zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II:



s pyridínom a zlúčeninou všeobecného vzorca V:

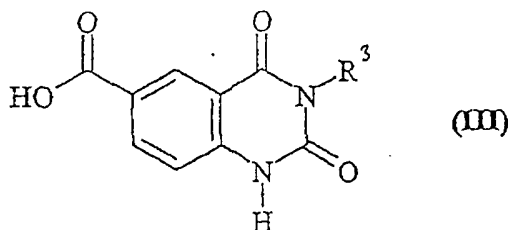


kde R^3 je definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca VI:

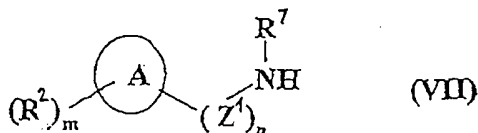


kde R^3 je definované hore,

potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VI v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^3 je definované v opise vynálezu.



Hore uvedený spôsob sa tiež vyznačuje tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca III, kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, reaguje v prítomnosti kyslého aktivátora, ako je TOTU, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:



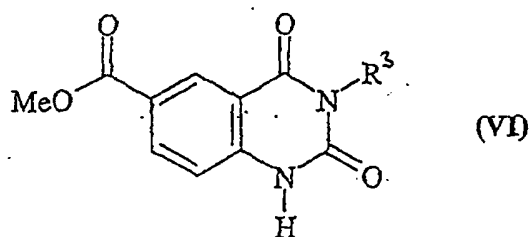
kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, aryllová skupina a heteroarylová skupina, a A, R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované hore pre zlúčeniny všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, Y je atóm kyslíka, Z je skupina N- R^7 , W je atóm kyslíka, a A, R^2 , R^3 , Z^3 , m a n sú definované hore.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , A, Z^1 , m a n sú

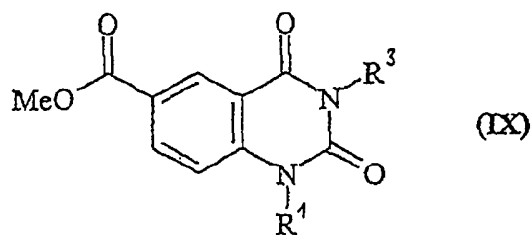
definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je skupina N- R^7 ,

kde sa menovaný spôsob vyznačuje tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VI:



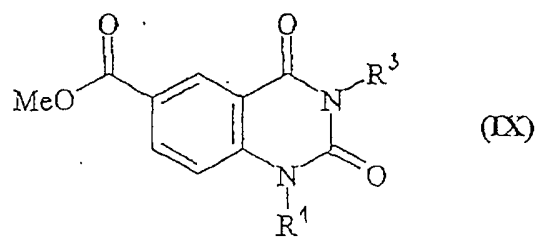
kde R^3 je definované v opise,

reaguje v prítomnosti bázy so zlúčeninou VIII všeobecného vzorca X- R^1 , kde R^1 je definované v opise vynálezu a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca IX:

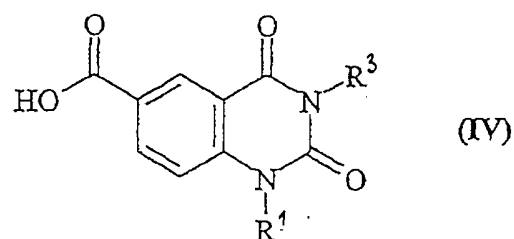


kde R^3 a R^1 sú definované hore.

Hore uvedený spôsob sa tiež vyznačuje tým, že zlúčenina všeobecného vzorca IX:

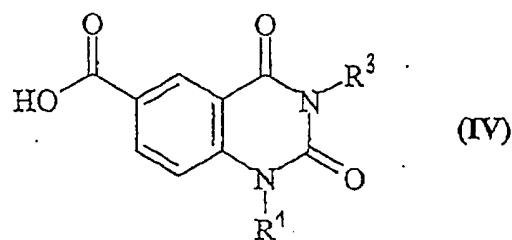


reaguje v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca IV:



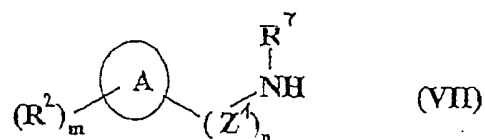
kde R^1 a R^3 sú rovnaké, ako bolo definované hore.

Hore uvedený spôsob sa tiež vyznačuje tým, že zlúčenina všeobecného vzorca IV:

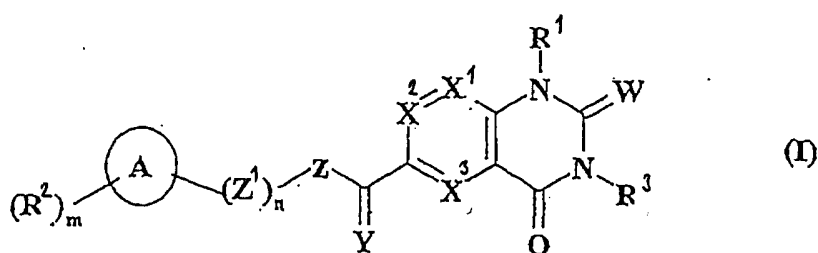


kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:

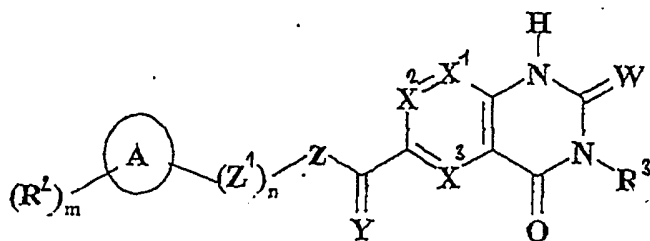


kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde R^1 , R^2 , R^3 , A , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je skupina N- R^7 .

Ďalším predmetom podľa predkladaného vynálezu je spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , W , X^1 , X^2 , X^3 , A , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, Y je atóm kyslíka a Z je skupina N- R^7 , vyznačujúci sa tým, že zlúčenina všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka,



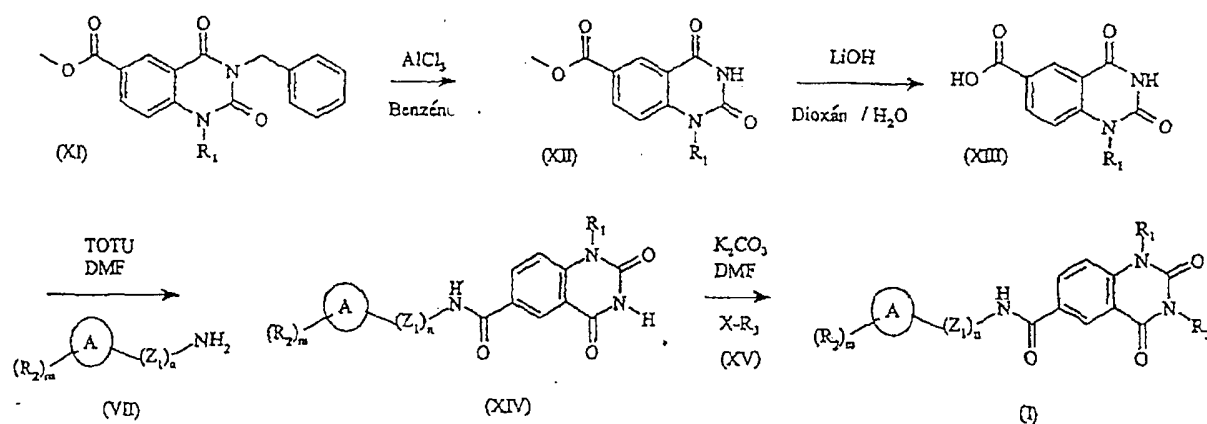
reaguje v prítomnosti bázy so zlúčeninou VIII všeobecného vzorca X- R^1 , kde R^1 je definované v opise vynálezu a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu, za získania

zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je definované v opise vynálezu.

C) Spôsob syntézy číslo 2

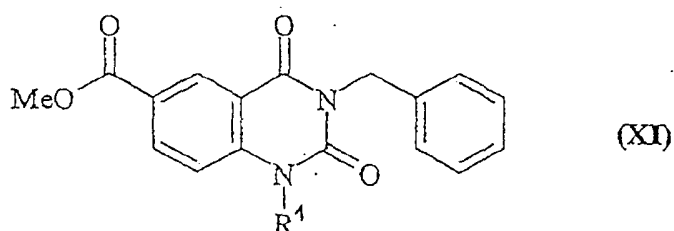
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu tiež pripraviť pomocou spôsobu uvedeného v schéme 7 ďalej.

Schéma 7:



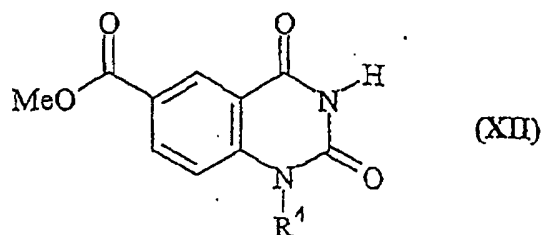
v ktorej sú všetky všeobecné substituenty rovnaké, ako boli definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH , W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, Z je skupina $N-R^7$, R^1 , R^3 , A , R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, ktorý sa vyznačuje tým, že zlúčenina všeobecného vzorca



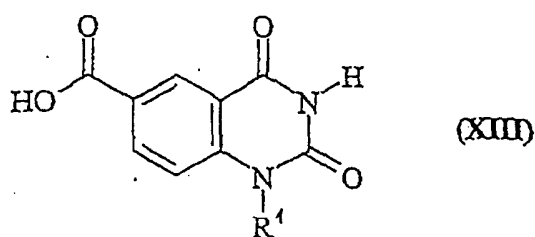
kde R^1 je definované hore,

reaguje s chloridom hlinitým v rozpúšťadle, ako je benzén, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XII:



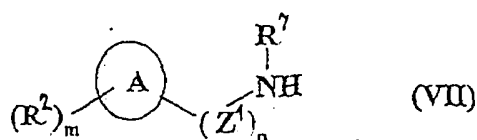
kde R^1 je definované hore.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I hore sa tiež vyznačuje tým, že zahŕňa krok, v ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XII reaguje v prítomnosti hydroxidu lítneho a zmesi dioxán/voda za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XIII:



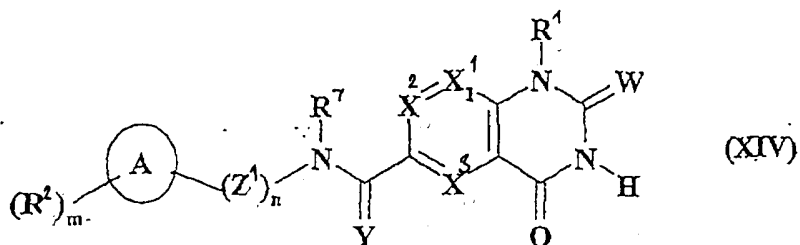
kde R^1 je definované hore.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I sa tiež vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XIII reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:



kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XIV, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, a R^7 , R^1 , A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované hore:

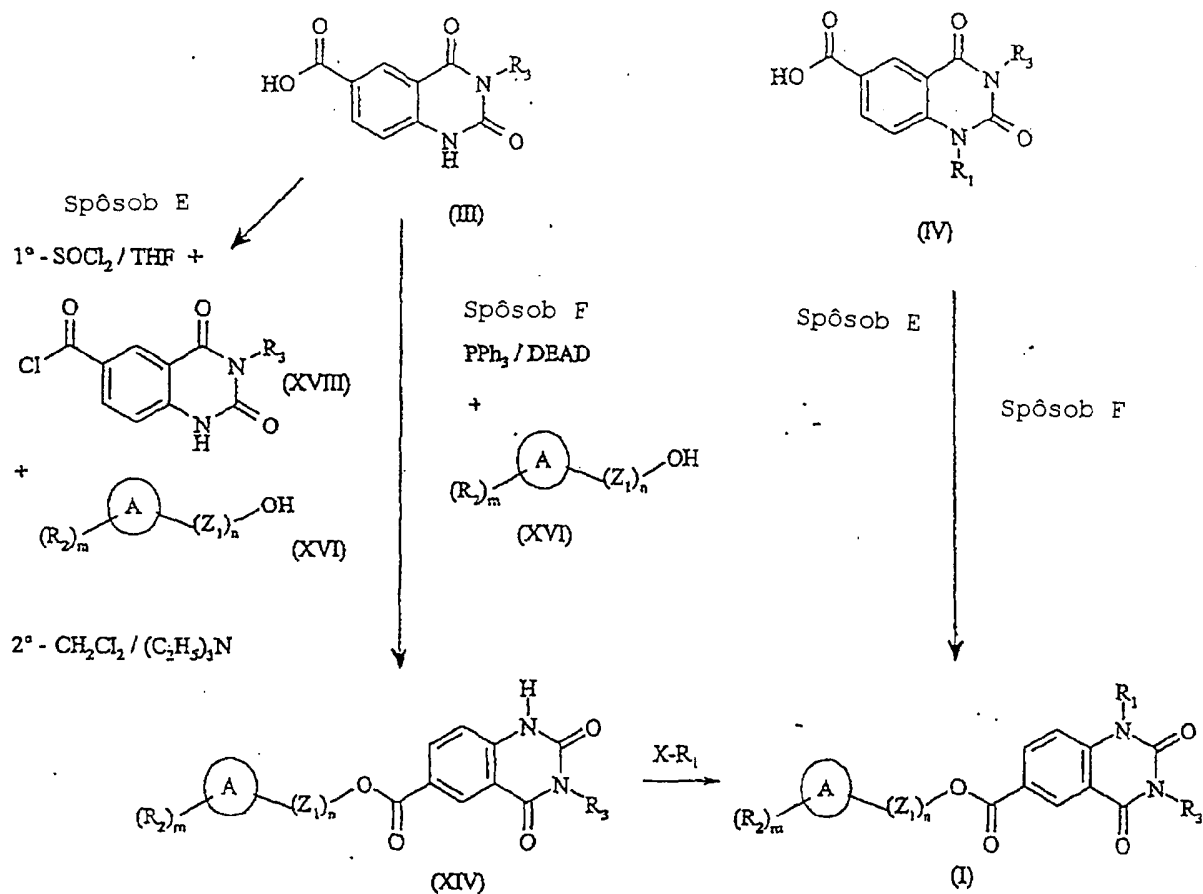


Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I hore sa tiež vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XIV reaguje so zlúčeninou XV vzorca $X-R^3$, kde R^3 je definované v opise vynálezu a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, Z je skupina $N-R^7$, a R^7 , R^1 , A , R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako boli definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

D) Spôsob prípravy číslo 3

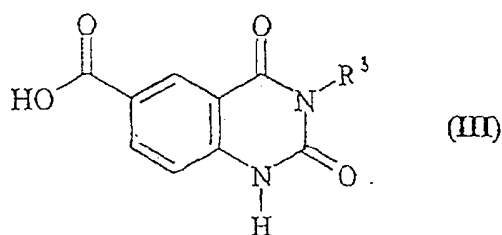
Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sa môžu tiež pripraviť pomocou spôsobu uvedeného v schéme 8 ďalej:

Schéma 8:



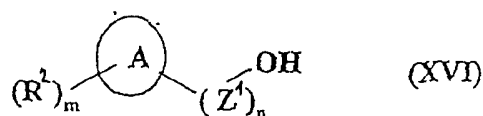
V tejto schéme je každý všeobecný substituent rovnaký, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I hore.

Predkladaný vynález sa teda tiež týka spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá je definovaná hor, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je atóm kyslíka, ktorý sa vyznačuje tým, že zlúčenina všeobecného vzorca III:



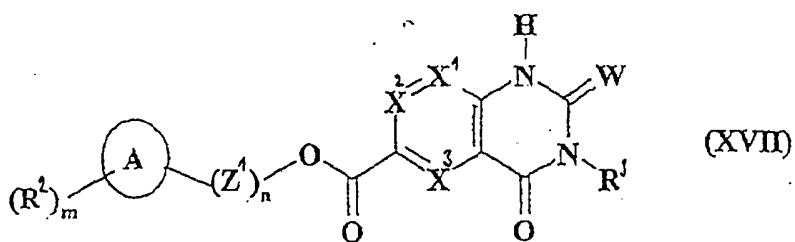
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI:



kde A, R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XVII:



kde A, R^2 , R^3 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v opise vynálezu, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, a W je atóm kyslíka.

Podľa spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I hore, menovaný spôsob tiež zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XVII reaguje v prítomnosti bázy so zlúčeninou VIII všeobecného vzorca $X-R^1$, kde R^1 je rovnaké, ako bolo definované v opise a X je odstupujúca skupina, ako je

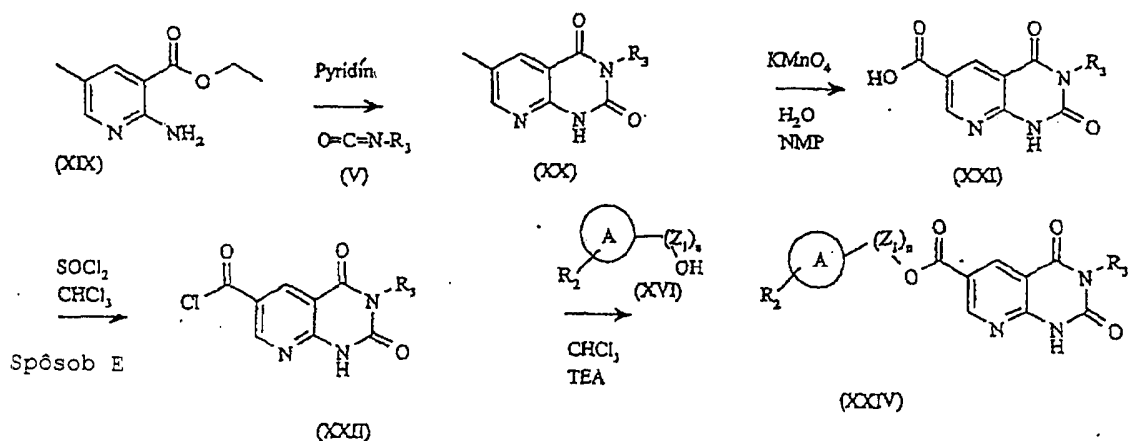
atóm halogénu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, Z je atóm kyslíka, a A, R^2 , R^3 , R^1 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v opise vynálezu.

Predkladaný vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I definovanej hore, ktorý sa vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca IV reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je atóm kyslíka.

E) Spôsob prípravy číslo 4

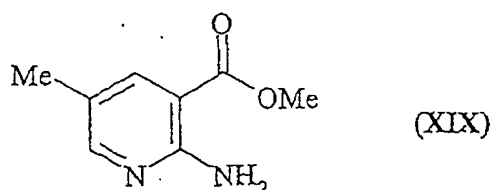
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, a najmä zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré tvoria pyridínestery, sa môžu získať pomocou postupu ilustrovaného v schéme 9 ďalej:

Schéma 9:



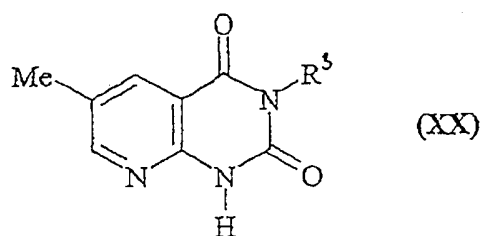
kde všetky všeobecné substituenty medziproduktov majú rovnaké významy, ako je uvedené pri zlúčeninách všeobecného vzorca I definovaných v opise vynálezu.

Predmetom podľa predkladaného vynálezu je teda tiež spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^2 a X^3 sú skupina CH, X^1 je atóm dusíka, Z je atóm kyslíka a Y je atóm kyslíka, ktorý sa vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XIX:



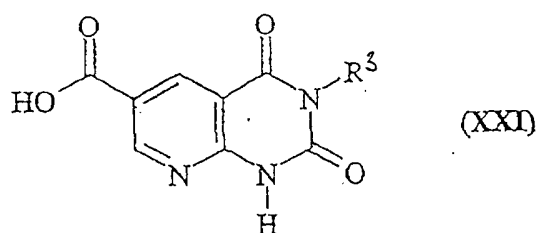
reaguje s pyridínom a zlúčeninou V všeobecného vzorca $O=C=N-R^3$, kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XX:



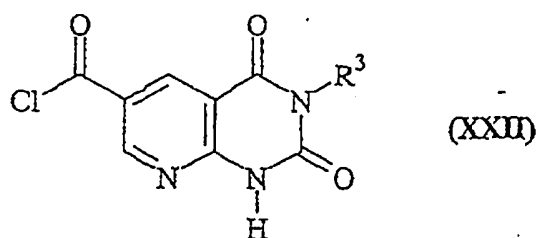
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované hore.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I hore sa tiež vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XX reaguje v prítomnosti manganistanu draselného za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXI:



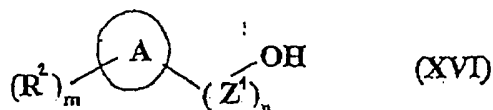
kde R^3 je definované hore.

Hore uvedený spôsob sa tiež vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XXI reaguje v prítomnosti $SOCl_2$ a chloroformu za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXII:



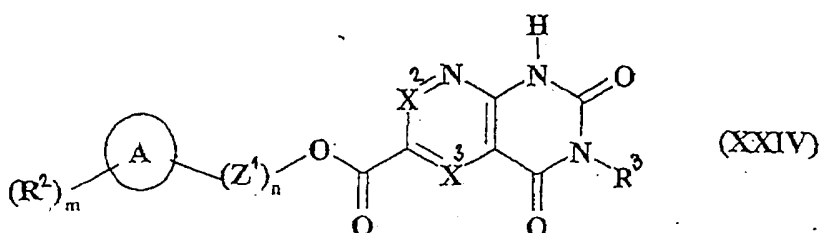
kde R^3 je definované hore.

Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sa tiež vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XXII reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI:



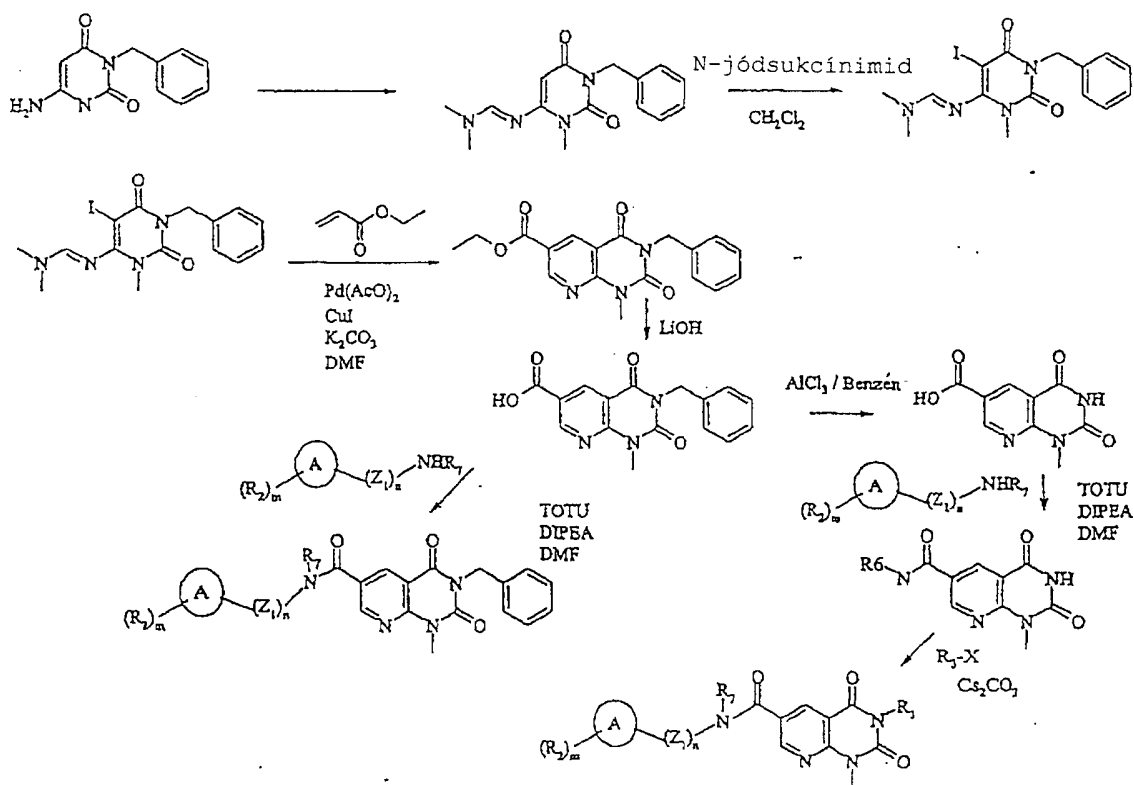
kde A, R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV, kde X^2 a X^3 sú skupina CH a A, n, m, Z^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké, ako bolo definované v opise vynálezu.

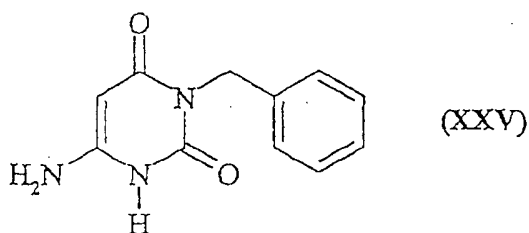


Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré tvoria pyridínamid sa môžu tiež získať pomocou spôsobu ilustrovaného v schéme 10 uvedenej ďalej.

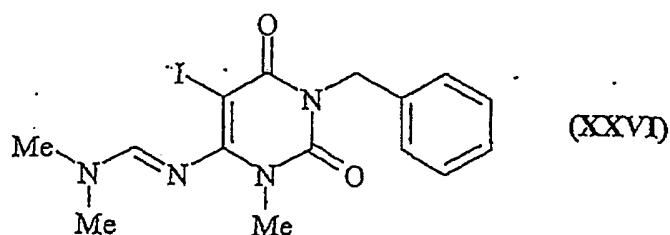
Schéma 10:



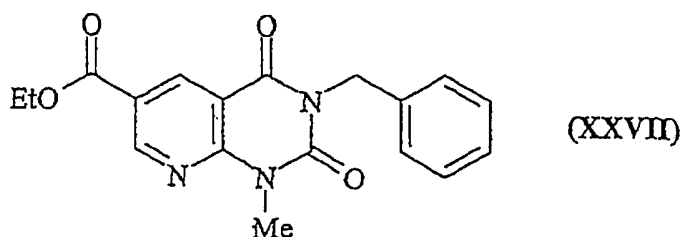
Predmetom podľa predkladaného vynálezu je teda tiež spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^2 a X^3 sú skupina CH, X je atóm dusíka, Z je skupina $-NR^7$, kde R^7 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, W je atóm kyslíka a Y je atóm kyslíka, keď sa spôsob vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XXV:



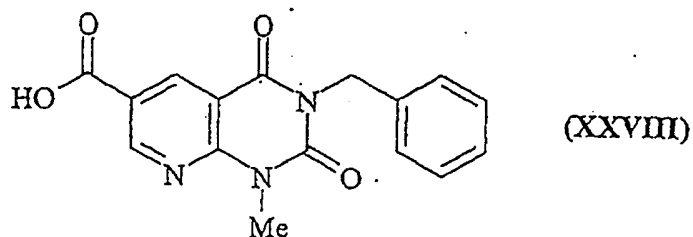
reaguje v prvom kroku s dimetylacetalom N,N'-dimetylformamidu za varu v dimetylformamide a v druhom kroku reaguje s N-jód-sukcínimidom za získania zlúčeniny vzorca XXVI:



potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XXVI s etylakrylátom v prítomnosti paládiumdiacetátu, jodidu meďného a bázy za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXVII:

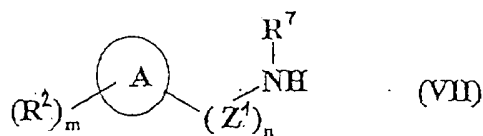


a potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXVII v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXVIII:

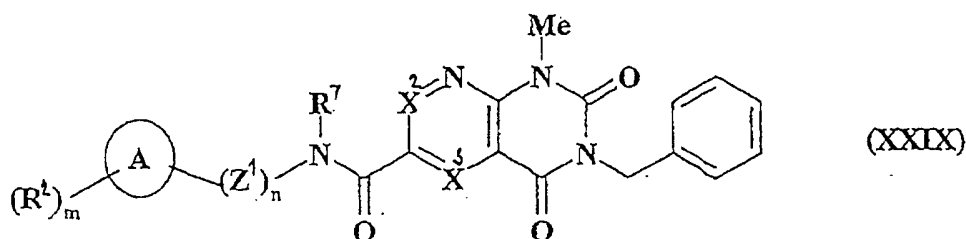


a menovaná zlúčenina vzorca XXVIII:

- buď reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:

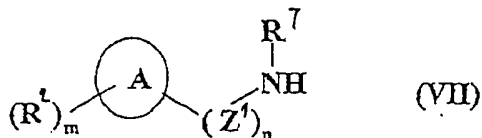


kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXIX:

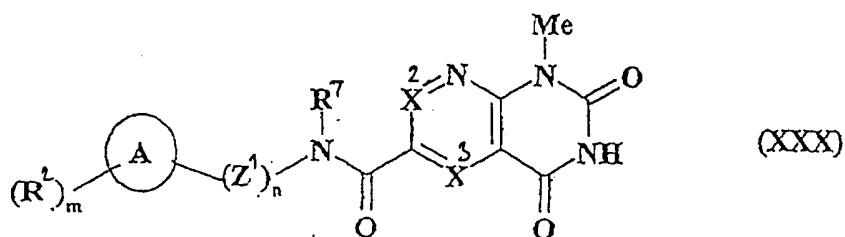


kde A , R^2 , R^7 , Z^1 , m a n sú definované hore, a X^2 a X^3 sú každé skupina $-CH$,

- alebo reaguje v prvom kroku s chloridom hlinitým v prítomnosti benzénu a v druhom kroku v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:

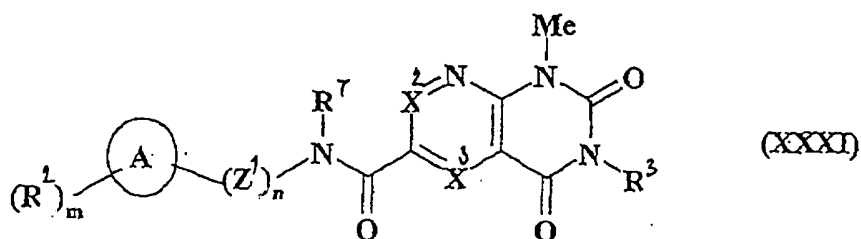


kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXX:



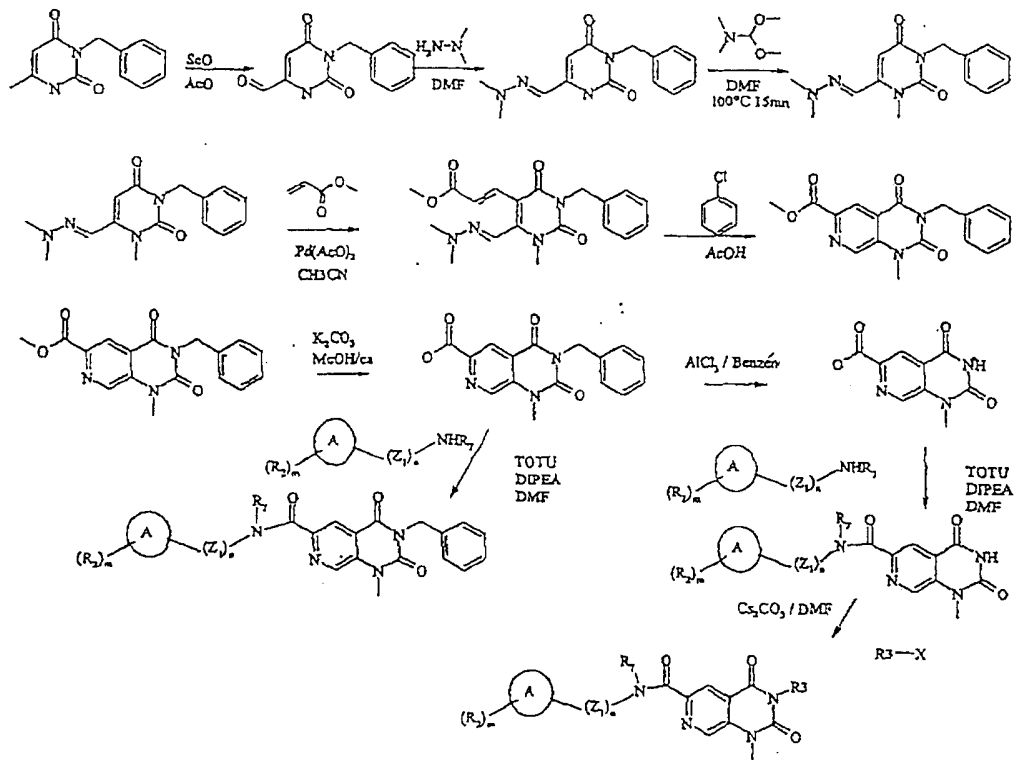
kde A, R², R⁷, Z¹, m a n sú definované hore a X² a X³ sú každé skupina -CH,

potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXX so zlúčeninou vzorca R³-X, kde R³ je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu vzorca I, v prítomnosti bázy za získania zlúčeniny vzorca XXXI:

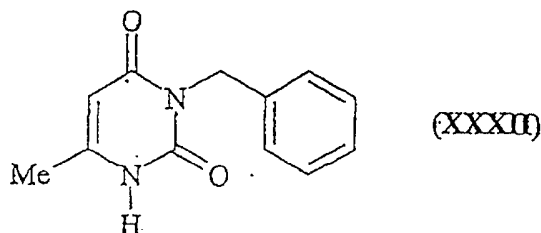


Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu, ktoré tvoria pyridínamid, a predovšetkým deriváty pyrido[3,4-d]pyrimidínu, sa môžu tiež získať pomocou spôsobu ilustrovaného v schéme 11 uvedenej ďalej:

Schéma 11:

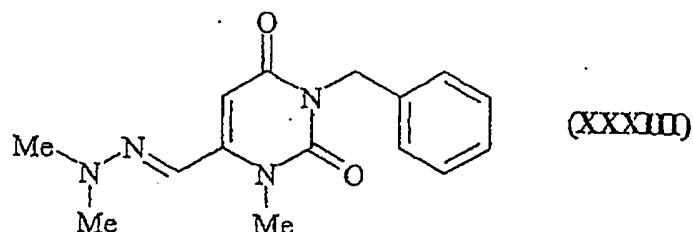


Predmetom podľa predkladaného vynálezu je teda tiež spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 a X^3 sú skupina CH, X^2 je atóm dusíka, Z je skupina $-NR^7$, kde R^7 je definované pre zlúčeninu vzorca I, W je atóm kyslíka a Y je atóm kyslíka, keď sa spôsob vyznačuje tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XXXII:

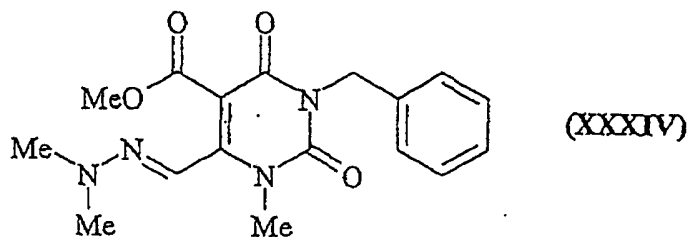


reaguje v prvom kroku s oxidom seleničitým v prítomnosti aktivátora kyseliny, v druhom kroku s dimetylhydrazínom a v

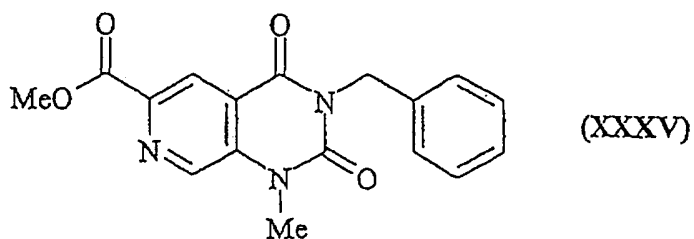
treťom kroku s dimetylacetalom N,N'-dimetylformamidu za varu v dimetylformamide, za získania zlúčeniny vzorca XXXIII:



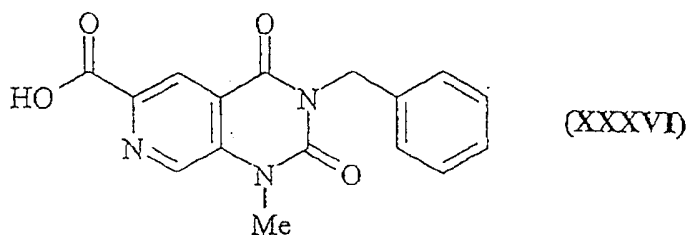
potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXXIII s metylakrylátom v prítomnosti paládiumpdiacetátu za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXIV:



potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXXIV s chlórbenzénom a kyselinou octovou za získania zlúčeniny vzorca XXXV:

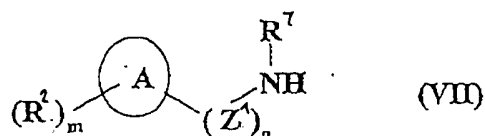


potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXXV v prítomnosti bázy za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVI:

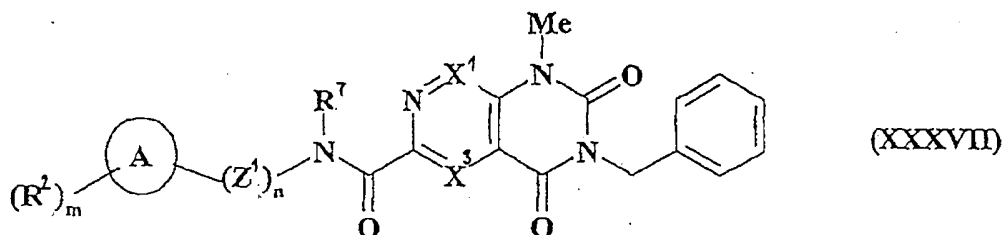


menovaná zlúčenina vzorca XXXVI:

- buď reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:

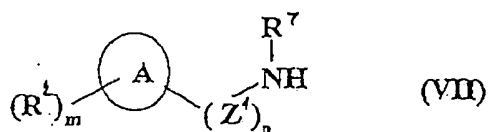


kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, aryllová skupina a heteroarylová skupina, a A, R^2 , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVII:

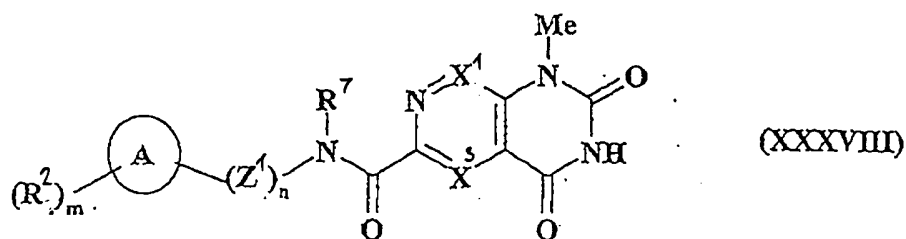


kde A, R^2 , R^7 , Z^1 , m a n sú definované hore a X^1 a X^3 sú každé skupina -CH,

- alebo reaguje v prvom kroku s chloridom hlinitým v prítomnosti benzénu a v druhom kroku v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:

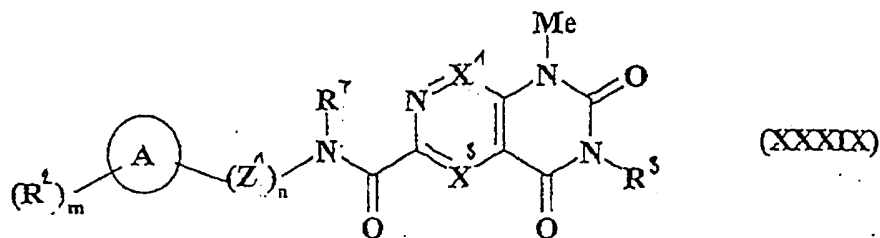


kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, aryllová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVIII:



kde A , R^2 , R^7 , Z^1 , m a n sú definované hore a X^1 a X^3 sú každé skupina $-CH$,

potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVIII so zlúčeninou všeobecného vzorca R^3-X , kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca I, v prítomnosti bázy, za získania zlúčeniny vzorca XXXIX:



Predkladaný vynález je ďalej ilustrovaný príkladmi, ktoré v žiadnom ohľade neobmedzujú jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu**Príprava A:** dimetyl-4-aminoizoftalát

Príprava podľa schémy 2

Krok 1-2: 4-nitroizoftalová kyselina

Do suspenzie 25 g (138 mmol) 5-metyl-2-nitrobenzoovej kyseliny v 300 ml vody sa pridá 5 g (89,1 mmol) KOH. Zmes sa zahrieva na 90 °C a po častiach sa pridá 158 g KMnO₄ (414 mmol) za vyplachovania vodou. Po 3 hodinách sa reakčná zmes filtruje cez kremelinu a filtrát sa okyslí na pH = 1 pomocou koncentrovanej HCl. Získaná zrazenina sa oddelí filtráciou a vysuší vo vákuu, získa sa 15,3 g produktu; výťažok = 53 %.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 5,62-5,70 (d,1H); 7,88 (d,1H); 8,16 (s,1H).

Krok 2-2: dimetyl-4-nitroizoftalát

Zmes 12,75 g (60,4 mmol) 4-nitroizoftalovej kyseliny z predchádzajúceho kroku a 13 ml H₂SO₄ a 100 ml metanolu sa cez noc zahrieva k varu. Po ochladení sa metanol odstráni vo vákuu, zvyšok sa rozpustí v 400 ml EtOAc a organická fáza sa premyje 50 ml H₂O a potom 50 ml 5% roztoku NaHCO₃, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a zahustí vo vákuu, získa sa kryštalický zvyšok, hmotnosť 12,17 g. Výťažok 84 %.

NMR DMSO ¹H δ (ppm) 3,86 (s,3H); 3,91 (s,3H); 8,16 (d,1H); 8,29-8,34 (m,2H).

Krok 3-2: dimetyl-4-aminoizoftalát

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku sa redukuje vodíkom v prítomnosti paládia ako katalyzátoru. Filtrácia cez

kremelinu a zahustenie poskytne 5,12 g produktu, výtťažok = 70 %, teplota topenia 127-128 °C.

NMR CDCl₃ ¹H δ (ppm) 3,87 (s,3H); 3,88 (s,3H); 6,30 (šs,2H); 6,65 (d,1H); 7,89 (dd,1H); 8,57 (d,1H).

Príprava podľa schémy 3 - J. Org, Chem. 1997, 62 (12), 4088-4096

Krok 1-3: dimetyl-4-amino-1-hydroxycyklohexa-3,5-dién-1,3-dikarboxylát

Do litrovej trojhrdlej banky opatrenej spätným chladičom sa predloží 526 ml benzénu a 250 ml metylakrylátu. Zmes sa umiestni do inertnej atmosféry bez vlhkosti a pridá sa 10 g (70,8 mmol) metyl-5-amino-2-furánkarboxylátu. Zmes sa 24 h zahrieva k varu. Potom sa zahustí do sucha na rotačnom vákuovom odparovači pri 50 °C a vákuu 20 mm Hg. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli v dichlórmetáne progresívne obohacovanom etylacetátom. Získa sa 15 g žltej zrazeniny, výtťažok = 93 %. TLC: CH₂Cl₂/EtOAc 70:30 (objemovo) R_f = 0,35; teplota topenia = 101,3 °C.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm) 2,87 (d,1H); 2,93 (d,1H); 3,20 (s,1H); 3,71 (s,3H); 3,82 (s,3H); 6,02 (d,1H); 5,60-6,40 (šs,2H); 6,17 (d,1H).

Krok 2-3: dimetyl-4-aminoizoftalát

Do litrovej trojhrdlej banky opatrenej spätným chladičom sa predloží 15 g (66 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 1-3 a 600 ml benzénu. Zmes sa umiestni do inertnej atmosféry s ochranou proti vlhkosti a za miešania sa pridá 13,8 g (12 ml, 98 mmol) BF₃ éterátu. Zmes sa 2 min zahrieva k varu a potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Pridá sa nasýtený vodný

roztok hydrogenuhličitanu sodného (pH 9), fázy sa oddelia, vodná fáza sa dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Organické fázy sa spoja a vysušia Na_2SO_4 . Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa 13,8 g zvyšku chromatograficky čistí na silikagéli v dichlórmetáne. Získa sa 8,5 g kryštalického produktu, výťažok = 62 %. TLC: CH_2Cl_2 $R_f = 0,30$; teplota topenia = $130,1\text{ }^\circ\text{C}$.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,87 (s,3H); 3,88 (s,3H); 6,30 (šs,2H); 6,65 (d,1H); 7,89 (dd,1H); 8,57 (d,1H).

Príprava B: 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Príprava podľa schémy 4

Krok 1-4: metyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do 50ml trojhrdlej banky opatrenej spätným chladičom a ochranou proti vlhkosti sa predloží 4 g (19,1 mmol) zlúčeniny z prípravy A a 40 ml pyridínu a potom sa pridá 3,2 g (24 mmol) benzylizokyanátu. Bezfarbý roztok sa mieša a zahrieva na $95\text{-}100\text{ }^\circ\text{C}$. Po 6 hodinách sa pridá 1 ml benzylizokyanátu a miešanie potom pokračuje pri $100\text{ }^\circ\text{C}$ cez noc. Ďalší deň sa reakčná zmes ochladí a naleje do 400 ml zmesi vody a ľadu a nechá sa miešať 30 minút. Získaná zrazenina sa potom oddelí filtráciou a produkt sa suspenduje za varu v 150 ml etanolu. Po ochladení sa produkt oddelí filtráciou, získa sa 3,7 g produktu, výťažok = 62 %.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,75 (s,3H); 4,95 (s,2H); 7,1-7,2 (m; 6H); 8,05 (d,1H); 8,35 (s,1H); 11,8 (šs,1H).

Krok 2-4: 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Do 100ml guľatej banky opatrenej spätným chladičom sa predloží 1,5 g (4,84 mmol) metyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylátu, 14 ml dioxánu a 48 ml vody. Potom sa za miešania pridá 0,41 g (9,68 mmol) hydrátovaného hydroxidu lítneho. Zmes sa 1 h zahrieva k varu (rozpustenie). Po ochladení v ľadovom kúpeli sa zmes okyslí na pH 1 koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Jemná zrazenina sa oddelí filtráciou za získania 1,3 g produktu; výtťažok = 96 %.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5,1 (s,2H); 7,2-7,35 (m,6H); 8,15 (d,1H); 8,48 (s,1H); 11,85 (s,1H); 13,1 (šs,1H).

Príprava podľa schémy 5

Krok 1-5: dimetyl-4-(3-benzylureido)ftalát

Do 1 litrovej guľatej banky opatrenej spätným chladičom a ochranou proti vlhkosti sa predloží 10 g (48 mmol) zlúčeniny z prípravy A, 200 ml bezvodého toluénu, 100 mg aktívneho uhlí a potom 12 g (40 mmol) trifosgénu. Suspenzia sa 2 h mieša a zahrieva k varu, potom sa filtruje cez kremelinu a potom sa zahustí do sucha pri 50 °C a vákuu 20 mm Hg. Zvyšok sa rozpustí v 200 ml bezvodého toluénu a za miešania sa počas niekoľkých minút pridá 4,7 ml (43 mmol) benzylamínu. Okamžite vznikne zrazenina, pridá sa 200 ml toluénu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Ďalší deň sa zrazenina oddelí filtráciou a dôkladne premyje toluénom a potom éterom. Vysušením vo vákuu sa získa 13,9 g produktu; výtťažok = 84,6 %. TLC: CH_2Cl_2 /acetón 98:2 R_f = 0,35; teplota topenia = 181,9 °C.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,8 (s,3H); 3,9 (s,3H); 4,3 (s,2H); 7,2-7,4 (m,5H); 8,0 (d,1H); 8,3 (s,1H); 8,5 (s,1H); 8,55 (d,1H); 10,2 (s,1H).

Krok 2-5: metyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do litrovej guľatej banky opatrenej spätným chladičom a ochranou proti vlhkosti sa predloží 13,7 g (40 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 1-5, 300 ml metanolu a potom 1,3 g (24 mmol) metoxidu sodného. Biela suspenzia sa 3 h zahrieva k varu, polovina metanolu sa potom odstráni na odparovači pri 50 °C. Zmes sa ochladí a okyslí na pH 4 pomocou 2 ml koncentrovanej chlorovodíkovej kyseliny a potom sa 15 min mieša. Kryštalický produkt sa potom oddelí filtráciou, získa sa 12 g produktu; výtazok = 96,7 %; TLC: CH₂Cl₂/acetón 98:2 R_f = 0,05-0,2; teplota topenia = 248,1 °C.

NMR DMSO ¹H δ (ppm) 3,9 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,2-7,4 (m, 6H); 8,15 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 11,9 (šs, 1H).

Krok 3-5: 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt sa získa analogickým postupom ako v kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2-5.

Príprava podľa schémy 6:

Krok 1-6: 3-benzyl-6-bróm-1H-chinazolín-2,4-dión

Do 250ml guľatej banky opatrenej spätným chladičom a ochranou proti vlhkosti sa predloží 10 g (46,3 mmol) 2-amino-5-brómbenzoovej kyseliny, 100 ml bezvodého pyridínu a 6,16 g (46,3 mmol) benzylizokyanátu. Roztok sa 36 h zahrieva k varu a mieša. Reakčná zmes sa ochladí a pridá sa voda, začne zrážanie. Zmes sa 1 h nechá kryštalizovať a zrazenina sa potom

oddeli filtráciou a premyje. Surový produkt (8 g) sa čistí kryštalizáciou z vriaceho etanolu, získa sa 3,4 g produktu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 4,9 (s,2H); 7,0 (d,1H); 7,03-7,2 (m,5H); 7,65 (d,1H); 7,85 (s,1H); 11,5 (s,1H).

Krok 2-6: 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonitril

Do 50ml trojhrdlej banky opatrenej spätným chladičom a ochranou proti vlhkosti sa predloží 2,5 g (7,5 mmol) zlúčeniny z kroku 1-6; 1,215 g (13,6 mmol) kyanidu medi a 22,5 ml 1-metyl-2-pyrolidinónu. Běžový roztok sa 1,5 h zahrieva na vnútornú teplotu 200 °C. Reakčná zmes sa zahustí do sucha pri 80 °C vo vákuu < 1 mm Hg. Zvyšok sa rozpustí v 300 ml 2N NH_4OH a 3x sa extrahuje dichlórmetánom. Nerozpustný podiel sa dvakrát spracuje v 20 ml zmesi 50:50 (objemovo) $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Organické fázy sa spoja a premyjú vodou, vysušia Na_2SO_4 a zahustia vo vákuu. Kryštalizáciou z 10 ml CH_2Cl_2 sa získa 1,2 g čierneho produktu; výťažok 60 %. TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f=0,50$

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 4,82 (s,2H); 6,97-7,12 (m,6H); 7,80 (d,1H); 8,1 (s,1H); 11,75 (šs, 1H).

Krok 3-6: 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Do 100ml guľatej banky opatrenej spätným chladičom sa predloží 1,4 g (5,05 mmol) zlúčeniny z kroku 2-6 a 35 ml vody a potom sa opatrne pridá 35 ml H_2SO_4 . Suspenzia sa 3 h zahrieva k varu, po ochladení sa běžová zrazenina oddeli filtráciou a premyje do neutrálnej reakcie vodou a potom metanolom. Získa sa 1,5 g produktu, výťažok = 100 %. TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f = 0,10$; teplota topenia = 360 °C.

Príprava C: 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Krok 1: metyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do 250ml trojhrdlej banky sa predloží 11,8 g (38,0 mmol) produktu z prípravy B, 120 ml dimetylformamidu a 7,9 g (57 mmol) K_2CO_3 . Suspenzia sa mieša 15 min pri teplote miestnosti. Potom sa počas 2 min pridá 27 g (12 ml, 190 mmol) jódmétánu. Suspenzia sa mieša pri teplote miestnosti 30 až 45 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v 500 ml dichlórmetánu a premyje sa 3x 300 ml vody. Organická fáza sa vysuší a rozpúšťadlo sa odstráni. Získa sa 12 g produktu; výťažok = 97,4 %. TLC: CH_2Cl_2 /acetón 98:2 R_f = 0,60; teplota topenia 179,3 °C.

NMR DMSO 1H δ (ppm) 3,6 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,55 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,6 (s, 1H).

Krok 2: 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt sa získa v 100% výťažku (10 g) postupom analogickým ako v kroku 2-4 prípravy B pri použití 9,5 g (29,3 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 1. TLC: CH_2Cl_2 /MeOH 90:10 R_f = 0,50; teplota topenia 227,2 °C.

DMSO 1H δ (ppm) 3,55 (s, 3H); 5,15 (s, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,55 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,6 (s, 1H); 13,2 (šs, 1H).

Príprava D: 1-metyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Krok 1: metyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do guľatej banky sa predloží 5,5 g (26,3 mmol) zlúčeniny z prípravy A a 50 ml pyridínu. Potom sa pridá 5,0 g (33,1 mmol) 3-fluórbenzylizokyanátu. Zmes sa 6 hodín zahrieva k varu a potom sa naraz pridá 0,8 g (5,3 mmol) 3-fluórbenzylizokyanátu. Zmes sa zahrieva cez noc k varu. Zmes sa ochladí a produkt sa zráža pridaním vody a filtruje sa. Produkt sa suspenduje v horúcom etanole a filtruje za získania 6,7 g požadovanej zlúčeniny (výťažok 78 %).

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 329,1 [M]⁺.

CHN analýza - vyrátané (%): C 62,20; H 3,99; N 8,53; zistené (%): C 62,09; H 3,85; N 8,42.

Krok 2: metyl-1-metyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do roztoku 1,8 g (5,5 mmol) produktu z predchádzajúceho kroku 1 sa rozpustí v 30 ml dimetylformamid a pridá sa 1,8 g (8,1 mmol) uhličitanu cézneho. Zmes sa mieša 10 min a potom sa pridá 1,1 g (8,1 mmol) jódmetánu. Miešanie pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa pridá voda (60 ml) a produkt sa extrahuje etylacetátom (2 x 30 ml). Organické extrakty sa spoja a premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (4 x 20 ml) a vysušia MgSO₄. Pevný produkt sa suspenduje v horúcom etylacetáte a filtruje za získania 1,7 g (výťažok 90 %) požadovanej zlúčeniny; hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 343,1 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%): C 63,16; H 4,42; N 8,18; zistené (%): C 63,02; H 4,26; N 8,06.

Krok 3: 1-metyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt (0,71 g; výťažok 76 %) sa získa analogickým postupom ako v kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2; hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 329,0 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%) C 62,20; H 3,99; N 8,53; zistené C 61,94; H 3,78; N 8,57.

Príprava E: 1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Krok 1: metyl-1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do roztoku 2,0 g (6,1 mmol) zlúčeniny z kroku 1 prípravy D v 30 ml dimetylformamidu sa pridá 1,96 g (9,2 mmol) uhličitanu cézneho. Zmes sa mieša 10 minút a potom sa pridá 1,4 g (9,2 mmol) jódetánu. Miešanie pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa pridá voda (60 ml) a produkt sa extrahuje etylacetátom (2 x 30 ml). Organické extrakty sa spoja a premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (4 x 20 ml) a vysušia MgSO₄. Pevný produkt sa suspenduje v horúcom etylacetáte a filtruje za získania 1,4 g (výťažok: 67 %) požadovanej zlúčeniny; hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 357,1 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%): C 64,04; H 4,81; N 7,86; zistené (%) C 63,72; H 4,68; N 7,75.

Krok 2: 1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

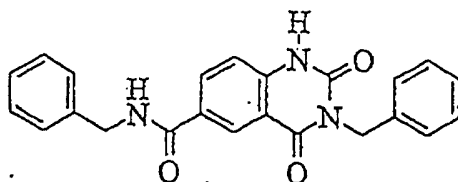
Požadovaná zlúčenina (1,1 g; výtazok 71 %) sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1; hmotnostné spektrum m/z (APCI, AP+) 343,0 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%): C 63,16; H 4,42; N 8,18; zistené (%): C 63,06; H 4,41; N 8,03.

Príklady 1 až 461 ilustrujú (bez vymedzenia) syntézu zlúčenín vzorca (1), ktoré sú osobitne aktívne podľa predkladaného vynálezu.

Príklad 1

Benzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Do 25ml guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa za miešania predloží 0,150 g (0,5 mmol) zlúčeniny z prípravy B a 8,0 ml bezvodého dimetylformamidu. Potom sa pridá 0,054 g (56 µl, 0,51 mmol) benzylamínu a 0,17 g (0,51 mmol) TOTU. Roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli na 0 °C a potom sa pridá 0,132 g (0,18 ml, 1,02 mmol) N,N-diizopropyletylamínu. Zmes sa cez noc vytemperuje na teplotu miestnosti. Po TLC analýze (90:10 CH₂Cl₂/MeOH) sa dimetylformamid odstráni vo vákuu. Získaný kryštalický zvyšok sa premiestni do dichlórmetánu s prídavkom metanolu (len na úplné rozpustenie). Organická fáza sa premyje

40 ml 1N HCl, 40 ml vody, 40 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nakoniec 40 ml vody. Organická fáza sa vysuší Na_2SO_4 a rozpúšťadlá sa odstránia vo vákuu. Získa sa 0,140 g produktu, ktorý sa rekryštalizuje z 30 ml acetonitrilu: získa sa 0,110 g produktu; výťažok 56 %; TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f = 0,65$.

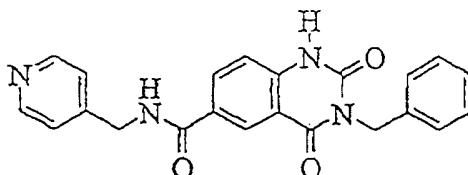
NMR DMSO ^1H δ (ppm): 4,45 (d,2H); 5,1 (s,2H); 7,1-7,4 (m,11H); 8,1 (d,1H); 8,5 (s,1H); 9,15 (m,1H); 11,15 (šs,1H).

IČ spektrum: 3425, 2364, 1722, 1640, 1509, 1442, 1304, 1261, 1078, 927, 845 cm^{-1} ;

teplota topenia = 241,2 °C; HPLC: 98,3 %.

Príklad 2

(4-Pyridylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Produkt sa získa s výťažkom 46 % (0,090 g) postupom príkladu 1 pri použití 4-pikolylamínu a po rekryštalizácii zo zmesi 50:50 EtOAc/EtOH. TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f = 0,60$.

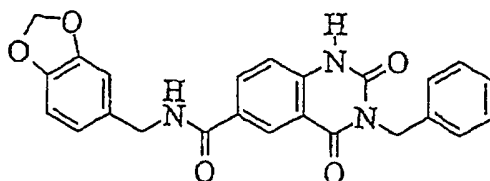
NMR DMSO ^1H δ (ppm): 4,5 (d,2H); 5,1 (s,2H); 7,2-7,4 (m,8H); 8,15 (d,1H); 8,5 (d,2H); 8,55 (s,1H); 9,25 (t,1H); 11,75 (s,1H).

IČ spektrum: 3250, 1725, 1669, 1642, 1623, 1450, 1345, 1301, 1075, 1006, 830 cm^{-1} ;

teplota topenia = 305,2 °C; HPLC: 95,1 %.

Príklad 3

Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Produkt sa získa s výťažkom 64 % (0,140 g) postupom z príkladu 1 pri použití piperonylamínu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,65.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 4,35 (d,2H); 5,1 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,7-6,95 (m,3H); 7,15-7,4 (m,6H); 8,15 (d,1H); 8,5 (s,1H); 9,1 (t,1H); 11,7 (šs,1H).

IČ spektrum: 3200, 1727, 1636, 1493, 1444, 1299, 1261, 1041, 938, 841, 763, 726 cm⁻¹;

teplota topenia = 256 °C; HPLC: 99 %.

Príklad 4

(2-Tienylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 40 % (0,080 g) postupom z príkladu 1 ale pri použití 2-tienylmetylaminu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,65; NMR DMSO ¹H δ (ppm): 4,35 (d,2H); 4,85 (s,2H); 6,7-6,85 (m,2H); 6,95-7,2 (m,7H); 7,9 (d,1H); 8,3 (s,1H); 9,05 (t,1H); 11,55 (šs,1H).

IČ spektrum: 1729, 1637, 1511, 1444, 1346, 1298, 1261, 1072, 845, 763 cm⁻¹;

teplota topenia = 236,3 °C; HPLC: 98,7 %.

Príklad 5

(3-Pyridylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 66 % (0,130 g) postupom príkladu 1 ale pri použití 3-(aminometyl)pyridínu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 4,5 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,15-7,4 (m,7H); 7,7 (d,1H); 8,15 (d,1H); 8,45 (d,1H); 8,55 (d,2H); 9,25 (t,1H); 11,8 (s,1H).

IČ spektrum: 3345, 1716, 1670, 1638, 1621, 1450, 1433, 1348, 1298, 1068, 829, 774 cm⁻¹;

teplota topenia = 252,3 °C, HPLC: 97,4 %.

Príklad 6

4-Metoxybenzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 47,2 % (0,100 g) postupom z príkladu 1 ale pri použití 4-metoxybenzylamínu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,45.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,7 (s,3H); 4,4 (d,2H); 5,1 (s,2H); 6,9 (d,2H); 7,2-7,4 (m,8H); 8,15 (d,1H); 8,5 (s,1H); 9,15 (t,1H); 11,8 (šs,1H).

IČ spektrum: 3400, 3210, 1727, 1638, 1513, 1441, 1300, 1253, 1173, 1040, 843, 760 cm⁻¹;

teplota topenia = 269 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 7

4-Chlórbenzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinalín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 19 % (0,040 g) postupom z príkladu 1 ale pri použití 4-chlórbenzylamínu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,45.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 4,5 (d,2H); 5,1 (s,2H); 7,2-7,45 (m,10H); 8,15 (d,1H); 8,5 (s,1H); 9,25 (t,1H); 11,8 (šs,1H).

IČ spektrum 3365, 3200, 1726, 1638, 1551, 1512, 1444, 1305, 1263, 1012, 844, 763 cm⁻¹;

teplota topenia = 290,6 °C; HPLC: 98,1 %.

Príklad 8

4-Metylbenzylamid 3-benzyl-2,4-diaxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 19 % (0,040 g) postupom z príkladu 1 ale pri použití 4-metylbenzylamínu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 $R_f = 0,40$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 2,3 (s,3H); 4,4 (d,2H); 5,1 (s,2H); 7,0-7,4 (m,10H); 8,15 (d,1H); 8,55 (s,1H); 9,1 (t,1H); 11,8 (šs,1H).

IČ spektrum: 3280, 1720, 1671, 1640, 1623, 1550, 1278, 848, 774, 744 cm^{-1} ;

teplota topenia = 267,8 °C; HPLC: 98,7 %.

Príklad 9

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do 50ml guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa za miešania predloží 0,500 g (1,61 mmol) zlúčeniny z prípravy C v 25 ml bezvodého dimetylformamidu. Potom sa pridá 0,244 g (0,201 ml, 1,61 mmol) piperonylamínu a 0,531 g (1,61 mmol) TOTU. Roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli na 0 °C a potom sa pridá 0,415 g (0,564 ml, 3,22 mmol) N,N-diizopropyletylamínu. Zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Po TLC analýze (90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) sa dimetylformamid odstráni vo vákuu a získaný kryštalický zvyšok sa premiestni do dichlórmetánu. Organická fáza sa premyje postupne 1N HCl, vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nakoniec opäť vodou. Organická fáza sa vysuší Na_2SO_4 a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Získa sa 0,540 g produktu, ktorý sa rekryštalizuje z acetonitrilu, získa sa 0,390 g výslednej látky; výťažok = 54,6 %.

TLC: CH₂Cl₂/acetón 90:10 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H); 4,35 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,75-6,95 (m,3H); 7,2-7,4 (m,5H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3303, 1703, 1656, 1637, 1498, 1444, 1322, 1254, 1040, 932, 845 cm⁻¹;

teplota topenia = 215,1 °C; HPLC: 99,5 %.

Príklad 10

Benzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochiazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 56,8 % (0,110 g) postupom z príkladu 9 ale pri použití benzylamínu a po kryštalizácii z acetonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/acetón 90:10 R_f = 0,55.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm) 3,65 (s,3H); 4,65 (d,2H); 5,3 (s,2H); 6,55 (m,1H); 7,2-7,6 (m,1H); 8,3 (d,1H); 8,5 (s,1H).

IČ spektrum: 1708, 1655, 1641, 1616, 1507, 1478, 1326, 1246, 930, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 198,9 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 11

Metyl-4-({[1-(3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochiazolín-6-yl)metanoyl]amino}metyl)benzoát

Produkt sa získa s výťažkom 61,5 % (0,135 g) postupom z príkladu 9 ale pri použití hydrochloridu metyl-4-(aminometyl)-

benzoátu a 3,5 ekvivalentu N,N-diizopropyletylamínu. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli pri použití gradientu 90:5 CH₂Cl₂/MeOH a potom kryštalizáciou v éteri.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,36.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,55 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,2-7,35 (m,5H); 7,45 (d,2H); 7,6 (d,1H); 7,95 (d,2H); 8,3 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,35 (t,1H).

IČ spektrum: 1123, 1706, 1657, 1642, 1617, 1506, 1477, 1284, 1109, 749 cm⁻¹;

teplota topenia = 196 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 12

4-Hydroxy-3-metoxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 42 % (0,090 g) postupom z príkladu 9 ale pri použití hydrochloridu 4-hydroxy-3-metoxybenzylamínu a 3,5 ekvivalentu N,N-diizopropyletylamínu. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli pri použití gradientu 90:5 CH₂Cl₂/MeOH a potom kryštalizáciou v éteri.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,59.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,4 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,75 (s,2H); 6,95 (s,1H); 7,2-7,40 (m,6H); 7,55 (d,1H); 8,3 (d,1H); 8,65 (s,1H); 8,8 (s,1H); 9,15 (t,1H).

IČ spektrum: 1707, 1655, 1618, 1502, 1477, 1277, 704 cm⁻¹;

teplota topenia = 183 °C; HPLC: 87,1 %.

Príklad 13

4-Metoxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 77,7 % (0,320 g) postupom z príkladu 9 ale pri použití 4-metoxybenzylamínu. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli pri použití zmesi 97:3 CH₂Cl₂/MeOH. Požadované frakcie sa spoja a zahustia, produkt sa kryštalizuje z éteru a potom oddelí filtráciou.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,8.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,2 (s,2H); 6,9 (d,2H); 7,2-7,4(m,7H); 7,6(d,1H); 8,3(d,1H); 8,65(s,1H); 9,25(t,1H).

IČ spektrum: 1705, 1660, 1636, 1505, 1251, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 191 °C; HPLC: 97,3 %.

Príklad 14

(4-Pyridylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 67,7 % (0,130 g) postupom z príkladu 9 ale pri použití 4-pikolylamínu. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli pri použití eluentu 90:5 CH₂Cl₂/MeOH. Požadované frakcie sa spoja a zahustia. Produkt sa zráža v éteri a potom oddelí filtráciou.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,18.

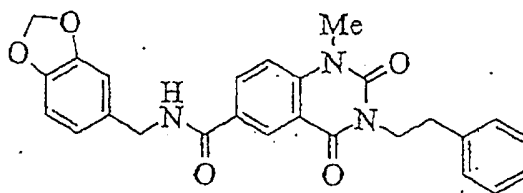
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 7,2-7,4. (m, 7H); 7,6 (d, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,5 (d, 2H); 8,65 (s, 1H); 9,35 (t, 1H).

IČ spektrum 1705, 1658, 1634, 1508, 1332, 831, 749, 705 cm^{-1} ;

teplota topenia 172 $^{\circ}\text{C}$; HPLC 98,8 %.

Príklad 15

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-fenetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Krok 1: Metyl-2,4-dioxo-3-fenetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do guľatej banky sa predloží 0,750 g (3,6 mmol) zlučieniny z prípravy A a 7,5 ml pyridínu. Potom sa pridá 0,530 g (0,5 ml; 3,6 mmol) fenetylizokyanátu. Zmes sa cez noc ponechá pri teplote 100 $^{\circ}\text{C}$. Pretože reakcia neskončila, pridá sa druhý podiel fenetylizokyanátu tzn. 2 ekvivalenty. Po zrážaní vodou, filtrácii a čistení suspendovaním v horúcom etanole sa získa 0,640 g produktu, výtťažok = 54,9 %.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,85-2,95 (m; 2H); 4,90 (s, 3H); 4,05-4,15 (m, 2H); 7,15-7,3 (m, 6H); 8,15 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 11,8 (šs, 1H).

Krok 2: 2,4-Dioxo-3-fenetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt z predchádzajúceho kroku sa hydrolyzuje na kyselinu postupom kroku 2-4 prípravy B za získania 0,500 g požadovanej zlúčeniny (výťažok: 80 %).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 2,85-2,95 (m, 2H); 4,05-4,15 (m, 2H); 7,15-7,3 (m, 6H); 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H); 11,75 (s, 1H); 13,05 (šs, 1H).

Krok 3: (Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-fenetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 57,8 % (0,205 g) postupom z príkladu 1 pri použití 250 mg (0,8 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a piperonylamínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,9 (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 4,4 (d, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,75-6,95 (m, 3H); 7,15-7,35 (m, 6H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 9,1 (t, 1H); 11,65 (šs, 1H).

IČ spektrum: 3249, 1704, 1658, 1636, 1488, 1251, 810, 753 cm^{-1} ;

teplota topenia = 296 °C; HPLC: 99,5 %.

Krok 4: (Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-fenetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do 25ml guľatej banky sa predloží 0,190 g (0,46 mmol) produktu z predchádzajúceho kroku 3, 2 ml dimetylformamidu a 0,095 g (0,68 mmol) K_2CO_3 . Zmes sa mieša 15 min pri teplote miestnosti a potom sa pridá 0,325 g (0,15 ml, 2,29 mmol) jódmetánu. Miešanie pokračuje 30 až 45 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa premiestni do dichlórmetánu a premyje sa vodou. Organická fáza sa oddelí a vysuší Na_2SO_4 . Po zahustení vo vákuu sa produkt chromatograficky čistí na silikagéli pri použití gradientu 98:2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ a potom sa

zráža v éteri za získania 0,080 g požadovanej zlúčeniny (výťažok: 76 %).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,9 (t,2H); 3,55 (s,3H); 4,15 (t,2H); 4,4 (d,2H); 5,95 (s,2H); 6,8-6,95 (m,3H); 7,15-7,35 (m,5H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,6 (s,1H); 9,15 (t,1H).

IČ spektrum: 3272, 1705, 1664, 1635, 1501, 1254, 1041, 751, 698 cm^{-1} ;

teplota topenia = 183 °C; HPLC 99,7 %.

Príklad 16

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrachinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-3-(4-metoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Produkt sa získa s výťažkom 61,3 % (0,750 g) postupom z kroku 1 príkladu 15 ale pri použití 4-metoxybenzylizokyanátu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,7 (s,3H); 3,8 (s,3H); 5,0 (s,2H); 6,8-6,95 (m,2H); 7,2-7,3 (m,3H); 8,1-8,2 (m,1H); 8,5 (s,1H); 11,9 (šs,1H).

Krok 2: 3-(4-metoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt z predchádzajúceho kroku 1 sa hydrolyzuje na kyselinu postupom kroku 2-4 prípravy B za získania 0,680 g požadovanej zlúčeniny (výťažok: 94,8 %).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,7 (s, 3H); 5,0 (s, 2H); 6,8-7,9 (m, 2H); 7,2-7,3 (m, 3H); 8,1-8,2 (m, 1H); 8,5 (s, 1H); 11,8 (s, 1H); 13,1 (šs, 1H).

Krok 3: (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 79,9 % (0,220 g) postupom z príkladu 9 pri použití 200 mg (0,6 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a piperonylamínu. Surový produkt sa zráža v dichlórmetáne.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,7 (s, 3H); 4,35 (d, 2H); 5,0 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,75-6,9 (m, 5H); 7,2-7,3 (m, 3H); 8,1 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 9,1 (t, 1H); 11,75 (s, 1H).

IČ spektrum: 1720, 1648, 1634, 1504, 1442, 1300, 1250, 1036, 766 cm^{-1} ;

teplota topenia = 252 °C; HPLC: 96,2 %.

Príklad 17

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Alkylácia produktu získaného v príklade 16 metyljodidom sa vykoná pri použití postupu príkladu 15, krok 4. Produkt sa získa po kryštalizácii z éteru: 0,080 g (výťažok: 70,4 %).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,4 (d, 2H); 5,05 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,8-6,95 (m, 5H); 7,3 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,6 (s, 1H); 9,2 (t, 1H).

IČ spektrum: 3265, 1704, 1662, 1634, 1504, 1443, 1320, 1248, 1040, 771 cm^{-1} ;

teplota topenia = 178 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 18

4-Metoxybenzylamid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: (4-metoxybenzyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 82 % (0,270 g) postupom z príkladu 9 pri použití 240 mg (0,74 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 16 a 4-metoxybenzylamínu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,7 (2s,6H); 4,4 (d,2H); 5,0 (s,2H); 6,8-6,95 (m,4H); 7,2-7,35 (m,5H); 8,15 (d,2H); 8,5 (s,1H); 9,15 (t,1H); 11-75 (šs,1H).

Krok 2: 4-metoxybenzylamid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 94,4 % (0,260 g) postupom z príkladu 15 kroku 4 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,6 (s,3H); 3,7 (dd,6H); 4,45 (d,2H); 5,1 (s,2H); 6,8-6,95 (m,4H); 7,25-7,40 (m,4H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 1705, 1655, 1641, 1614, 1510, 1247, 1175, 1033 cm^{-1} ;

teplota topenia = 195 °C; HPLC: 99,5 %.

Príklad 19

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(1-naft-1-yletyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa postupom z príkladu 16 kroku 1 až 3 pri použití v kroku 1 1-(1-naftyl)etylizokyanátu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,95 (d,3H); 4,35 (d,2H); 6,0 (s,2H); 6,7-6,8 (m,2H); 6,8-6,9 (m,2H); 7,2 (d,1H); 7,4-7,5 (m,2H); 7,6 (t,1H); 7,85-8,0 (m,5H); 8,10 (d,1H); 8,45 (s,1H); 9,10 (t,1H); 11,6 (šs,1H).

Príklad 20

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(pyrid-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: dimetyl-4-(3-pyrid-4-ylmetylureido)izoftalát

Produkt sa získa s výťažkom 94,2 % postupom kroku 1-5 z prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príprave A a 4-pyridínmetylamínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,8 (s,3H); 3,9 (s,3H); 4,3 (d,2H); 7,30-7,35 (m,2H); 8,0-8,1 (m,1H); 8,4 (t,1H); 8,5-8,6 (m,4H); 10,3 (s,1H).

Krok 2: metyl-2,4-dioxo-3-(pyrid-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Produkt sa získa postupom z kroku 2-5 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

DMSO ^1H δ (ppm): 3,85 (s,3H); 5,1 (s,2H); 7,20-7,30 (m,3H); 8,2 (d,1H); 8,4-8,5 (m,3H); 11,95 (šs,1H).

Krok 3: 2,4-dioxo-3-(pyrid-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5,1 (s, 2H); 7,20-7,30 (m, 3H); 8,2 (d, 1H); 8,4-8,5 (m, 3H); 11,9 (s, 1H); 13,1 (šs, 1H).

Krok 4: (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(pyrid-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 26,7 % (0,850 g) postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a piperonylamínu. Po odfiltrovaní nerozpustného materiálu sa dimetylformamid odstráni vo vákuu. Zvyšok sa zráža v dichlórmetáne.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4,40 (d, 2H); 5,0 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,80-6,9 (m, 3H); 7,20-7,30 (m, 3H); 8,1-8,2 (m, 1H); 8,4-8,5 (m, 3H); 9,1 (t, 1H); 11,8 (s, 1H);

IČ spektrum: 3267, 1713, 1645, 1626, 1444, 1313, 1040, 920, 769 cm^{-1} .

teplota topenia = 291,2 °C; HPLC: 87,7 %.

Príklad 21

Benzylamid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochianazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: Metyl-N-benzyl-6-(3-tien-2-ylmetylureido)izoftalát

Produkt sa získa postupom z kroku 1-5 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príprave A a 2-tiofenmetylamínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,8 (s,3H); 3,9 (s,3H); 4,5 (d,2H); 6,9-7,0 (m,2H); 7,4 (m,1H); 8,0-8,05 (m,1H); 8,4 (t,1H); 8,5 (s,1H); 8,6-8,65 (m,1H); 10,15 (s,1H).

Krok 2: metyl-2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Produkt sa získa postupom z kroku 2-5 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,8 (s,3H); 5,25 (s,2H); 6,9 (d,1H); 7,1 (s,1H); 7,25 (d,1H); 7,4 (d,1H); 8,1-8,15 (m,1H); 8,5 (s,1H); 11,9 (šs,1H).

Krok 3: 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Produkt sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5,25 (s,2H); 6,95 (d,1H); 7,15 (d,1H); 7,2-7,3 (m,1H); 7,4 (d,1H); 8,1-8,2 (m,1H); 8,5 (s,1H); 11,9 (s,1H); 13,1 (šs,1H).

Krok 4: benzylamid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 61,9 % (0,160 g) postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a benzylamínu. TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,8.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4,50 (d,2H); 5,2 (s,2H); 6,90-7,4 (m,9H); 8,15 (d,1H); 8,6 (s,1H); 9,2 (t,1H); 11,8 (s,1H);

IČ spektrum 3185, 1730, 1646, 1633, 1512, 1446, 1292, 1260, 845, 763 cm^{-1} ;

teplota topenia = 264,8 °C; HPLC: 99,5 %.

Príklad 22

Benzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrachinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 87 % (0,090 g) postupom kroku 4 príkladu 15 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 21.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,8.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,6 (s,3H); 4,50 (d,2H); 5,3 (s,2H); 6,90-7,0 (m,1H); 7,2-7,5 (m,7H); 7,55 (d,1H); 8,3 (d,1H); 8,7 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3257, 1704, 1657, 1637, 1513, 1490, 1325, 1251, 829, 787 cm^{-1} ;

teplota topenia = 223,7 °C; HPLC: 99,9 %.

Príklad 23

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 59 % (0,170 g) postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 21 a piperonylamínu. Surový produkt sa zráža v dichlórmetáne.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,4.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4,40 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,75-7,0 (m,4H); 7,1 (s,1H); 7,25 (d,1H); 7,40 (d,1H); 8,2 (d,1H); 8,55 (s,1H); 9,20 (t,1H); 11,8 (s,1H).

IČ spektrum: 3185, 1727, 1632, 1502, 1445, 1300, 1259, 1040, 936, 846, 765 cm^{-1} ;

teplota topenia = 270,1 °C; HPLC 95,2 %.

Príklad 24

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 79,7 % (0,085 g) postupom z kroku 4 príkladu 15 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 23.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,8.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,6 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,30 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,8-7,0 (m,4H); 7,2 (d,1H); 7,40 (d,1H); 7,5-7,6 (m,1H); 8,2-8,30 (m,1H); 8,6 (s,1H); 9,20 (t, 1H).

IČ spektrum: 3251, 1705, 1659, 1635, 1501, 1446, 1328, 1253, 1041, 926, 784 cm^{-1} ;

teplota topenia = 224,2 °C; HPLC: 99,8 %.

Príklad 25

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 67,8 % (0,170 g) postupom z príkladu 15 krokov 1 až 3 pri použití v prvom kroku zlúčeniny

získanej v príprave A a 4-chlórbenzylizokyanátu. Produkt sa získa po zrážaní v dichlórmetáne.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4,35 (t,2H); 5,1 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,75-6,9 (m,3H); 7,25 (d,1H), 7,35 (s,4H); 8,15 (d,1H); 8,5 (s,1H); 9,15 (t,1H); 11,8 (šs,1H).

IČ spektrum: 3265, 1734, 1653, 1633, 1504, 1440, 1254, 1041, 811, 761 cm^{-1} ;

teplota topenia = 290 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 26

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 88,9 % (0,085 g) postupom z príkladu 15 kroku 4 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 25. Produkt sa izoluje kryštalizáciou v éteri.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,40 (t,2H); 5,15 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,75-6,9 (m,3H); 7,35 (s,4H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3249, 1704, 1658, 1636, 1488, 1251, 810, 753 cm^{-1} ;

teplota topenia = 231 °C; HPLC: 99,6 %.

Príklad 27

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa (0,035 g) postupom z príkladu 20 krokov 1 až 4 pri použití v prvom kroku zlúčeniny získanej v príprave A a monometylamínu a v kroku 4 piperonylamínu na amidáciu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 96/10 R_f = 0,50.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,35 (s,3H); 3,55 (s,3H); 4,40 (d,2H); 6,0 (s,2H); 6,75-6,95 (m,3H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,6 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 1703, 1649, 1501, 1486, 1256, 1037, 923 cm⁻¹;

teplota topenia = 279 °C; HPLC: 97,3 %.

Príklad 28

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 36 % (0,040 g) postupom z príkladu 20 krokov 1 až 4 pri použití v prvom kroku zlúčeniny získanej v príprave A a piperonylamínu a v kroku 4 piperonylamínu na amidáciu.

Krok 1: dimetyl-4-(3-benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyluroido)izofthalát

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm): 3,9 (s,6H); 4,4 (s,2H); 5,1 (t,1H); 6,70-6,85 (m,3H); 6,95 (s,2H); 8,1-8,2 (m,1H); 8,6-8,7 (s,2H); 10,6 (šs,1H).

Krok 2: metyl-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,8 (s,3H); 5,0 (s,2H); 5,9 (s,2H); 6,8 (s,2H); 6,9 (s,1H); 7,25 (d,1H); 8,15 (d,1H); 8,5 (s,1H); 11,8 (šs,1H).

Krok 3: 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5,0 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,8 (s,2H); 6,9 (s,1H); 7,3 (d,1H); 8,2 (d,1H); 8,5 (s,1H); 11,85 (s,1H); 13,05 (šs,1H).

Krok 4: (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 4,40 (s,2H); 5,0 (s,2H); 5,9 (s,4H); 6,75-6,95 (m,6H); 7,20-7,30 (m,1H); 8,05-8,15 (m,1H); 8,45-8,55 (m,1H); 9,1 (m,1H); 10,3 (m,1H).

IČ spektrum: 3271, 1739, 1649, 1630, 1503, 1440, 1250, 1041, 926, 759 cm^{-1} ;

teplota topenia 245,2 °C; HPLC: 81,5 %.

Príklad 29

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 40,5 % (0,050 g) postupom z príkladu 15 kroku 4 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 28.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,35 (s,2H); 5,0 (s,2H); 6,0 (s,4H); 6,80-7,0 (m,6H); 7,5 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,6 (s,1H); 9,15-9,2 (m,1H).

IČ spektrum: 3302, 1703, 1663, 1630, 1490, 1247, 1041, 929, 807, 785 cm^{-1} ;

teplota topenia 197,5 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 30

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-etyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do guľatej banky opatrenej ochranou proti vlhkosti sa za miešania predloží 0,150 g (0,35 mmol) zlúčeniny z príkladu 2 a potom 3 ml bezvodého dimetylformamidu. Potom sa pridá 0,075 g (0,525 mmol) K_2CO_3 . Zmes sa mieša 15 min a potom sa pridá 0,273 g (0,14 ml, 1,75 mmol) jódetánu. Miešanie pokračuje 1 h. Rozpúšťadlo sa potom odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v 50 ml dichlórmetánu a premyje sa 2x 50 ml vody a potom sa vysuší nad Na_2SO_4 a zahustí vo vákuu. Produkt sa kryštalizuje z 8 ml acetonitrilu, získa sa 0,070 g požadovanej zlúčeniny; výtťažok = 43,7 %. TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,25 (t,3H); 4,2 (q,2H); 4,4 (d,2H); 5,15 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,75-6,95 (m,3H); 7,2-7,4 (m,5H); 7,65 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,15 (t,1H).

IČ spektrum: 1701, 1658, 1633, 1506, 1488, 1458, 1246, 1217, 1038, 926, 803 cm^{-1} ;

teplota topenia = 176,5 °C; HPLC: 99 %.

Príklad 31

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-cyklopropylmetyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 76,8 % (0,130 g) postupom z
príkladu 30 pri použití cyklopropylmetyl bromidu. Produkt sa
získa po zrážaní v diizopropyléteri.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 0,4-0,55 (m, 4H); 1,25 (m, 1H); 4,1 (d, 2H);
4,35 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,85 (m, 3H); 7,3
(m, 5H); 7,7 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 9,2 (t, 1H).

IČ spektrum: 1703, 1656, 1641, 1504, 1467, 1307, 1261, 1241,
1043, 936, 845, 748 cm⁻¹;

teplota topenia = 184,4 °C; HPLC: 97,2 %.

Príklad 32

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-izobutyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Produkt sa získa s výťažkom 35,3 % (0,060 g) postupom z
príkladu 30 pri použití izobutyl bromidu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,65.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm) 1,0 (d, 6H); 2,15 (m, 1H); 4,0 (d, 2H); 4,5
(d, 2H); 4,25 (s, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,55 (m, 1H); 6,8 (m, 3H);
7,25 (m, 4H); 7,45 (d, 2H); 9,25 (t, 1H); 8,45 (s, 1H).

IČ spektrum: 1705, 1660, 1643, 1548, 1502, 1456, 1303, 1260,
1245, 1043, 923 cm⁻¹;

teplota topenia = 146,0 °C; HPLC: 96,8 %.

Príklad 33

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Zmes 0,870 g (1,7 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 1 prípravy C, 20 ml benzénu a 2,1 g (16,1 mmol) AlCl₃ sa 7 h ponechá pri teplote 50 °C. Po ochladení sa zmes zráža zmesou vody a ľadu. Nerozpustný materiál sa rozpustí v dichlórmetáne a chromatograficky sa čistí na silikagéli za elúcie gradientom CH₂Cl₂/acetón. Získa sa 0,510 g požadovanej zlúčeniny.

Krok 2: (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Hydrolyza zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 sa vykoná pomocou LiOH v zmesi dioxán/voda ako v predchádzajúcom príklade. Amidácia s piperonylamínom poskytne 0,160 g požadovaného produktu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,45.

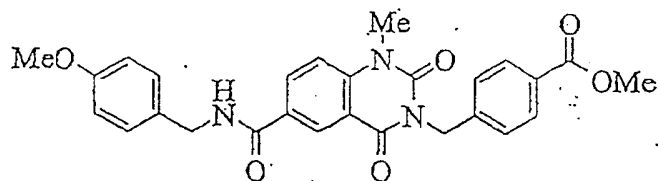
NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,45 (s, 3H); 4,4 (d, 2H); 6,0 (s, 2H); 6,75, -6,95 (m, 3H); 7,5 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,55 (s, 1H); 9,2 (t, 1H); 11,7 (s, 1H).

IČ spektrum: 3290, 1697, 1635, 1503, 1484, 1324, 1258, 1040, 844 cm⁻¹;

teplota topenia = 279 °C; HPLC: 98,7 %.

Príklad 34

Metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát



Krok 1: 4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Príprava je rovnaká ako v príklade 33 pri použití 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny (NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,3H); 7,5 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,50 (s,1H); 11,75 (šs,1H); 13,1 (šs,1H)) a 4-metoxybenzylamínu v dimetylformamide s TOTU a DIPEA.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,50 (s,1H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,55 (s,1H); 9,20 (t,1H); 11,65 (šs,1H).

Krok 2: metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Zmes 0,8 g (2,36 mmol) produktu získaného v predchádzajúcom kroku 1 a 8 ml bezvodého dimetylformamidu sa mieša s 1,15 g (3,54 mmol) uhličitanu cézneho. Miešanie trvá 15 minút a potom sa pridá 0,81 g (3,54 mmol) metyl-4-(brómmetyl)benzoátu a zmes sa 1,25 h ponechá pri 90 °C a potom sa mieša cez noc. Potom sa pridá 15 ml vody a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organická fáza sa premyje vodou a zahustí do sucha. Produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli za

elúcie gradientom CH₂Cl₂/MeOH za získania 0,220 g požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MEOH 90:10 R_f = 0,85.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,7 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,4 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,9 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,45 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,9 (d,2H); 8,25 (dd,1H); 8,6 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3387, 1709, 1658, 1642, 1508, 1286, 1248, 1110, 1032, 835, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 189,2 °C; HPLC: 96,5 %.

Príklad 35

4-[6-(4-Metoxibenzylylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Zmes 0,16 g (3,3 mmol) produktu získaného v príklade 34 sa hydrolyzuje zmesou 1,2 ml dioxánu a 4,2 ml vody pomocou 28 mg monohydrátu LiOH. Zmes sa 10 min zahrieva k varu. Po okyslení na pH 1 koncentrovanou HCl sa zrazenina oddelí filtráciou za získania 0,120 g požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,4 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,9 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,40 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,25 (dd, 1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H) 12,9 (šs,1H).

IČ spektrum 3378, 1702, 1658, 1645, 1616, 1506, 1297, 1248, 1125, 839, 788, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 262,5 °C; HPLC 100 %.

Príklad 36

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-((E)-3-fenylalyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Zmes 0,100 g (0,28 mmol) zlúčeniny z príkladu 33 a bezvodého dimetylformamidu sa mieša s 0,060 g (0,42 mmol) K_2CO_3 . Zmes sa 15 min mieša a potom sa pridá 0,085 g (0,42 mmol) cinamylbromidu. Zmes sa 2 h ponechá pri 70 °C. Po zahustení vo vákuu sa zvyšok premiestni do dichlórmetánu, premyje vodou a potom vysuší nad Na_2SO_4 . Rozpušťaadlo sa odstráni a produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie gradientom 90:5 $CH_2Cl_2/MeOH$. Zrážanie v éteri poskytne 0,070 g (výťažok = 51 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:5 R_f = 0,46.

NMR: DMSO 1H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 4,4 (d, 2H); 4,75 (d, 2H); 6,0 (s, 2H); 6,3-6,4 (m, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,80-6,95 (m, 3H); 7,2-7,35 (m, 3H); 7,4 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 9,25 (t, 1H).

IČ spektrum 1659, 1643, 1503, 1477, 1246, 754 cm^{-1} ;

teplota topenia = 174 °C; HPLC: 98,4 %.

Príklad 37

Benzyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Zmes 0,5 g (1,7 mmol) zlúčeniny z prípravy B, 0,44 g (1,7 mmol) trifenylfosfínu a 0,44 ml (4,3 mmol) benzylalkoholu sa mieša v 20 ml TF. Potom sa po kvapkách za miešania pridá roztok 0,27 ml (1,1 mmol) DEAD v 10 ml tetrahydrofuránu.

Miešanie pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Zrazenina sa oddelí filtráciou cez kremelinu a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v 50 ml etylacetátu a postupne premyje vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Po vysušení na $MgSO_4$ a zahustení vo vákuu sa surový produkt chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 50:50 hexán/ $EtOAc$. Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za získania 0,190 g (výťažok = 29 %) požadovanej kryštalickej zlúčeniny.

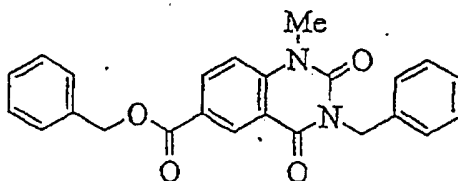
hmotnostné spektrum: m/z 387,2 ($M+H$)⁺.

NMR: DMSO 1H δ (ppm): 5,06 (s, 2H); 5,34 (s, 2H); 7,22-7,46 (m, 10H); 8,20 (d, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,89 (s, 1H).

CHN analýza ($C_{23}H_{18}N_2O_4$) vyrátané (%): C=71,49, H=4,70, N=7,25; zistené (%): C=71,28, H=4,94, N=7,11.

Príklad 38

Benzyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát



Zmes 0,084 g (0,217 mmol) produktu z príkladu 37 a bezvodého tetrahydrofuránu sa mieša v aparatúre s ochranou proti vlhkosti a v inertnej atmosfére. Potom sa pridá 0,14 ml 1,6M roztoku BuLi v hexáne (0,224 mmol). Zmes sa mieša 10 minút a potom sa pridá 0,04 ml (0,642 mmol) metyljodidu. TF sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v $EtOAc$ a premyje postupne vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu

sodného. Po vysušení nad $MgSO_4$ a zahustení vo vákuu sa surový produkt chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 50:50 hexán/EtOAc. Požadované frakcie sa spoja a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Svetložltý produkt sa zráža v éteri, získa sa 0,049 g požadovanej zlúčeniny, výťažok = 56 %.

Hmotnostné spektrum: m/z 401,2 (M+H)+.

NMR DMSO 1H δ (ppm): 3,31 (s,3H); 5,12 (s,2H); 5,37 (s,2H); 7,21-7,60 (m,11H); 8,28 (d,1H); 8,58 (s,1H).

CHN analýza ($C_{24}H_{20}N_2O_4$) vyrátané (%): C = 71,99, H = 5,03, N = 7,00; zistené (%): C = 71,71, H = 5,25, N = 6,87.

Príklad 39

4-Piridylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Zlúčenina sa získa postupom z príklad 37 ale pri použití dichlórmetánu ako rozpúšťadla, hmotnostné spektrum produktu: m/z 388,2 (M+H)+.

DMSO 1H δ (ppm): 5,07 (s,2H); 5,41 (s,2H); 7,20-7,32 (m,6H); 7,43 (d,2H); 8,26 (d,1H); 8,53-8,58 (m,3H); 11,93 (s,1H).

CHN analýza ($C_{22}H_{17}N_3O_4 \cdot 0,3H_2O$) vyrátané (%): C=67,27, H=4,52, N=10,70; zistené (%): C=67,32, H=4,40, N=10,47.

Príklad 40

4-Pyridylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbuylát

Zlúčenina sa získa postupom z príkladu 37 ale pri použití zlúčeniny z prípravy C a 4-pyridylkarbinolu.

Hmotnostné spektrum: m/z 402,3 (M+H)+.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 5,14 (s,2H); 5,42 (s, 2H); 7,23-7,33 (m,5H); 7,43-7,45 (m,2H); 7,60 (d,1H); 8,32-8,36 (m,1H); 8,57-8,64 (m,3H).

CHN analýza ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,14 \text{H}_2\text{O}$): vyrátané (%): C 68,39, H 4,81, N 10,40; zistené (%): C 68,40, H 4,71, N 10,38.

Príklad 41

Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa predloží 0,100 g (0,337 mmol) zlúčeniny z prípravy B a 1 ml bezvodého TF. Suspenzia sa mieša a pridá sa 0,24 g (0,150 ml, 2,025 mmol) tionylchloridu. Zmes sa potom 1,5 h zahrieva k varu. Po ochladení sa roztok zahustí do sucha a získaných 0,110 g chloridu kyseliny sa použije v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa predloží 0,080 g (0,51 mmol) piperonylalkoholu a 1 ml dichlórmetánu a 0,051 g (0,070 ml, 0,51 mmol) trietylamínu. Roztok sa ochladí na 0 °C a pridá sa zmes hore uvedeného chloridu kyseliny v 2,5 ml dichlórmetánu. Zmes sa potom mieša 48 h pri teplote miestnosti. Vzniknutá zrazenina sa oddelí filtráciou a 0,050 g surového produktu sa čistí rekryštalizáciou z acetonitrilu. Výťažok 0,025 g; 17 %; TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,85.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 5,1 (s,2H); 5,25 (s,2R); 6,05 (s,2H); 6,9-7,4 (m,9H); 8,2 (d,1H); 8-5 (s,1H); 11,9 (šs,1H).

IČ spektrum: 1715, 1656, 1624, 1446, 1285, 1262, 1080, 928, 865, 764 cm^{-1} ;

teplota topenia = 238,5 °C; HPLC: 99,7 %.

Príklad 42

Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa (0,140 g) postupom z príkladu 41 ale pri použití zlúčeniny z prípravy C a piperonylalkoholu.

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,85.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,55 (s, 3H); 5,15 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,05 (s, 2H); 6,9-7,4 (m, 8H); 7,6 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,6 (s, 1H).

IČ spektrum: 1716, 1703, 1659, 1618, 1447, 1294, 1227, 1103, 935, 813, 763 cm^{-1} ;

teplota topenia = 199,5 °C; HPLC: 98,8 %.

Príklad 43

Benzyl-1-benzyl-2,4-dioxo-3-pyrid-4-ylmetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Zmes 0,5 g (1,7 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 20 a 15 ml bezvodého TF sa za miešania doplní 0,2 ml (1,7 mmol) benzylchloridu a 1,2 g (8,7 mmol) K_2CO_3 . Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Obvyklým spracovaním sa získa požadovaná zlúčenina.

Hmotnostné spektrum: m/z 478,2 (M+H)+.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5,19 (s,2H); 5,35 (s,2H); 5,39 (s,2H); 7,25-7,45 (m,13H); 8,19 (d,1H); 8,47-8,49 (m,2H); 8,62 (s,1H).

CHN analýza ($\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$) vyrátané (%): C=72,94, H=4,85, N=8,80; zistené (%) C=72,58, H=4,79, N=8,57.

Príklad 44

4-Pyridylmetyl-2,4-dioxo-3-(tienyl-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Zlúčenina získaná v kroku 3 príkladu 21 (0,69 g; 2,3 mmol) reaguje postupom z príkladu 37 pri použití 4-pyridylkarbinolu.

Hmotnostné spektrum: m/z 394,2 (M+H)+.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 5,21 (s,2H); 5,40 (s,2H); 6,93 (d,H); 7,11 (m,1H); 7,28 (d,1H); 7,40 (d,1H); 7,40 (t,2H); 8,24 (d,1H); 8,49-8,59 (m,3H).

CHN analýza $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot 0,13\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 0,03\text{éter}$ vyrátané: C=59,81; H=3,86; N=10,33; zistené (%): C 59,79, H 3,82, N 10,32.

Príklad 45

4-Pyridylmetyl-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa (0,040 g) postupom z príkladu 37 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 28 a 4-pyridylkarbinolu. Produkt sa kryštalizuje z metanolu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,70.

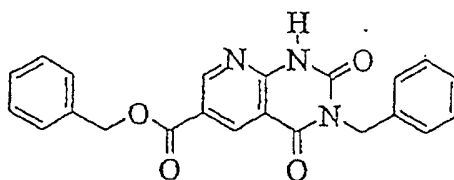
NMR DMSO ^1H δ (ppm): 5,0 (s,2H); 5,70 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,85 (s,2H); 7,0 (s,1H); 7,4 (d,1H); 7,95-8,05 (m,2H); 8,3-8,35 (m,1H); 8,60 (s,1H); 8,8-8,95 (m,2H); 12,0 (m,1H).

IČ spektrum: 1710, 1670, 1622, 1501, 1440, 1279, 1236, 1041, 923, 764 cm^{-1} ;

teplota topenia = 204,4 °C; HPLC: 92,4 %.

Príklad 46

Benzyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidín-6-karboxylát



Krok 1: 3-Benzyl-6-metyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,4-dión

Zmes 20 g (111 mmol) etyl-2-amino-5-metylnikotinátu a 200 ml pyridínu sa zahrieva k varu a potom sa pridá 13,7 ml (111 mmol) benzylizokyanátu. Zahrievanie k varu pokračuje cez noc. Po ochladení sa zrazenina oddelí filtráciou a premyje 2x100 ml etanolu a 2x100 ml éteru. V dvoch podieloch sa získa 10 g produktu; výťažok 34 %.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,5.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,2 (s, 3H); 5,0 (s, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H); 8,1 (s, 1H); 9,5 (s, 1H).

teplota topenia = 279 °C; HPLC: 91 %.

Krok 2: 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Do guľatej banky sa predloží 3,0 g (11,2 mmol) produktu z predchádzajúceho kroku 1, 100 ml H_2O , 7,1 g (44,9 mmol) KMnO_4 a 10 ml NMP. Reakčná zmes sa cez noc zahrieva k varu a potom sa

horúca filtruje. Filtrát po ochladení kryštalizuje. Zrazenina sa oddelí filtráciou a do filtrátu sa pridá 40 ml živice Amberlite IR 120(+). Zmes živice a kyseliny sa filtruje a kyselina sa extrahuje premytím zmesou 70:30 CH₂Cl₂/MeOH. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu za získania 0,32 g bielej pevnej látky (výťažok = 10 %).

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 5,0 (s,2H); 7,15-7,25 (m,5H); 8,65 (s,1H); 9,1 (s,1H); 12,4 (s,1H).

Krok 3: benzyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylát

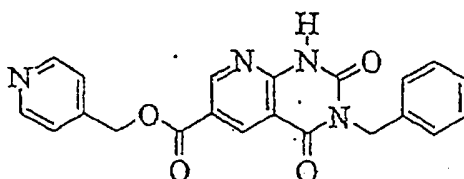
ESTerifikácia zlúčeniny z predchádzajúceho kroku 2 sa vykoná postupom opísaným v príklade 37 pri použití benzylalkoholu. Po zrážaní v metanole sa získa 0,040 g požadovaného produktu (výťažok = 31 %): TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,8.

NMR CDCl₃ ¹H δ (ppm): 5,2 (s,2H); 5,4 (s,2H); 7,2-7,6 (m,1H); 9,05 (s,1H); 9,3 (s,1H); 10,9 (s,1H).

teplota topenia = 223 °C; HPLC: 93,1 %.

Príklad 47

4-Pyridylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylát



Uvedená zlúčenina sa získa s výťažkom 20 % (0,050 g) postupom opísaným v príklade 37 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 46 a 4-pyridylkarbinolu.

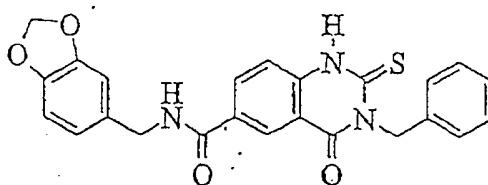
TLC: EtOAc/MeOH 99:1 R_f = 0,6.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 5,05 (s,2H); 5,4 (s,2H); 7,15-7,41 (m,5H); 7,45 (d,2H); 8,55 (d,2H); 8,7 (s,1H); 9,15 (s,1H); 12,55 (s,1H);

teplota topenia 280 °C; HPLC: 97 %.

Príklad 48

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Syntéza sa uskutoční podľa syntetickej schémy 1, počas cyklizácie na 4-oxo-2-tioxochinazolín sa použije benzylozo-tiokyanát. Po hydrolýze a amidácii piperonylamínom sa získa 0,100 g požadovanej zlúčeniny. TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,64.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 4,4 (d,2H); 5,65 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,75-6,95 (m,3H); 7,2-7,4 (m,5H); 7,45 (d,1H); 8,2 (d,1H); 8,55 (s,1H); 9,2 (t,1H); 13,2 (šs,1H).

IČ spektrum: 1698, 1636, 1619, 1528, 1446, 1194, 1037, 768 cm⁻¹;

teplota topenia 249 °C; HPLC: 97,2 %.

Príklad 49

4-[6-(4-Hydroxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa za miešania predloží 0,7 g (1,44 mmol) zlúčeniny z príkladu 34 a 70 ml bezvodého dichlórmetánu. Za miešania sa po kvapkách pridá 1,4 ml (14,4 mmol) BBr₃ v 7 ml dichlórmetánu. Po 2 h pri teplote miestnosti je reakcia dokončená. Po obvyklom spracovaní sa získa 0,280 g požadovanej zlúčeniny, výťažok = 42 %.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,15.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,35 (d,2H); 5,2 (s,2H); 6,65 (d,2H); 7,10 (d,2H); 7,40 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,15 (t,1H); 9,2 (s,1H); 12,8 (šs,1H).

IČ spektrum: 3403, 2553, 1697, 1658, 1615, 1507, 1482, 1423, 1247, 1109, 829, 752 cm⁻¹;

teplota topenia = 174,0 °C; TLC 97,06 %.

Príklad 50

4-Metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Postupom opísaným v príklade 1 sa nechá reagovať 0,3 g (0,64 mmol) zlúčeniny z príkladu 35 a 2M roztok dimetylamínu v TF. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli a zráža v éteri za získania 0,160 požadovanej zlúčeniny (výťažok: 49,9 %).

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 2,0 (s,3H); 3,05 (s,3H); 3,60 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,60 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,60 (t,1H); 6,85 (d,2H); 7,3 (m,5H); 7,45 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,50 (s,1H).

IČ spektrum: 3378, 1710, 1654, 1641, 1618, 1508, 1476, 1246, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 189 °C; HPLC: 97 %.

Príklad 51

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-3-(4-metylkarbamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 50 ale pri použití metylamínu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,55.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,75 (d,3H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,35 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,75 (d,2H); 8,25 (q,1H); 8,35 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036, 825, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 255,1 °C; HPLC: 97,0 %.

Príklad 52

4-Metoxibenzylamid 3-allyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-allylbromidu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,8 (s,3H); 4,4 (d,2H); 4,55 (d,2H); 5,10-5,20 (m,2H); 5,80-5,95 (m,1H); 6,9 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,6 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 1703, 1642, 1615, 1508, 1477, 1246, 765 cm^{-1} ;

teplota topenia 207 °C; HPLC 98,9 %.

Príklad 53

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(2-pyrol-1-yletyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 1-(2-brómetyl)pyrolu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,7 (s,3H); 4,15 (m,2H); 4,25 (m,2H); 4,40 (d,2H); 5,90 (s,2H); 6,7 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,55 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3338, 1708, 1655, 1640, 1508, 1478, 1251, 1117, 1032, 835, 734 cm^{-1} ;

teplota topenia = 147 °C; HPLC 96,6 %.

Príklad 54

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(2-prop-2-ynyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a prop-2-ynylbromidu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,15 (s,1H); 3,55 (s,3H); 3,7 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,70 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3265, 1710, 1667, 1635, 1501, 1326, 1249, 1036, 825, 783, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 206 °C; HPLC: 97,7 %.

Príklad 55

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-(3-metylbut-2-enyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 1-bróm-3-metylbut-2-énu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,65 (s,3H); 1,75 (s,3H); 3,50 (s,3H); 3,7 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,55 (d,2H); 5,20 (t,1H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum 3282, 1705, 1659, 1634, 1500, 1314, 1246, 826 cm^{-1} ;

teplota topenia = 187 °C; HPLC: 96,9 %.

Príklad 56

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-ylmetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 2-(brómetyl)pyridínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,7 (s,3H); 4,40 (d,1H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (m,3H); 7,35 (d,1H); 7,60 (4,1H); 7,70 (m,1H); 8,25 (d,1H); 8,40 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 1702, 1658, 1643, 1618, 1508, 1476, 1331, 1248, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 156 °C; HPLC 99,5 %.

Príklad 57

4-Metoxybenzylamid 3-karbamoylmetyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 2-chlóracetamidu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,7 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,5 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,20 (s,1H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,65 (s,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 1655, 1531, 1509, 1477, 1303, 1249, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 269 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 58

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-(brómmetyl)pyridínu.

DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,7 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (d,2H); 7,20-7,40 (m,3H); 7,55 (d,1H); 7,75 (d,1H); 8,25 (m,1H); 8,45 (d,1H); 8,60 (m,2H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 1699, 1660, 1615, 1500, 1479, 1249, 1032, 752, 712 cm^{-1} ;

teplota topenia = 140 °C; HPLC: 89,6 %.

Príklad 59

4-Metoxibenzylamid 1,1-metyl-3-(1-metylpiperidin-3-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-brómmetyl-1-metylpiperidínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 0,85-1,00 (m,1H); 1,30-1,45 (m,1H); 1,55-2,05 (m,5H); 2,10 (s,3H); 2,60 (m,2H); 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 3,85 (d,2H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 2926, 1655, 1641, 1508, 1247, 788 cm^{-1} ;

teplota topenia = 174 °C; HPLC: 99,3 %.

Príklad 60

4-Metoxibenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-(brómmetyl)benzotrilitu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,45-7,60 (m,3H); 7,75 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3411, 2216, 1708, 1649, 1616, 1251, 839, 765 cm^{-1} ;

teplota topenia = 222 °C; HPLC: 97,2 %.

Príklad 61

4-Metoxybenzylamid 3-(3-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-(brómmetyl)benzónitrilu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f=0,80$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,45 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (m,2H); 7,70 (m,2H); 7,80 (s,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum 1708, 1660, 1619, 1503, 1477, 1335, 1247, 1160, 952, 760, 718 cm^{-1} ;

teplota topenia 201 °C; HPLC: 97,1 %.

Príklad 62

4-Metoxybenzylamid 3-(2-metoxyetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 1-bróm-2-metoxyetánu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,25 (s,3H); 3,55 (m,5H); 3,70 (s,3H); 4,15 (t,2H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3274, 1709, 1660, 1633, 1514, 1249, 1030, 823 cm^{-1} ;

teplota topenia 200 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 63

4-Metoxybenzylamid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-(brómmetyl)-1-metoxybenzénu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,10 (s,6H); 4,40 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,75-6,90 (m,5H); 7,15-7,30 (m,3H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum 3387, 1704, 1657, 1640, 1616, 1509, 1250, 766 cm^{-1} ;

teplota topenia = 154 °C; HPLC 99,4 %.

Príklad 64

4-Metoxybenzylamid 3-cyklopropylmetyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a brómmetylcyklopropánu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 0,40 (m,4H); 1,2 (m,1H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,85 (d,2H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25, (m,1H); 8,60 (d,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3282, 1703, 1657, 1634, 1502, 1258, 1028, 829, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 209 °C; HPLC: 98,2 %.

Príklad 65

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-(2-morfolin-4-yletyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-(2-brómetyl)morfolínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,40 (m,4H); 2,55 (m,2H); 3,50 (m,7H); 3,75 (s,3H); 4,10 (t,2H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3419, 1707, 1656, 1612, 1506, 1475, 1246, 1111, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 135 °C; HPLC: 98,5 %.

Príklad 66

4-Metoxybenzylamid 3-cyklohexylmetyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a (brómmetyl)cyklohexánu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 0,9-1,20 (m, 5H); 1,5-1,85 (m, 6H); 3,55 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (d, 2H); 4,40 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,50 (d, 1H); 8,25 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,20 (t, 1H).

IČ spektrum: 3378, 2918, 1703, 1654, 1640, 1508, 1478, 1329, 1244, 789, 767 cm^{-1} ;

teplota topenia = 183 °C; HPLC: 99,0 %.

Príklad 67

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-2,4,dioxo-3-(3-fenylpropyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej kroku 1 príkladu 34 a 3-fenylpropylbromidu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,90 (m, 2H); 2,65 (t, 2H); 3,50 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,0 (t, 2H); 4,40 (d, 2H), 6,85 (d, 2H); 7,10-7,30 (m, 7H); 7,50 (d, 1H); 8,20 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,20 (t, 1H).

IČ spektrum: 3395, 1704, 1641, 1615, 1509, 1477, 1327, 1245, 1032, 749 cm^{-1} ;

teplota topenia = 167 °C HPLC: 98,8 %.

Príklad 68

4-Metoxibenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-(brómmetyl)fluórbenzénu.

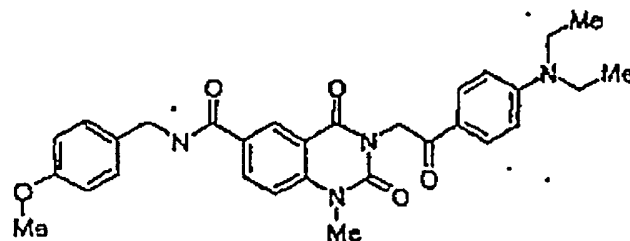
NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,1 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,10 (t,2H); 7,25 (d,2H); 7,40 (m,2H); 7,50 (d,1H); 8,25 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3395, 1704, 1641, 1615, 1509, 1477 1327, 1245, 1032, 749 cm^{-1} ;

teplota topenia = 180 °C; HPLC: 99,4 %.

Príklad 69

4-Metoxybenzylamid 3-[2-(4-dietylaminofenyl)-2-oxoetyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 2-chlór-1-(4-dietylaminofenyl)etan-1-onu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,15 (t,6H); 3,30-3,50 (m,4H); 3,60 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,35 (s,2H); 6,75 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,30 (d,2H); 7,65 (d,1H); 7,90 (d,2H); 8,30 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3370, 1670, 1655, 1596, 1504, 1258, 1242, 1190, 808 cm^{-1} ;

teplota topenia = 237 °C; HPLC: 97,0 %.

Príklad 70

Etyl-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]acetát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a etyl-2-chlóracetátu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,20 (t,3H), 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,15 (q,2H); 4,40 (d,2H); 4,70 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,60 (d,1H); 8,30 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 1711, 1668, 1637, 1509, 1247, 1212, 1032, 835, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia 170 °C; TLC 97,7 %.

Príklad 71

4-Metoxybenzylamid 3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 2-brómetan-1-olu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,50-3,65 (s,5H); 3,70 (s,3H); 4,05 (t,2H); 4,40 (d,2H); 4,80 (t,1H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (s,1H); 8,25 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3290, 1702, 1654, 1639, 1619, 1509, 1327, 1240, 1071, 835, 753 cm^{-1} ;

teplota topenia = 168 °C; HPLC: 96,7 %.

Príklad 72

Metyl-3-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]propionát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-3-brómpropanoátu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,60 (t,2H); 3,50 (s,3H); 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,20 (t,2H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,1H); 8,25 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3411, 2361, 1704, 1656, 1644, 1618, 1508, 1478, 1328, 1244, 953, 766 cm^{-1} ;

teplota topenia = 154,8 °C; HPLC: 95,1 %.

Príklad 73

3-[6-(4-Metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]propiónová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B ale pri použití zlúčeniny získanej v príklade 72.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,25.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,50 (t,2H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,15 (t,2H); 4,40 (d,2H); 6,85 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,1H); 8,25 (dd,1H); 8,55 (s,1H); 9,15 (t,1H); 12,3 (šs,1H).

IČ spektrum: 3395, 2353, 1701, 1656, 1639, 1508, 1478, 1244, 1040, 839, 799, 754 cm^{-1} ;

teplota topenia = 201,5 °C; HPLC: 96,4 %.

Príklad 74

Etyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]butyrát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a etyl-4-brómbutyrátu.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 1,10 (t,3H); 1,90 (q,2H); 2,30 (t,2H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,00 (šs,4H); 4,45 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (q,2H); 7,50 (d,1H); 8,20 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 9,15 (t,1H).

IČ spektrum: 3378, 2943, 1704, 1657, 1647, 1617, 1509, 1477, 1246, 1178, 1030, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 138,9 °C; HPLC: 99,1 %.

Príklad 75

4-[6-(4-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]butánová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B ale pri použití zlúčeniny získanej v príklade 74.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,80 (q,2H); 2,25 (t,2H); 3,50 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,0 (t,2H); 4,40 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,1H); 8,25 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H); 12,0 (šs,1H).

IČ spektrum: 3346, 1691, 1651, 1637, 1512, 1234, 1248, 1178, 1024, 835, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia 165,6 °C; HPLC 99,1 %.

Príklad 76

Metyl-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}acetát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-4-(brómmetyl)fenylacetátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,60 (s,1H); 3,65 (s,2H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,10-7,35 (m,6H); 7,55 (d,1H); 8,25 (dd,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3370, 2951, 1707, 1655, 1639, 1616, 1509, 1328, 1251, 1157, 1036, 766 cm⁻¹;

teplota topenia = 173,2 °C; HPLC: 99,0 %.

Príklad 77

{4-[6-(4-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}octová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B ale pri použití zlúčeniny získanej v príklade 76.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,2H); 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,10-7,35 (m,6H); 7,55 (d,1H); 8,25 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H); 12,3 (šs,1H).

IČ spektrum: 3378, 1706, 1653, 1640, 1616, 1508, 1330, 1249, 1149, 1032, 823, 766 cm^{-1} ;

teplota topenia = 165 °C; HPLC: 96,7 %.

Príklad 78

4-Metoxibenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylmetylbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa zo zlúčeniny získanej v príklade 77, ktorá sa *in situ* transformuje na chlorid kyseliny pôsobením oxalylchloridu a potom reaguje s 2M roztokom dimetylamínu v TF.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,80 (s,3H); 3,0 (s,3H); 3,55 (s,3H); 3,60 (s,2H); 3,75 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,15 (d,2H); 7,25(d,4H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3308, 2926, 1706, 1665, 1640, 1504, 1474, 1320, 1250, 1133, 11036, 834 cm^{-1} ;

teplota topenia 183 °C; HPLC 93,2, %.

Príklad 79

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-2,4,dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-3-yl)-
allyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-((E)-3-chlórpropenyl)pyridínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,63.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,75 (d,2H); 6,40-6,50 (m,1H); 6,50-6,60 (d,1H); 6,90 (d,2H); 7,20-7,35 (m,3H); 7,55 (d,1H); 7,85 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,40 (s,1H); 8,60 (d,2H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3395, 1703, 1643, 1509, 1479, 1254, 761 cm⁻¹;

teplota topenia = 200,0 °C; HPLC: 98,7 %.

Príklad 80

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-4-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-((E)-3-chlórpropenyl)pyridínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,43.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,45 (d,2H); 4,80 (d,2H); 6,55 (d,1H); 6,60-6,70 (m,1H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,35 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (dd,1H); 8,45 (d,2H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3395, 1704, 1643, 1509, 1479, 1332, 1254, 980, 765 cm⁻¹;

teplota topenia = 241 °C; HPLC: 98,1 %.

Príklad 81

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoylbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-brómmetylbenezsulfónamidu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,48.

DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,30 (s,2H); 7,50 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,75 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036, 825, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 219,0 °C; HPLC: 94,9 %.

Príklad 82

4-Metoxybenzylamid 3-(4-metánsulfonylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z krokov 1-5 až 2-5 prípravy B pri použití 3-(4-metánsulfonylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,20 (s,3H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,15 (d,2H); 7,50-7,60 (m,3H); 7,85 (d,2H); 8,30 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3370, 1707, 1658, 1641, 1303, 1149, 783 cm⁻¹;

teplota topenia = 210 °C; HPLC: 97,9 %.

Príklad 83

4-Metoxybenzylamid 3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-3-(4-chlórsulfonylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa za miešania predloží 3,2 ml (47,5 mmol) chlórsulfónovej kyseliny. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeľi a pomaly sa pridá 2,2 g (6,80 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 1 prípravy C. Po 3 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje do zmesi vody a ľadu. Zrazenina sa filtruje a vysuší za získania 1,8 g požadovaného produktu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 5,15 (s, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,50-7,60 (m, 3H); 8,25 (dd, 1H); 8,60 (s, 1H).

Krok 2: metyl-3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Do miešaného roztoku 0,4 g (0,94 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 v 25 ml dichlórmetánu sa pridá 3,3 ml (66 mmol) 2M roztoku dimetylamínu v TF. Po 1 hodine sa reakčná zmes zahustí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou dichlórmetán/acetón: 98:2, získa sa 0,370 g požadovaného produktu (výťažok: 91 %).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,6 (s, 6H); 3,6 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 5,25 (d, 2H); 7,60 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 8,25 (dd, 1H); 8,60 (s, 1H).

Krok 3: 3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,60 (s,6H); 3,55 (s,3H); 5,25 (s,2H); 7,60 (m,3H); 7,70 (m,2H); 8,25 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 13,20 (šs,1H).

Krok 4: 4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 ale pri použití 4-metoxybenzylamínu. Požadovaná zlúčenina kryštalizuje v zmesi dichlórmetán/éter.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,48.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,55 (s,6H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55-7,60 (m,3H), 7,60-7,70 (m,2H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 1708, 1660, 1618, 1503, 1477, 1335, 1247, 1160, 952, 760, 718 cm^{-1} ;

teplota topenia 112 °C; HPLC 94,8 %.

Príklad 84

4-Metoxybenzylamid 3-[4-(2-dimetylaminoethylsulfamoyl)benzyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom krokov z 1 až 4 príkladu 83 pri použití (v kroku 2) N,N'-dimetyletylénu. Požadovaná zlúčenina kryštalizuje v zmesi dichlórmetán/éter.

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,47.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 2,0-2,15 (m,6H); 2,20-2,35 (m,2H); 2,75-2,85 (m,2H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,45-7,65 (m,4H); 7,65-7,80 (m,2H); 8,25 (d,1H); 8,60 (m,1H); 9,20 (m,1H).

IČ spektrum: 1707, 1656, 1618, 1508, 1477, 1326, 1249, 1155 cm^{-1} ;

teplota topenia = 114 °C; HPLC: 90,9 %.

Príklad 85

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z krokov 1 až 3 príkladu 83 pri použití metylamínu v kroku 2.

Krok 2: 4-metoxibenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do ochladeného roztoku 0,2 g (0,5 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 v 10 ml dichlóretánu sa pridá 3,2 ml (6,4 mmol) 2M roztok trimetylhliníka v toluéne a 0,875 g (6,4 mmol) 4-metoxibenzylamínu. Roztok sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom 24 hodín pri 60 °C. Roztok sa odparí vo vákuu a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou dichlórometán/éter, získa sa 0,085 g (výťažok 32 %) požadovaného produktu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,40 (d,3H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,40 (q,1H); 7,50 (d,2H);, 7,60 (d,1H); 7,70 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3338, 1708, 1654, 1616, 1548, 1507, 1329, 1245, 1036, 825, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 217,0 °C; HPLC 95,0 %.

Príklad 86

Metyl-3-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-3-(brómmetyl)benzoátu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,50 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,2 (s,2H); 6,80-6,90 (m,2H); 7,2-7,3 (m,2H); 7,4-7,5 (m,1H); 7,5-7,6 (m,1H); 7,6-7,7 (m,1H); 7,8-7,9 (m,1H); 7,95 (s,1H); 8,30 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3254, 1729, 1705, 1659, 1637, 1502, 1299, 1249, 749 cm^{-1} ;

teplota topenia = 193,5 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 87

3-[6-(4-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny z príkladu 86.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,40-7,45 (m,1H); 7,5-7,65 (m,2H); 7,80 (d,1H); 7,95 (s,1H); 8,20 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H); 12,95 (s,1H).

IČ spektrum: 3400, 3190, 1705, 1659, 1646, 1616, 1510, 1247, 1197, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 182 °C; HPLC 98,8 %.

Príklad 88

(E)-Metyl-4-[6-(4-metoxymetylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]but-2-enoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-4-brómkrotonátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,75.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,45 (d,1H); 4,75 (d,2H); 5,9 (d,1H); 6,80-6,90 (m,2H); 6,9-6,95 (m,1H); 7,2-7,3 (m,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

NMR: 3408, 1708, 1644, 1617, 1507, 1477, 1280, 1248, 1036, 765 cm⁻¹;

teplota topenia = 107,9 °C; HPLC: 96,2 %.

Príklad 89

4-[6-(4-Metoxibenzylnkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-yl]but-2-énová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B
pri použití zlúčeniny z príkladu 88.

TLC CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,50 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,30 (d, 2H);
4,70 (d, 2H); 5,70-5,80 (m, 1H); 6,70-6,85 (m, 1H); 6,90 (d, 2H);
7,25 (d, 2H); 7,50 (d, 1H); 8,20-8,25 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2
(t, 1H); 12,3 (šs, 1H).

IČ spektrum: 3409, 1700, 1644, 1617, 1506, 1304, 1248, 767
cm⁻¹;

teplota topenia 245,5 °C; HPLC: 91,3 %.

Príklad 90

Metyl-5-[6-(4-metoxibenzylnkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]furán-2-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34
ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a
metyl(chlórmetyl)-2-furoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,75 (s, 3H);
4,40 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 6,55 (d, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,25
(m, 3H); 7,55 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2 (t, 1H).

IČ spektrum: 3249, 1711, 1664, 1636, 1503, 1446, 1299, 1250,
1148, 1023, 824, 765 cm⁻¹;

teplota topenia = 195,5 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 91

5-[6-(4-Metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]furán-2-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 90 v prítomnosti K₂CO₃ v zmesi dioxán/voda.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,10.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (s,2H);
5,20 (s,2H); 6,50 (s,1H); 6,90 (d,2H); 7,10 (s,1H); 7,25
(d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H);
13,05 (šs,1H).

IČ spektrum: 1711, 1661, 1618, 1505, 1477, 1326, 1248, 1141,
1024, 969, 824, 787 cm⁻¹;

teplota topenia = 198 °C; HPLC 100,0 %.

Príklad 92

Metyl-5-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]tiofén-2-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-5-brómmetyltiofén-2-karboxylátu. Táto zlúčenina sa získa postupom opísaným v publikácii J. Med. Chem. 1998, 41 (1), 74-95.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,20.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 3,80 (s,3H);
4,40 (d,2H); 5,30 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,15 (d,1H), 7,25

(d,2H); 7,55 (d,1H); 7,60 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3249, 1707, 1660, 1635, 1515, 1326, 1294, 1092, 1036, 625, 749 cm^{-1} ;

teplota topenia = 200,5 °C; HPLC 91,5 %.

Príklad 93

5-[6-(4-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]tiofén-2-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 92 v prítomnosti K_2CO_3 v zmesi dioxán/voda.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,25.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,36 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,15 (d,1H); 7,25 (d,2H); 7,55 (m,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H); 13,0 (m,1H).

IČ spektrum: 3241, 1705, 1662, 1632, 1541, 1325, 1246, 1032, 921, 826, 783 cm^{-1} ;

teplota topenia = 198,5 °C; HPLC: 92,2 %.

Príklad 94

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-nitrobenzylbromidu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,47.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50-7,65 (m,3H); 8,15 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 1706, 1661, 1618, 1513, 1477, 1345, 1248, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 129,0 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 95

4-Metoxibenzylamid 3-(4-aminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Zlúčenina z príkladu 94 (1 g; 2,1 mmol) sa hydrogenuje na Pd/C v zmesi dichlórmetán/metanol 80:20 (objemovo). Po 2 h miešania v atmosfére vodíka sa reakčná zmes filtruje. Rozpúšťadlo sa z filtrátu odstráni vo vákuu a surový produkt sa zráža zo zmesi dichlórmetán/éter za získania 0,800 g požadovanej zlúčeniny (výťažok: 85,8 %).

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,19.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,45 (d,2H); 4,90-5,05 (m,4H); 6,45 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,05 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3387, 1701, 1647, 1615, 1511, 1478, 1245, 799 cm^{-1} ;

teplota topenia = 167 °C; HPLC: 99,0 %.

Príklad 96

4-Metoxibenzylamid 3-(4-dimetylamino-benzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa predloží 0,220 g (0,5 mmol) zlúčeniny z príkladu 95 v 5 ml CH₃CN a za miešania sa pridá 0,150 g (5 mmol) práškoveho paraformaldehydu, 0,695 g (1,5 mmol) NaBH₃CN a 100 µl octovej kyseliny. Po 2 h pri teplote miestnosti a 1,5 h zahrievaní k varu sa reakčná zmes premiestni do dichlórmetánu premyje sa 1M roztokom NaOH. Organická fáza sa dekantuje, premyje, vysuší a potom zahustí vo vákuu. Produkt sa rekryštalizuje z acetonitrilu za získania 0,130 g (výťažok: 55 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f=0,42.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 2,80 (s,6H); 3,50 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,00 (s,2H); 6,60 (d,2H); 6,90 (d,2H); 7,15-7,25 (m,4H); 7,50 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 1699, 1654, 1640, 1616, 1508, 1324, 1324 cm⁻¹;

teplota topenia = 205,0 °C; HPLC: 98,9 %.

Príklad 97

4-Metoxybenzylamid 3-(4-acetylaminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa predloží 0,190 g (0,43 mmol) zlúčeniny z príkladu 95 v 10 ml dichlórmetánu. Roztok sa mieša a pridá sa 36 µl (40 mg, 0,51 mmol) acetylchloridu a 72 µl trietylamínu. Po 1 h pri pri teplote miestnosti sa pridá 36 µl acetylchloridu a 72 µl trietylamínu. Po 1 h sa organická fáza premyje 1M roztokom HCl a vysuší a chromatograficky sa čistí na silikagéli za elúcie zmesou

dichlórmetán/éter za získania 0,120 g (výťažok: 57 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,17.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 2,0 (s,3H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,05 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,20-7,30 (m,4H); 7,45 (d,2H); 7,50 (d,1H); 9,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H); 9,85 (s,1H).

IČ spektrum: 3330, 1661, 1617, 1511, 1475, 1322, 1244, 825, 752 cm⁻¹;

teplota topenia = 251,0 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 98

4-Metoxybenzylamid 3-[4-(N,N-metylsulfonylamino)benzyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 97 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 95 a metánsulfonylchloridu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,50 (s,6H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,40-7,50 (m,4H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 1655, 1639, 1507, 1376, 1252, 1157, 905, 761 cm⁻¹;

teplota topenia = 198 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 99

4-Metoxybenzylamid 3-(benzofurazan-5-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 5-bróm-metylbenzofurazánu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,60 (m,2H); 7,90 (s,1H); 8,0 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 2370, 1701, 1653, 1617, 1499, 1477, 1326, 1243, 1181, 1028, 881, 781 cm⁻¹;

teplota topenia = 140,5 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 100

4-Metoxybenzylamid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-fluórfenoxyetyl bromid.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,20 (d,2H); 4,3-4,4 (m,2H); 4,4-4,50 (m,2H); 6,80-7,0 (m,4H); 7,0-7,1 (m,2H); 7,2-7,30 (m,2H); 7,4-7,5 (m,1H); 8,20-8,30 (m,1H); 8,60-8,70 (m,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 1707, 1656, 1641, 1520, 1475, 1247, 1209, 1034, 828, 752 cm^{-1} ;

teplota topenia = 159,6 °C; HPLC: 99,7 %.

Príklad 101

4-Metoxybenzylamid 3-(2-benzensulfonyletyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 2-chlóretylfenylsulfónu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,55.

DMSO ^1H δ (ppm): 3,50 (s, 3H); 3,6-3,70 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,3 (d, 2H); 4,4-4,50 (m, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,4-7,7 (m, 4H); 7,9 (d, 2H); 8,20 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2 (t, 1H).

IČ spektrum: 3274, 1708, 1663, 1638, 1514, 1499, 1249, 1147, 1034, 825, 746 cm^{-1} ;

teplota topenia = 192,9 °C; HPLC: 96,0 %.

Príklad 102

4-Metoxybenzylamid 3-(3-fluór-4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 4-chlórmetyl-2-fluór-1-metoxybenzénu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,80.

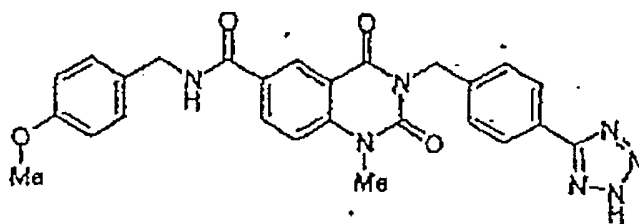
NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,4 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,20 (m,5H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H).

IČ spektrum: 3411, 2362, 1705, 1644, 1617, 1513, 1325, 1275, 1246, 1028, 827, 786 cm^{-1} ;

teplota topenia = 136 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 103

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Roztok 3 g (6,6 mmol) zlučieniny z príkladu 60 v 100 ml toluénu, 1,3 g (19,8 mmol) NaN_3 a 2,72 g (19,8 mmol) hydrochloridu trietylaminu sa v inertnej atmosfére zahrieva na 80 °C. Po 5 h sa pridá 10 ml DMF a zahrievanie k varu pokračuje cez noc. Po ochladení sa zrazenina oddelí filtráciou a premyje postupne AcOEt, MeOH a 3N kyselinou chlorovodíkovou. Získaná pevná látka sa zahrieva k varu v zmesi AcOEt/MeOH a filtruje sa a chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 10 % NH_4OH v dimetylformamide, získajú sa 2 g požadovanej zlučieniny (výťažok: 36 %). TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80:20 $R_f = 0,30$.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,50 (šs,1H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,4 (m,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (m,2H); 7,25 (m,2H); 7,50 (m,3H); 8,0 (m,2H); 8,3 (m,1H); 8,70 (s,1H); 9,2 (m,1H);

teplota topenia = 286 °C; HPLC: 96,7 %.

Príklad 104

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 3-(4-chlórmetylfenyl)-5-metyl[1,2,4]oxadiazolu, ktorý sa získa v 4 krokoch z 4-hydroxymetylbenzonnitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,50.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm): 2,60 (s,3H); 3,60 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,55 (m,2H); 5,25 (s,2H); 6,60 (s,1H); 6,85 (m,2H); 7,30 (m,3H); 7,55 (m,2H); 7,90 (m,2H); 8,3 (m,1H); 8,50 (s,1H);

teplota topenia = 235,0 °C; HPLC: 95,1 %.

Príklad 105

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do guľatej banky sa predložia molekulové sitá 4Å, 5 ml DMF, 76 mg (1,02 mmol) N-hydroxyacetamidínu a 25 mg (1,02 mmol) NaH. Zmes sa mieša 15 minút a potom sa pridá 0,5 g (1,02 mmol) zlúčeniny z príkladu 34. Reakčná zmes sa 4 h zahrieva na 65 °C a potom sa filtruje cez kremelinu. Filtrát sa naleje do 100 ml vody, zrazenina sa filtruje, premyje postupne etanolom, vodou a éterom. Získa sa 0,210 g (výťažok: 40 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,3 (s,3H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (m,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (m,2H); 7,25 (m,2H); 7,55 (m,3H); 8,0 (d,2H); 8,3 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (m,1H);

teplota topenia = 226,0 °C; HPLC: 98,6 %.

Príklad 106

Metyl-2-chlór-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-2-chlór-4-chlórmetylbenzoátu.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (m,2H); 7,25 (m,3H); 7,60 (d,1H); 7,75 (d,1H); 7,95 (s,1H); 8,3 (m,1H); 8,70 (s,1H); 9,2 (m,1H);

teplota topenia = 229,0 °C; HPLC: 98,8 %.

Príklad 107

2-Chlór-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 106 vodným roztokom metanolu a K₂CO₃.

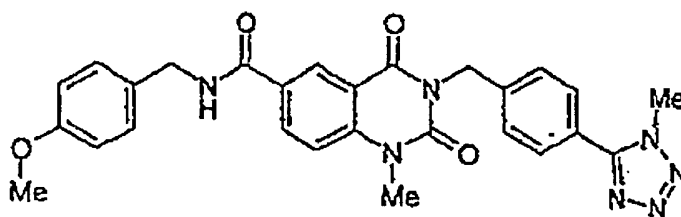
TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,30.

DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (m,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (m,2H); 7,20 (m,3H); 7,60 (m,1H); 7,70 (m,1H); 7,95 (m,1H); 8,3 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (m,1H); 13,2 (s,1H);

teplota topenia = 216,0 °C; HPLC: 96,5 %.

Príklad 108

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 5-(4-chlórmetylfenyl)-1-metyl-1H-tetrazolu.

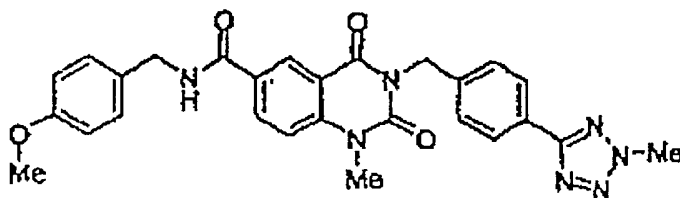
TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,10 (s,3H), 4,40 (m,2H); 5,20 (s,2H); 6,80 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (m,3H); 7,80 (m,2H); 8,2 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (s,1H);

teplota topenia = 143,0 °C; HPLC 100 %.

Príklad 109

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny



Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a 5-(4-chlórmetylfenyl)-2-metyl-2H-tetrazolu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

DMSO ¹H δ (ppm): 3,50 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (m,5H); 5,20 (s,2H); 6,90 (m,2H); 7,25 (m,2H); 7,50 (m,3H); 8,0 (m,2H); 8,3 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (m,1H);

teplota topenia = 226,0 °C; HPLC: 98,2 %.

Príklad 110

Metyl-2-metoxi-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-4-brómmetyl-2-metoxibenzoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

CDCl₃ ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,80 (s,3H); 3,85 (s,3H); 3,90 (s,3H); 4,55 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,45 (m,1H); 6,80 (d,2H); 7,05 (d,1H); 7,20 (m,4H); 7,70 (d,1H); 8,3 (d,1H); 8,50 (s,1H);

teplota topenia = 170,0 °C; HPLC: 98,6 %.

Príklad 111

2-Metoxi-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 110 pri použití K₂CO₃ v zmesi metanolu a vody. Po

okyslení reakčnej zmesi sa vzniknutá zrazenina oddelí filtráciou za získania požadovaného produktu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,40 (s,2H); 5,15 (s,2H); 6,90 (m,3H); 7,10 (s,1H); 7,30 (m,2H); 7,60 (m,2H); 8,3 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (m,1H); 12,5 (šs,1H);

teplota topenia = 189 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 112

Metyl-2-hydroxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Do miešaného roztoku 1 g (1,93 mmol) zlúčeniny z príkladu 111 v 15 ml dichlórmetánu sa pri 0 °C po kvapkách pridá v inertnej atmosfére 7,7 ml (7,7 mmol) 1M roztoku BCl₃ v dichlórmetáne. Po 15 min miešania pri 0 °C a 1 h pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje na ľad a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa vysuší a zahustí vo vákuu. Získaná zrazenina sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou dichlórmetán/metanol 99:1 za získania 0,460 g (výťažok: 47 %) požadovaného produktu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,50 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,85 (m,4H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,70 (d,1H); 8,3 (m,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (m,1H); 10,5 (s,1H);

teplota topenia = 205,0 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 113

2-Hydroxy-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 112 pri použití K_2CO_3 v zmesi metanolu a vody. Po okyslení reakčnej zmesi sa získaná zrazenina oddelí filtráciou za získania požadovaného produktu.

TLC: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10 $R_f = 0,60$.

NMR: DMSO 1H δ (ppm): 3,50 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,40 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,80 (m, 4H); 7,25 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,3 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2 (m, 1H); 11,3 (šs, 1H); 13,8 (s, 1H);

teplota topenia = 262,0 °C; TLC: 98,2 %.

Príklad 114

Metyl-2-metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 zo zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a metyl-4-bróm-metyl-2-metylbenzoátu.

TLC: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10 $R_f = 0,80$.

NMR: DMSO 1H δ (ppm): 2,5 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 5,10 (s, 2H); 6,90 (m, 2H); 7,25 (m, 4H); 7,50 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 8,2 (m, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2 (s, 1H);

teplota topenia = 167,0 °C; HPLC: 100,0 %.

Príklad 115

2-Metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolyzou zlúčeniny z príkladu 114 pôsobením najskôr K_2CO_3 v zmesi metanolu a vody a potom LiOH za varu počas 2 dní. Po okyslení reakčnej zmesi sa získaná zrazenina oddelí filtráciou za získania požadovanej zlúčeniny.

TLC: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10 $R_f = 0,50$.

NMR: DMSO 1H δ (ppm): 2,5 (s,3H); 3,55 (s,3H); 3,80 (s,3H), 4,40 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,80 (d,2H); 7,25-7,1 (m,4H); 7,55 (m,1H); 7,75 (m,1H); 8,2 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H); 12,7 (s,1H);

teplota topenia = 179,0 °C; HPLC: 95,6 %.

Príklad 116

(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridín-4-metyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínkarboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-2,4-dioxo-1-metyl-3-(pyridín-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 4 príkladu 15 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 20.

Krok 2: 2,4-dioxo-1-metyl-3-(pyridín-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

Krok 3: (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-metyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do miešaného roztoku 0,2 g (0,65 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 v 7 ml dichlórmetánu sa pridá 0,113 g (0,65 mmol) EDCI; 0,680 g (0,65 mmol) HOBT a 0,064 g (0,060 ml, 0,65 mmol) 3,4-metyléndioxybenzylamínu. Po 20 hodinách miešania pri teplote miestnosti a obvyklom spracovaní sa získa 0,140 g (výťažok: 48 %) požadovaného produktu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,80-6,95 (m,3H); 7,25-7,35 (m,2H); 7,55-7,60 (m,1H); 8,25-8,35 (m,1H); 8,45-8,50 (m,2H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3265, 1707, 1663, 1618, 1501, 1490, 1254, 1037, 925 cm⁻¹;

teplota topenia = 161,7 °C; HPLC: 94,6 %.

Príklad 117

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínkarboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 3 príkladu 116 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 116 a 4-metoxybenzylamínu. Produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli, získa sa 0,280 g (výťažok 25 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,80 (d,2H); 7,2-7,3 (m,4H); 7,55-7,60 (m,1H); 8,25-8,30 (m,1H); 8,45 (d,2H); 8,60 (s,1H); 9,20 (m,1H).

IČ spektrum: 3231, 1706, 1657, 1625, 1505, 1324, 1248, 1039, 827 cm^{-1} ;

teplota topenia 180,7 °C; HPLC: 94,3 %.

Príklad 118

4-Hydroxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do miešaného roztoku 0,280 g (0,67 mmol) zlúčeniny z príkladu 117 v 20 ml dichlórmetánu sa pri 0 °C v inertnej atmosfére pridá roztok 1,7 g (0,63 ml, 6,7 mmol) BBr_3 v 2 ml dichlórmetánu. Po 20 min miešani pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 , dekantuje a extrahuje. Organická fáza sa vysuší a zahustí vo vákuu za získania 0,150 g (výťažok: 53,4 %) požadovaného produktu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,60.

DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,70 (d,2H); 7,15 (d,2H); 7,3 (d,2H); 7,55-7,60 (m,1H); 8,30 (d,1H); 8,50 (d,2H); 8,65 (s,1H); 9,20 (m,1H); 9,30 (s,1H).

IČ spektrum: 3388, 1701, 1656, 1639, 1615, 1508, 1251, 830, 772, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 137,7 °C; HPLC: 91,1 %.

Príklad 119

Metyl-4-[6-(3-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Krok 1: benzyl-3-(4-metoxycarbonylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 1-5 až 2-5 prípravy B, v kroku 1-5 sa použije 1-benzylester-3-metylester 4-aminoizoftalovej kyseliny a metyl-4-aminometylbenzoát. Požadovaný produkt sa čistí varom v metanole.

TLC $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,65; HPLC: 97,0 %.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,8 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 5,35 (s, 2H); 7,20-7,80 (m, 8H); 7,80-7,90 (m, 2H); 8,20-8,30 (m, 1H); 8,50 (s, 1H); 11,90 (s, 1H).

Krok 2: benzyl-3-(4-metoxycarbonylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 4 príkladu 15 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,65; HPLC: 97,0 %.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,20 (s, 2H); 5,35 (s, 2H); 7,30-7,60 (m, 8H); 7,80-7,90 (m, 2H); 8,20-8,30 (m, 1H); 8,60 (s, 1H).

Krok 3: 3-(4-metoxycarbonylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Do miešaného roztoku 10,8 g (23,6 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 v 120 ml dichlórmetánu a 80 ml

metanolu sa pridá 3,2 g Pd/C. Reakčná zmes sa 1 h mieša v atmosfére vodíka pri teplote miestnosti a potom sa filtruje cez kremelinu. Filtrát sa zahustí vo vákuu za získania prvého podielu kryštálcov. Nerozpustná časť sa trikrát extrahuje zmesou metanol/voda/nasýtený roztok NaHCO₃. Organická fáza sa oddelí a okyslí na pH 1 koncentrovaným roztokom chlorovodíkovej kyseliny za získania druhého podielu požadovaného produktu. Obidva podiely sa potom spoja a vysušia vo vákuu za získania 6,9 g požadovaného produktu (výťažok: 79 %).

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,80 (s,3H); 5,20 (s,2H); 7,40 (dd,2H); 7,60 (dd,1H); 7,90 (dd,2H); 8,30 (dd,1H); 8,60 (s,1H); 13,20 (šs,1H).

HPLC > 97,0 %.

Krok 4: metyl-4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a 3-metoxybenzylamínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,80 (d,1H); 6,90 (m,2H); 7,25 (m,1H); 7,45 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3435, 2361, 1716, 1703, 1666, 1617, 1498, 1455, 1282, 1125, 839, 749 cm⁻¹;

teplota topenia = 199,0 °C; HPLC 98,6 %.

Príklad 120

4-[6-(3-Metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 119 pri použití K_2CO_3 v zmesi metanolu a vody za varu počas 9 hodín. Po okyslení sa získaná zrazenina oddelí filtráciou za získania požadovaného produktu.

TLC: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10 $R_f = 0,40$.

NMR: DMSO 1H δ (ppm) 3,55 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,45 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 6,80 (d, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,25 (t, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,25 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 9,25 (t, 1H); 12,85 (šs, 1H).

IČ spektrum: 3395, 2345, 1719, 1647, 1616, 1501, 1310, 1238, 1052, 839, 781, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 279,0 °C; HPLC: 97,4 %.

Príklad 121

Metyl-4-[1-metyl-6-(4-metylsulfanylbenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 119 a 4-metyltiobenzylamínu.

TLC: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10 $R_f = 0,80$.

NMR: DMSO 1H δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,45 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 7,20 (m, 4H); 7,45 (d, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,90 (d, 2H); 8,25 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,20 (t, 1H).

IČ spektrum: 3395, 1708, 1656, 1641, 1508, 1479, 1330, 1280, 1254, 1117, 783, 749 cm^{-1} ;

teplota topenia 172 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 122

4-[1-Metyl-6-(4-metylsulfanylbenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 121 pri použití K_2CO_3 v zmesi metanolu a vody za varu počas 48 hodín. Po okyslení sa získaná zrazenina oddelí filtráciou za získania požadovaného produktu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f = 0,35$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 2,45 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 4,45 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 7,25 (m, 4H); 7,40 (d, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,25 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,25 (t, 1H); 12,85 (šs, 1H).

IČ spektrum 1705, 1656, 1642, 1616, 1479, 1330, 1247, 1101, 1020, 760, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 171 °C; HPLC: 98,0 %.

Príklad 123

Metyl-4-[1-metyl-2,4-dioxo-6-(4-trifluórmetoxybenzylkarbamoyl)-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 119 a 4-trifluórmetoxybenzylamínu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 $R_f = 0,35$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,50 (d,2H); 5,20 (s,2H); 7,30 (d,2H); 7,35-7,50 (m,4H); 7,55 (d,1H); 7,90 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,30 (t,1H).

IČ spektrum: 1712, 1656, 1639, 1506, 1274, 1156, 1104, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 212 °C; HPLC: 99,6 %.

Príklad 124

Metyl-4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a 4-fluórbenzylamínu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,45.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,20 (s,2H); 7,10-7,20 (m,2H); 7,30-7,40 (m,2H); 7,40-7,50 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 1709, 1657, 1618, 1499, 1264, 769, 749, 716 cm^{-1} ;

teplota topenia = 198 °C; HPLC: 98,2 %.

Príklad 125

4-[6-(4-Fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príklade 124.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,25.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,20 (s,2H); 7,10-7,20 (m,2H); 7,30-7,40 (m,2H); 7,45 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,90 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,25 (t,1H); 12,90 (šs,1H).

IČ spektrum: 3661, 2765, 1710, 1649,1617, 1505, 1224, 829, 752 cm⁻¹;

teplota topenia = 272 °C; HPLC: 98,0 %.

Príklad 126

Metyl-4-{6-[(benzofurazan-5-ylmetyl)-karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 119 a C-benzofurazan-5-ylmetylaminu, ktorý sa získa z 5-brómmetylbenzofurazánu reakciou najskôr s diformylamidom sodným v acetonitrile pri 70 °C cez noc a potom 2 hodinovým varom s 5% roztokom HCl/etanol.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,65 (d,2H); 5,25 (s,2H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,2H); 7,90 (m,3H); 8,00 (d,1H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,40 (t,1H).

IČ spektrum: 3257, 1731, 1702, 1659, 1619, 1506, 1419, 1281, 1109, 877, 769, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 234 °C; HPLC: 98,6 %.

Príklad 127

4-{6-[(Benzofurazan-5-ylmetyl)-karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príklade 126. Po okyslení sa zrazenina oddelí filtráciou.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,35.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,60 (d,2H); 5,20 (s,2H); 7,40 (d,2H); 7,60 (d,2H); 7,85 (d,3H); 8,00 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,40 (t,1H); 12,9 (šs,1H).

IČ spektrum: 3249, 1708, 1662, 1617, 1479, 1427, 1322, 1250, 1008, 879, 790, 754 cm⁻¹;

teplota topenia = 276 °C; HPLC: 97,6 %.

Príklad 128

Metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-
-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Krok 1: 3-metyléster 4-aminoizoftalovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 3 príkladu 119 pri použití 1-benzylester-3-metylésteru 4-aminoizoftalovej kyseliny.

Krok 2: metylester 6-amino-N-(4-metoxibenzyl)izoftalámovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a 4-metoxibenzylamínu.

Krok 3: metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 1-5 až 2-5 prípravy B pri použití v kroku 1-5 zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a metyl-4-aminometylbenzoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,55.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,70 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,15 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,20 (m,3H); 7,45 (d,2H); 7,90 (d,2H); 8,15 (d,1H); 8,50 (s,1H); 9,15 (t,1H); 11,8 (s,1H).

IČ spektrum: 3265, 2935, 2553, 1719, 1665, 1637, 1514, 1459, 1275, 1105, 827, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 287,5 °C; HPLC: 98,3 %.

Príklad 129

Metyl-4-[1-etyl-6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 4 príkladu 15 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 128 a jódmetánu v DMF a K₂CO₃. Požadovaná zlúčenina kryštalizuje v zmesi dichlórmetán/éter.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,55.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 1,25 (t,3H); 3,75 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,20 (d,2H); 4,40 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,90 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3403, 2361, 1708, 1659, 1646, 1615, 1508, 1273, 1251, 1113, 847, 758 cm^{-1} ;

teplota topenia = 190 °C; HPLC: 96,9 %.

Príklad 130

4-[1-Etyl-6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny z príkladu 112 pri použití K_2CO_3 v zmesi metanolu a vody za varu počas 3 hodín. Po okyslení reakčnej zmesi sa získaná zrazenina oddelí filtráciou za získania požadovaného produktu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 $R_f = 0,45$.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,25 (t, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,20 (q, 2H); 4,40 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 7,85 (d, 2H); 8,25 (d, 1H); 8,65 (s, 1H); 9,20 (t, 1H); 12,85 (šs, 1H).

IČ spektrum: 2361, 1708, 1655, 1616, 1501, 1466, 1322, 1250, 1177, 1032, 823, 754 cm^{-1} ;

teplota topenia = 160 °C; HPLC: 98,2 %.

Príklad 131

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxibenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-3-(4-metoxibenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 4 príkladu 15 pri použití zlúčeniny získanej v kroku príkladu 16.

Krok 2: 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

Krok 3: (pyridín-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa (0,160 g, výťažok: 63 %) postupom z kroku 3 príkladu 116 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a 4-(aminometyl)pyridínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,5 (d, 2H); 5,10 (s, 2H); 6,80-6,90 (m, 2H); 7,30-7,35 (m, 4H); 7,55-7,60 (m, 1H); 8,25-8,30 (m, 1H); 8,38-8,42 (m, 2H); 8,70 (s, 1H); 9,35 (t, 1H).

IČ spektrum: 3269, 1705, 1659, 1644, 1615, 1510, 1245, 1180, 842, 785 cm⁻¹;

teplota topenia 213,9 °C; HPLC: 97,8 %.

Príklad 132

(Pyridín-4-ylmetyl)amid 3-(4-hydroxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do miešaného roztoku 0,630 g (1,46 mmol) zlúčeniny z príkladu 131 v 50 ml dichlórmetánu sa v inertnej atmosfére pridá roztok 3,7 g (1,3 ml, 14,6 mmol) BBr₃ v 5 ml dichlórmetánu. Po 1 h miešani pri teplote miestnosti sa reakčná zmes ochladí a naleje sa do 100 ml nasýteného roztoku NaHCO₃. Získaná zrazenina sa chromatograficky čistí na silikagéli pri

elúcií gradientom metanolu v dichlórmetáne a potom sa zráža v dichlórmetáne za získania požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,45 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,0 (s,2H); 6,60 (d,2H); 7,1 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,5 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,40 (d,2H); 8,60 (s,1H); 9,20 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3048, 1705, 1659, 1642, 1507, 1479, 1328, 1244, 831 cm⁻¹;

teplota topenia = 262,0 °C; HPLC: 94,8 %.

Príklad 133

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: (pyridin-4-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom príkladu 33 pri použití rovnakého substrátu a 4-pikolylamidu (pri amidácii).

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,25.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 3,45 (s,3H); 4,5 (d,2H); 7,3 (d,2H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H), 8,5 (d,2H); 8,6 (s,1H); 9,35 (t,1H); 11,7 (s,1H).

IČ spektrum: 3185, 1686, 1618, 1479, 1417, 1326, 782 cm⁻¹;

teplota topenia = 292 °C HPLC: 96,4 %.

Krok 2: (pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-karboxylovej
kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34
pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a
 α -bróm-p-tolunitrilu.

TLC: AcOEt Rf = 0,55.

NMR CDCl₃ ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,60 (d,2H); 5,30 (s,2H);
7,3 (m,3H); 7,60 (s,4H); 8,40 (m,1H); 8,45 (m,2H); 8,65
(m,1H); 8,80 (s,1H);

teplota topenia = 258 °C; HPLC 98,9 %.

Príklad 134

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(3-pyridin-4-yl-
alyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34
pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 133 a hydro-
chloridu 4-(3-chlórpropenyl)pyridínu.

TLC:CH₂Cl₂/MeOH 90:10 Rf = 0,50.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,50 (m,2H); 4,80 (m,2H);
6,50 (m,1H); 6,65 (m,1H); 7,3 (m,2H); 7,40 (m,2H); 7,60
(d,1H); 8,25 (d,1H); 8,50 (m,4H); 8,65 (s,1H); 9,35 (m,1H);

teplota topenia = 117 °C; HPLC: 99,5 %.

Príklad 135

Metyl-4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 133 a metyl-4-(brómmetyl)benzoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,45.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,5 (d,2H); 5,20 (s,2H); 7,3 (m,2H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,90 (m,2H); 8,25 (d,1H); 8,5 (m,2H); 8,65 (s,1H); 9,35 (t,1H).

IČ spektrum 3265, 1718, 1704, 1663, 1641, 1318, 1289, 1113, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 236 °C; HPLC: 97,5 %.

Príklad 136

4-{1-Metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)-karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príklade 135. Príslušný hydrochlorid sa získa rozpustením zlúčeniny v horúcej zmesi izopropanol/0,1M HCl. Požadovaná zlúčenina sa čistí kryštalizáciou z acetonitrilu.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 2,4-4,40 (m,1H); 3,60 (s,3H); 4,15 (t,2H); 5,20 (s,2H); 7,40 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,90 (m,4H), 8,30 (d,1H); 8,70 (s,1H); 8,80 (d,1H); 9,65 (t,1H); 12,9 (šs,1H).

IČ spektrum: 3265, 1718, 1704, 1663, 1641, 1318, 1289, 1113, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 268 °C; HPLC: 97,9 %.

Príklad 137

Metyl(4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}fenyl)acetát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 133 a metyl-4-(brómmetylfenyl)acetátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,45.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,50-3,60 (s,6H); 3,65 (s,2H); 4,5 (t,2H); 5,15 (s,2H); 7,20 (m,2H); 7,20-7,35 (m,4H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,5 (d,2H)-8,65 (s,1H); 9,35 (t,1H).

IČ spektrum: 3298, 1736, 1707, 1663, 1631, 1505, 1473, 1320, 1157, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 141 °C; HPLC: 96,4 %.

Príklad 138

(4-{1-Metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}fenyl)octová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príklade 137. Príslušný hydrochlorid sa získa rozpustením zlúčeniny v horúcej zmesi izopropanol/0,1M HCl. Požadovaná zlúčenina sa čistí kryštalizáciou z acetonitrilu.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 2,50-5,50 (šs, HCl+OH); 3,45-3,60 (2s,5H); 4,70 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,15 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 8,75 (d,2H); 9,55 (t,1H).

IČ spektrum: 3298, 1736, 1707, 1663, 1631, 1505, 1473, 1320, 1157, 751 cm^{-1} ;

teplota topenia = 241 °C; HPLC: 97,5 %.

Príklad 139

Metyl-4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxypyridin-4-ylmetyl)-karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

Do miešanej suspenzie 0,500 g (1,10 mmol) zlúčeniny z príkladu 135 v 20 ml dichlórmetánu sa pri -20 °C pridá roztok 0,250 g (1,10 mmol) meta-chlórperbenzoovej kyseliny v 5 ml dichlórmetánu. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa premyje postupne nasýteným roztokom Na_2CO_3 a vody. Organická fáza sa vysuší a zahustí vo vákuu, zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie gradientom metanolu v dichlórmetáne. Produkt sa zráža v zmesi dichlórmetán/éter za získania 0,300 g (výťažok: 57 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,28.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,25 (s,2H); 7,3 (d,2H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,90 (d,2H); 8,15 (d,2H); 8,30 (s,1H); 8,65 (s,1H); 9,35 (t,1H).

IČ spektrum: 1705, 1655, 1617, 1478, 1283, 750, 711 cm^{-1} ;

teplota topenia = 218 °C; HPLC: 99,1 %.

Príklad 140

4-{1-Metyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxypyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy 13 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 139.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,55 (d,2H); 5,20 (s,2H); 7,30-7,50 (m,4H); 7,60 (d,1H) 7,85 (d,2H); 8,25 (d,2H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,35 (t,1H); 12,9 (šs,1H).

IČ spektrum: 1702, 1655, 1617, 1479, 1245, 753 cm^{-1} ;

teplota topenia = 192 °C; HPLC: 98,4 %.

Príklad 141

Metyl{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)-karbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolia-1-yl}acetát

Uvedená zlúčenina sa získa alkyláciou zlúčeniny z príkladu 3 pri použití K_2CO_3 a metylbromacetátu v DMF.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,05 (s,2H); 5,15 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,85 (m,3H); 7,30 (m,5H); 7,55 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3282, 2361, 1736, 1669, 1632, 1464, 1370, 1236, 1040, 833, 776, 758 cm^{-1} ;

teplota topenia = 194,0 °C; HPLC: 97,6 %.

Príklad 142

[6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)karbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-chinazolin-1-yl]octová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príklade 141.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 4,35 (d,2H); 4,90 (s,2H); 5,15 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,80 (m,3H); 7,30 (m,5H); 7,50 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H); 13,25 (šs,1H).

IČ spektrum: 3346, 2935, 1709, 1668, 1612, 1499, 1467, 1305, 1250, 1117, 1036, 873 cm⁻¹;

teplota topenia = 163,0 °C; HPLC 99,6 %.

Príklad 143

Metyl-4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 37 a metyl-4-(bróm-metyl)benzoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,90 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,0 (s,2H); 6,80-6,95 (m,3H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3418, 1713, 1666, 1657, 1617, 1497, 1477, 1280, 1252, 1038, 770, 749 cm⁻¹;

teplota topenia = 233,5 °C; HPLC: 99,6 %.

Príklad 144

4-{6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny získanej v príklade 143.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H), 5,95 (s,2H); 6,80-6,95 (m,3H); 7,40 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,85 (d,2H); 8,30 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H); 12,85 (s,1H).

IČ spektrum: 3377, 3233, 1717, 1698, 1665, 1649, 1502, 1481, 1236, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 295,7 °C; HPLC: 97,9 %.

Príklad 145

4-Sulfamoylbenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 9 pri použití zlúčeniny získanej v príprave C a hydrátu hydrochloridu 4-(aminometyl)benzénsulfónamidu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,37.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,55 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,2-7,35 (m,7H); 7,50 (d,2H); 7,60 (d,1H); 7,80 (d,2H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,35 (t,1H).

IČ spektrum 3290, 1709, 1652, 1618, 1503, 1321, 1154, 702 cm⁻¹;

teplota topenia = 266 °C; HPLC: 97,5 %.

Príklad 146

[3-(Pyridin-4-ylsulfanyl)propyl]amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochimazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 9 pri použití zlúčeniny získanej v príprave C, 3-(pyridin-4-yl-sulfanyl)propylamínu a dichlórmetánu ako rozpúšťadla. 3-(Pyridin-4-ylsulfanyl)propylamín sa získa postupom opísaným v publikácii Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 557-562.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 1,8-1,90 (m,2H); 3,1-3,20 (m,2H); 3,4-3,50 (m,2H); 3,60 (s,3H); 5,20 (s,2H); 7,2-7,40 (m,7H); 7,50-7,55 (m,1H); 8,20 (d,1H); 8,30-8,40 (m,2H); 8,60 (s,1H); 8,80 (t,1H).

IČ spektrum: 3308, 1705, 1662,1636, 1578, 1509, 1447, 1321, 804, 712 cm⁻¹;

teplota topenia = 130,7 °C; HPLC: 99,2 %.

Príklad 147

(4-Morfolin-4-ylbutyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 3 príkladu 116 pri použití zlúčeniny získanej v príprave C, 4-morfolin-4-yl-butylamínu a dichlórmetánu ako rozpúšťadla. 4-Morfolin-4-yl-butylamín sa získa postupom opísaným v J. Med. Chem. 1997, 40, 3915-3925.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 1,4-1,60 (m,4H); 2,2-2,35 (m,6H); 3,20-3,35 (m,2H); 3,55 (s,3H); 3,5-3,60 (m,4H); 5,20 (s,2H); 7,2-7,35 (m,5H); 7,50 (d,1H); 8,20-8,25 (m,1H); 8,60 (s,1H); 8,70 (t,1H).

IČ spektrum: 3402, 2942, 1707, 1645, 1476, 1327, 1118, 763 cm^{-1} ;

teplota topenia = 170,6 °C; HPLC: 99,3 %.

Príklad 148

(1-Benzylpiperidin-4-yl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 9 pri použití zlúčeniny získanej v príprave C, 4-amino-1-benzylpiperidínu a dichlórmetánu ako rozpúšťadla. Požadovaná zlúčenina sa kryštalizuje zo zmesi dichlórmetánu a éteru.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,50.

NMR: $\text{DMSO-}d_6$ ^1H δ (ppm): 1,60 (m,2H); 1,75 (m,2H); 2,0 (t,2H); 2,8 (d,2H); 3,45 (s,2H); 3,55 (s,3H); 3,75 (m,1H); 5,15 (s,2H); 7,30 (m,10H); 7,55 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,50 (d,1H); 8,60 (s,1H).

IČ spektrum: 3257, 2943, 2749, 1709, 1656, 1633, 1511, 1332, 1242, 1077, 829, 750 cm^{-1} ;

teplota topenia = 219,4 °C; HPLC: 98,6 %.

Príklad 149

4-Hydroxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa v inertnej atmosfére predloží 1,9 g (4,4 mmol) zlúčeniny z príkladu 13 v 200 ml dichlórmetánu. Do miešaného roztoku sa po kvapkách pridá 4,2 ml (11,1 g, 44 mmol) BBr_3 v 17 ml dichlórmetánu. Po

30 min pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje do 500 ml nasýteného roztoku NaHCO₃, extrahuje sa dichlórmetánom, vysuší sa a zahustí vo vákuu. Kryštalizácia surového produktu v zmesi metanol/éter poskytne 1,35 g (výťažok: 74 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,55.

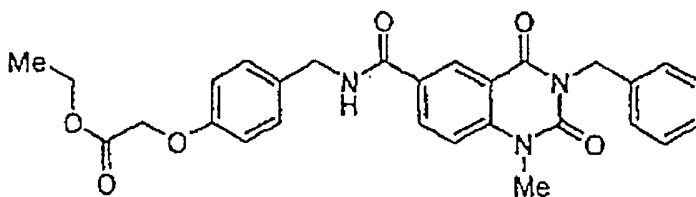
NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,60 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,7-6,75 (m,2H); 7,10-7,20 (m,2H); 7,2-7,40 (m,5H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H); 9,0-9,3 (šs,1H).

IČ spektrum: 3314, 1698, 1635, 1622, 1500, 1480, 1453, 1255, 826, 748 cm⁻¹;

teplota topenia = 191,8 °C; HPLC: 96,4 %.

Príklad 150

Etyl-(4-{{(3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonyl)amino}metyl}fenoxy)acetát



Do guľatej banky s ochranou proti vlhkosti sa v inertnej atmosfére predloží 0,45 g (1,08 mmol) zlúčeniny z príkladu 149 v 13,5 ml DMF. Do miešaného roztoku sa pridá 0,3 g K₂CO₃ (2,16 mmol) a 0,24 ml (2,016 mmol) etylbromacetátu. Po 1 h pri 60 °C sa reakčná zmes zahustí vo vákuu, surový produkt sa premiestni do dichlórmetánu, premyje vodou, vysuší a zahustí

vo vákuu za získania 0,410 g (výťažok 75,8 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 1,2 (t,3H); 3,60 (s,3H); 4,15 (q,2H); 4,45 (d,2H); 4,80 (s,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,2-7,40 (m,7H); 7,5 (d,1H); 8,20 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3407, 1755, 1705, 1642, 1508, 1324, 1210, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 172,6 °C; HPLC: 97,8 %.

Príklad 151

(4-([(3-Benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonyl)amino]metyl}fenoxy)octová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny z príkladu 150.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,65 (s,2H); 5,15 (s,2H); 6,85 (d,2H); 7,2-7,40 (m,7H); 7,55 (d,1H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,20 (t,1H); 12,95 (šs,1H).

IČ spektrum: 3407, 1755, 1705, 1642, 1508, 1324, 1210, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 195,6 °C; HPLC 98,3 %.

Príklad 152

4-Dimetylkarbamoylmetoxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny z príkladu 151 a 2M roztoku dimetylamínu v TF.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 2,80 (s,3H); 3,0 (s,3H); 3,55 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,80 (s,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,2-7,40 (m,7H); 7,50 (d,1H); 9,20 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,25 (t,1 H).

IČ spektrum: 3276, 1704, 1659, 1635, 1499, 1317, 1240, 1066, 750 cm⁻¹;

teplota topenia 152,7 °C; HPLC: 96,5 %.

Príklad 153

(3-Fenylalyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 9 pri použití zlúčeniny z prípravy C a hydrochloridu 3-fenylalyl-aminu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,10 (m,2H); 5,20 (s,2H); 6,35 (m,1H); 6,60 (m,1H); 7,20-7,35 (m,8H); 7,40 (m,2H); 7,55 (d,1H); 8,30 (d,1H); 8,70 (s,1H); 9,00 (m, 1H);

teplota topenia = 193,0 °C; HPLC: 99,7 %.

Príklad 154

4-Kyanobenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 9 pri použití zlúčeniny z prípravy C a 4-aminobenzylbenzonitrilu. Požadovaný produkt sa zráža zo zmesi dichlórmetán/éter.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,46.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,55 (s,3H); 4,60 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,20-7,40 (m,5H); 7,45-7,60 (m,3H); 7,80 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,40 (t,1H).

IČ spektrum: 3305, 2224, 1708, 1664, 1638, 1507, 1318, 751 cm⁻¹;

teplota topenia = 245,0 °C; HPLC: 96,2 %.

Príklad 155

4-{{{(3-Benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonyl)amino]metyl}benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny z príkladu 11.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,30.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s,3H); 4,55 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,25 (m,5H); 7,40 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,90 (d,2H); 8,25 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,30 (t,1H); 12,90 (šs,1H).

IČ spektrum: 3395, 1707, 1698, 1642, 1618, 1501, 1431, 1291, 1242, 938, 829, 759 cm⁻¹;

teplota topenia = 228,5 °C; HPLC: 96,9 %.

Príklad 156

4-Dimetylkarbamoylbenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny z príkladu 155 a 2M roztoku dimetylamínu v TF.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,70.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,0 (m,6H); 3,55 (s,3H); 4,55 (d,2H); 5,15 (s,2H); 7,30 (m,9H); 7,60 (d,1H); 8,30 (d,1H); 8,65 (s,1H); 9,30 (t,1H).

IČ spektrum: 3249, 2361, 1705, 1657, 1609, 1504, 1452, 1254, 1069, 1020, 839, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 194,7 °C; HPLC: 96,8 %.

Príklad 157

4-Metoxybenzylamid 3-(4-dimetylamínobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z krokov 1-5 až 3-5 prípravy B pri použití (v kroku 1-5) 4-dimetylamínobenzylizokyanátu a potom postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku a 4-metoxybenzylamínu.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 2,80 (s,6H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 4,95 (s,2H); 6,60 (d,2H); 6,85 (d,2H); 7,15-7,25 (m,5H); 8,10 (dd,1H); 8,50 (s,1H); 9,10 (t,1H); 11,7 (s,1H).

IČ spektrum: 3177, 1729, 1630, 1512, 1445, 1249,765 cm⁻¹;

teplota topenia = 267 °C; HPLC: 98,5 %.

Príklad 158

4-Metoxybenzylamid 3-[4-(N-metylsulfonylamino)-benzyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 97 pri použití zlúčeniny získanej v príklade 95 a 2,5 ekvivalentu metánsulfonylchloridu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,22.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 2,90 (s,3H); 3,55 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,10 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,30 (d,2H); 7,55 (s,1H); 8,25 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,2 (t,1H); 9,70 (s,1H).

IČ spektrum: 1655, 1615, 1513, 1500, 1325, 1248, 1148 cm⁻¹;

teplota topenia = 224 °C; HPLC: 98,8 %.

Príklad 159

t-Butyl-(5-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]pyridin-2-yl)karbamát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 34 a t-butyl(5-brómmetylpyridin-2-yl)karbamátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR DMSO ¹H δ (ppm): 1,45 (s,9H); 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,1H); 7,70 (m,2H); 8,25-8,30 (m,2H); 8,65 (s,1H); 9,2 (t,1H); 9,70 (s,1H).

IČ spektrum: 1711, 1654, 1614, 1508, 1478, 1302, 1243, 1159 cm^{-1} ;

teplota topenia = 204 °C; HPLC: 99,3 %.

Príklad 160

4-Metoxybenzylamid 3-(6-aminopyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa deprotekciou zlúčeniny z príkladu 159 pri použití trifluóroctovej kyseliny v dichlórmetáne.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10 R_f = 0,40.

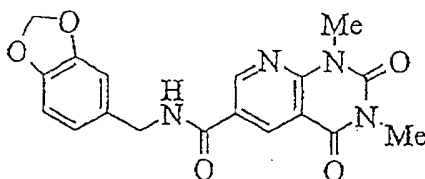
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 4,40 (d, 2H); 4,95 (s, 2H); 5,80 (šs, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,25 (dd, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2 (t, 1H).

IČ spektrum: 1704, 1648, 1615, 1509, 1477, 1245 cm^{-1} ;

teplota topenia = 155 °C; HPLC: 99,5.

Príklad 161

(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny



Krok 1: 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou etyl-1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylátu v zmesi dioxán/voda (Heterocycles 1998, 48 (12), 2521-2528) v prítomnosti LiOH.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,10.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,30 (s,3H); 3,60 (s,3H); 8,70 (s,1H); 9,15 (s,1H); 13,5 (šs,1H).

Krok 2: (1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu I pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a piperonylamínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,90.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,35 (s,3H); 3,6 (s,3H); 4,40 (d,2H); 6,0 (s,2H); (m,2H); 6,90 (s,1H); 8,80 (s,1H); 9,15 (s,1H); 9,30 (t,1H).

IČ spektrum: 3227, 1705, 1663, 1632, 1608, 1498, 1299, 1250, 1040, 794 cm⁻¹;

teplota topenia 218,4 °C; HPLC: 94,6 %.

Príklad 162

(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny

Krok 1: 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]-
pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou metyl-1,3-dimetyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxy-
látu (Heterocycles 1994, 37(1), 563-570) v zmesi dioxán/voda
v prítomnosti LiOH.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,01.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,30 (s,3H); 3,60 (s,3H); 8,40 (s,1H);
9,00 (s,1H); 13,3 (šs,1H).

Krok 2: (1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri
použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a piper-
nylamínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,90.

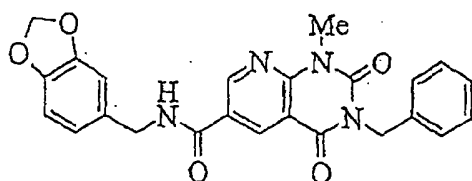
NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,35 (s,3H); 3,65 (s,3H); 4,45 (d,2H);
6,0 (s,2H); 6,80-6,90 (m,2H); 6,95 (s,1H); 8,50 (s,1H); 8,95
(s,1H); 9,25 (τ,1H).

IČ spektrum: 3379, 1713, 1662, 1478, 1253, 1238, 924, 750 cm⁻¹;

teplota topenia = 288,7 °C; HPLC: 96,3 %.

Príklad 163

(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny



Krok 1: N'-(1-Benzyl-3-metyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-
pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformamidín

Zmes 0,56 g (2,5 mmol) 6-amino-3-benzyl-1H-pyrimidín-2,4-
-diónu (Tetrahedron Letters 1991, 32(45), 6534-6540) a 20 ml
DMF sa mieša v inertnej atmosfére. Potom sa pridá 1 ml (7,5
mmol) dimetylacetalu N,N'-dimetylformamidu a zmes sa 20 min
zahrieva k varu. Po ochladení a zahustení vo vákuu sa zvyšok
premiestni do dichlórmetánu a organická fáza sa premyje vodou,
vysuší sa nad Na₂SO₄ a zahustí vo vákuu na malý objem. Surový
produkt sa zráža pridaním éteru. Po filtrácii sa získa 0,680 g
(výťažok: 72,6 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,0 (s,3H); 3,15 (s,3H); 3,30 (s,3H);
4,90 (s,2H); 5,20 (s,1H); 7,2-7,35 (m,5H); 8,10 (s,1H).

Krok 2: N'-(1-Benzyl-5-jód-3-metyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetra-
hydropyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformamidín

Do miešaného roztoku 0,68 g (2,38 mmol) zlúčeniny získanej
v predchádzajúcom kroku 1 v 24 ml bezvodého dichlórmetánu sa
pridá 0,64 g (2,85 mmol) N-jódsukcínimidu. Po 30 min varu sa

reakčná zmes ochladí a organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahustí vo vákuu. Surový produkt sa zráža v éteri za získania 0,680 g (výťažok: 69,3 %) požadovanej zlúčeniny.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 3,05 (s,3H); 3,15 (s,3H); 3,40 (s,3H); 5,20 (s,2H); 7,2-7,30 (m,3H); 7,5-7,55 (m,2H); 7,7 (s,1H);

teplota topenia = 186,3 °C.

Krok 3: etylester 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Do miešaného roztoku 0,68 g (1,65 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 v 45 ml bezvodého DMF sa postupne pridá 18 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 8 mg CuI, 330 mg K_2CO_3 a 0,22 ml etylakrylátu. Po 30 min varu sa reakčná zmes zahustí vo vákuu. Zvyšok sa premiestni do dichlórmetánu, organická fáza sa filtruje, dvakrát sa premyje vodou, vysuší sa nad Na_2SO_4 a potom zahustí vo vákuu. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou dichlórmetán/metanol 97:3 a potom sa kryštalizuje z éteru za získania 0,320 g (výťažok: 57 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97,5/2,5 R_f = 0,50.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 1,40 (t,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (q,2H); 5,30 (s,2H); 7,2-7,30 (m,3H); 7,5-7,55 (m,2H); 9,0 (s,1H); 9,2 (s,1H).

Krok 4: 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido-[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa hydrolýzou zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 v zmesi dioxán/voda v prítomnosti LiOH.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,10.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 5,20 (s,2H); 7,2-7,40 (m,5H); 8,75 (s,1H) ; 9,2 (s,1H); 13,5 (šs,1H).

HPLC = 100 %.

Krok 5: (1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 4 a piperonylamínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,2 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,75-6,95 (m,3H); 7,2-7,40 (m,5H); 8,85 (s,1H); 9,2 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3271, 1709, 1665, 1630, 1614, 1488, 1248, 1042, 937, 795 cm⁻¹;

teplota topenia = 174,9 °C; HPLC: 97,5 %.

Príklad 164

4-[6-(4-Metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidín-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Krok 1: 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Roztok 1,3 g (4,17 mmol) zlúčeniny získanej v kroku 4 príkladu 163 a 3,1 g (23 mmol) AlCl_3 v 44 ml benzénu sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá zmes voda/lad, reakčná zmes sa extrahuje postupne etylacetátom a dichlórmetánom, vodná vrstva sa okyslí na pH 1 pridaním koncentrovanej HCl . Získaná zrazenina sa oddelí filtráciou a premyje 10 ml metanolu a 10 ml dichlórmetánu za získania požadovanej zlúčeniny (výťažok: 62,9 %).

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,50 (s, 3H) ; 8,60 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 11,9 (šs, 1H); 13,5 (šs, 1H).

HPLC = 100 %.

Krok 2: 4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a 4-metoxybenzylamínu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,45.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,50 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,40 (d, 2H); 6,85-6,95 (m, 2H); 7,25-7,30 (m, 2H); 8,80 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,30 (t, 1H); 11,85 (šs, 1H).

HPLC = 92 %.

Krok 3: metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidín-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a metyl-4-(brómmetyl)benzoátu. Po zrážaní v éteri sa získa 0,41 g (výťažok: 71,1 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,90.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,80 (s,3H); 3,90 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,2 (s,2H); 6,90 (dd,2H); 7,30 (dd,2H); 7,50 (dd,2H); 7,90 (dd,9H); 8,90 (s,1H); 9,20 (s,1H); 9,30 (t,1H).

HPLC = 96,8 %.

Krok 4: 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 35 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,45 (d,2H); 7,90 (d,2H); 8,85 (s,1H); 9,20 (s,1H); 9,30 (t,1H); 12,90 (šs,1H).

IČ spektrum: 3292, 1718, 1695, 1667, 1633, 1609, 1497, 1301, 1242, 797 cm⁻¹;

teplota topenia = 229,5 °C; HPLC: 93,6 %.

Príklad 165

4-Metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa (0,11 g; výťažok 68,4 %) postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 164 a 4-(brómmetyl)benzonitrilu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,70.

NMR DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,30 (d,2H); 7,55 (d,2H); 7,80 (d,2H); 8,85 (s,1H); 9,20 (s,1H); 9,30 (t,1H).

IČ spektrum: 3230, 2230, 1710, 1673, 1635, 1609, 1494, 1303, 1252, 794 cm^{-1} ;

teplota topenia = 197 °C; HPLC: 97,2 %.

Príklad 166

4-Metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 164 a 4-fluórbenzylbromidu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,70.

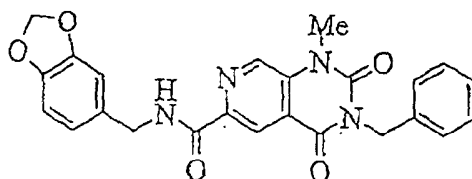
NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,10 (s,2H); 6,8-6,90 (m,2H); 7,1-7,2 (m,2H); 7,25-7,35 (m,2H); 7,4-7,50 (m,2H); 8,85 (s,1H); 9,15 (s,1H); 9,30 (t,1H).

IČ spektrum: 3260, 1709, 1664, 1616, 1497, 1245, 1221, 1035, 796 cm^{-1} ;

teplota topenia = 211,5 °C; HPLC: 98,3 %.

Príklad 167

(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny



Krok 1: 1-benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidín-4-karb-
aldehyd

Roztok 9,5 g (43,9 mmol) 3-benzyl-6-metyl-1H-pyrimidín-
-2,4-diónu (Synthetic Communications 1991, 2181-2188) á 129 ml
chladnej octovej kyseliny sa mieša 5 min a potom sa pridá 5,75
g SeO₂. Reakčná zmes sa 2,5 h zahrieva k varu, potom sa
filtruje a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa premiestni do dichlór-
metánu, nerozpustné častice sa oddelia a filtrát sa zahustí vo
vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za
elúcie zmesou dichlórmetán/metanol 90:5, získa sa 4,0 g
požadovanej zlúčeniny (výťažok: 39,5 %).

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm): 5,20 (s, 2H); 6,30 (s, 1H); 7,2-7,30
(m, 3H); 7,40-7,50 (m, 2H); 9,0 (šs, 1H); 9,60 (s, 1H).

Krok 2: dimetylhydrazón 1-benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-
pyrimidín-4-karbaldehydu

Do miešaného roztoku 3,6 g (15,6 mmol) zlúčeniny získanej
v predchádzajúcom kroku 1 v 80 ml bezvodého DMF sa pridá 1,2
ml (0,94 g, 15,6 mmol) dimetylhydrazínu. Po 1 h miešani pri
teplote miestnosti sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok
sa premiestni do dichlórmetánu. Organická vrstva sa premyje,
vysuší nad Na₂SO₄ a zahustí. Zvyšok sa chromatograficky čistí
na silikagéli za elúcie zmesou dichlórmetán/metanol 97:3,
získa sa 2,5 g (výťažok: 59 %) požadovanej zlúčeniny.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,10 (s,6H); 5,10 (s,2H); 5,55 (s,1H); 6,50 (s,1H); 7,2-7,30 (m,3H); 7,40-7,50 (m,2H); 8,50 (šs,1H).

Krok 3: dimetylhydrazón 1-benzyl-2,6-dioxo-3-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidín-4-karbaldehydu

Do miešaného roztoku 2,3 g (8,45 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 v 58 ml bezvodého DMF sa pridá 2,3 ml (2,0 g, 1,69 mmol) acetalu N,N'-dimetylformamidu. Reakčná zmes sa 10 min zahrieva na 100 °C a potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa premiestni do dichlórmetánu a produkt sa zráža pridaním éteru za získania 1,75 g (výťažok: 72,3 %) požadovanej zlúčeniny.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,20 (s,6H); 3,50 (s,3H); 5,15 (s,2H); 6,10 (s, 1H); 6,60 (s,1H); 7,2-7,30 (m,3H); 7,40-7,50 (m,2H).

Krok 4: metyl-1-benzyl-2,6-dioxo-3-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidín-4-(dimetylhydrazón karbaldehydu)-5-karboxylát

Do miešaného roztoku 1,7 g (5,94 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 v 61 ml bezvodého acetonitrilu sa postupne pridá 1,68 g (7,1 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a 0,613 g (7,1 mmol) metylakrylátu. Po 20 min miešani za varu sa reakčná zmes rozdelí filtráciou a filtrát sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou dichlórmetán/metanol 97:3 za získania 1,40 g (výťažok 63,6 %) požadovanej zlúčeniny.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 3,20 (s,6H); 3,55 (s,3H); 3,75 (s,3H); 5,20 (s,2H); 6,70 (s,1H); 7,1-7,76 (m,7H).

Krok 5: metylester 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Roztok 1,4 g (3,78 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 4, 18 ml chlórbenzénu a 3,6 ml octovej kyseliny sa 3 h mieša za varu, potom sa zahustí vo vákuu, získa sa 1,4 g zrazeniny. Požadovaná zlúčenina (0,76 g; výťažok: 62 %) sa získa rekryštalizáciou surového produktu v 120 ml etylacetátu.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 3,70 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 5,30 (s, 2H); 7,2-7,35 (m, 3H); 7,45-7,55 (m, 2H); 8,80 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).

Krok 6: 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Zmes 0,76 g (2,34 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 5, 7,6 ml metanolu, 7,6 ml vody a 0,646 g (4,67 mmol) K_2CO_3 sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa 5 min zahrieva k varu. Po ochladení sa pridá voda, zmes sa okyslí na pH 1 a vzniknutá zrazenina sa rozpustí v zmesi metanol/dichlórmetán. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa zráža v zmesi dichlórmetán/éter za získania 0,54 g (výťažok: 74 %) požadovanej zlúčeniny.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm) 3,60 (s, 3H); 5,20 (s, 2H); 7,2-7,40 (m, 5H); 8,50 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 13,3 (šs, 1H);

teplota topenia = 240 °C; HPLC = 100 %.

Krok 7: (1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 6 a piperonylamínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,65 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,15 (s,2H); 5,95 (s,2H); 6,75-6,85 (m,2H); 6,90 (s,1H); 7,2-7,40 (m,5H); 8,45 (s,1H); 8,90 (s,1H); 9,25 (t,1H).

IČ spektrum: 3387, 1716, 1662, 14875, 1442, 1250, 1239, 1040, 799 cm⁻¹;

teplota topenia = 197,5 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 168

Metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

Krok 1: 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]-pyrimidín-6-karboxylová kyselina

Zlúčenina získaná v kroku 6 príkladu 167 (3,3 g; 10,6 mmol) sa nechá reagovať postupom opísaným v kroku 1 príkladu 164 za získania 2,0 g (výťažok: 85,3 %) požadovanej zlúčeniny.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 8,40 (s,1H), 8,95 (s,1H); 12,0 (s,1H); 12,90 (šs,1H).

HPLC = 100 %.

Krok 2: 4-metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa (výťažok: 78 %) postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a 4-metoxibenzylamínu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,40 (d,2H); 6,85 (dd,2H); 7,25 (dd,2H); 8,40 (s,1H); 8,85 (s,1H); 9,20 (t,1H); 12,0 (s,1H).

HPLC = 99 %.

Krok 3: metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa (0,2 g; výťažok 77 %) postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 a metyl-4-(brómmetyl)benzoátu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,70 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,50 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (d,2H); 7,20 (d,2H); 7,50 (d,2H); 7,90 (d,2H); 8,5 (s,1H); 8,90 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3396, 1719, 1661, 1439, 1279, 1250, 1110, 753 cm^{-1} ;

teplota topenia 211,1 °C; HPLC: 99,5 %.

Príklad 169

t-Butyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa (výťažok: 80,4 %) postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 168 a t-butyl-4-brómmetylbenzoátu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,50 (s,9H); 3,65 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,40 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,85 (dd,2H); 7,25 (dd,2H); 7,45 (dd,2H); 7,85 (dd,2H); 8,50 (s,1H); 8,90 (s,1H); 9,2 (t,1H).

HPLC = 98 %.

Príklad 170

4-[6-(3-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Krok 1: 3-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa (výťažok: 62,4 %) postupom z príkladu 1 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 168 a 3-metoxybenzylamínu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,50 (d,2H); 6,75-6,95 (m,3H); 7,20-7,30 (m,1H); 8,40 (s,1H); 8,85 (s,1H); 9,25 (t,1H); 12,0 (s,1H).

HPLC = 98 %.

Krok 2: t-butyl-4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa (výťažok: 80,4 %) postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a t-butyl-4-(brómmetyl)benzoátu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:5 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 1,50 (s,9H); 3,65 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,50 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,80-6,95 (m,3H); 7,20-7,30 (m,1H);

7,5 (dd,2H); 7,85 (dd,2H); 8,50 (s,1H); 8,95 (s,1H); 9,3 (t,1H).

HPLC = 93,6 %.

Krok 3: 4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 169 pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,65 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,50 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,75-6,80 (s,1H); 6,90 (s,2H); 7,20-7,25 (m,1H); 7,45 (d,2H); 7,85 (d,2H); 8,5 (s,1H); 8,90 (s,1H); 9,30 (t,1H); 12,95 (šs,1H).

IČ spektrum: 3378, 1712, 1660, 1600,1439, 1266, 1056, 790 cm⁻¹;

teplota topenia = 208,1 °C; HPLC: 96,6 %.

Príklad 171

4-Metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití zlúčeniny získanej v kroku 2 príkladu 168 a (4-brómmetyl)benzotrilitu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,80.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,65 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,55 (d,2H); 7,80 (d,2H); 8,5 (s,1H); 8,95 (s,1H); 9,20 (t,1H).

IČ spektrum: 3391, 2298, 1716, 1662, 1443,1331, 1251, 789 cm^{-1} ;

teplota topenia = 230 °C; HPLC: 98,8 %.

Príklad 172

3-Benzyl-1-metyl-6-(3-fenylpropionyl)-1H-chinazolín-2,4-dión

Zlúčenina z prípravy C reaguje s SOCl_2 v TF za získania svojho chloridu, ktorý reaguje s fenetylmagnéziumbromidom a CuI v prítomnosti TF. Po obvyklom spracovaní sa získa požadovaná zlúčenina.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 3,0 (m,2H); 3,30 (m,2H); 3,60 (s,3H); 5,25 (s,2H); 7,10-7,35 (m,9H); 7,56 (m,2H); 8,3 (m,1H); 8,80 (s,1H);

teplota topenia = 155 °C; HPLC: 98,0 %.

Príklad 173

(E)-3-Pyridin-4-ylalylester 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

NMR CDCl_3 ^1H δ (ppm) 3,60 (s,3H); 5,0 (d,2H); 5,30 (s,2H); 6,5-6,7 (m,2H); 7,15-7,35 (m,6H); 7,55 (m,2H); 8,40 (m,1H); 8,60 (m,2H); 9,0 (s,1H).

teplota topenia 147 °C; HPLC 97,5 %.

Príklad 174

(E)-3-Pyridin-3-ylallylester 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

NMR CDCl₃ ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 5,0 (d,2H); 5,30 (s,2H); 6,5 (m,1H); 6,8 (d,1H); 7,30 (m,5H); 7,60 (m,2H); 7,7 (d,1H); 8,40 (d,1H); 8,55 (m,1H); 8,70 (s,1H); 9,0 (s,1H).

teplota topenia = 184 °C; HPLC: 99,6 %.

Príklad 175

3-Benzyl-1-metyl-6-[2-(pyridin-4-ylsulfanyl)acetyl]-1H-
-chinazolín-2,4-dión

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 98:2 R_f = 0,20.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm): 3,65 (s,3H); 4,45 (s,2H); 5,25 (s,2H); 7,18 (d,2H); 7,20-7,35 (m,4H); 7,50 (d,2H); 8,3 (d,1H); 8,40 (d,2H); 8,80 (s,1H).

IČ spektrum: 1706, 1693, 1657, 1610, 1574, 1508, 1480, 1448, 1428, 1321, 1307, 1206, 1093, 831, 810, 782, 703 cm⁻¹;

teplota topenia = 187 °C; HPLC: 98,0 %.

Príklad 176

4-Metoxybenzylamid 3-(4-aminometylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa katalytickou hydrogenáciou
zlúčeniny z príkladu 60 pri použití Raney-Ni a NH₃ v metanole.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:1 R_f = 0,25.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 1,45-1,70 (m, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (m, 5H); 4,55 (d, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,74 (m, 1H); 6,86 (d, 2H); 7,2-7,30 (m, 5H); 7,44 (d, 2H); 8,28 (d, 1H); 8,48 (s, 1H).

IČ spektrum: 3370, 1702, 1655, 1640, 1617, 1542, 1508, 1477, 1324, 1303, 1247, 1173, 1032, 829, 786, 756 cm^{-1} ;

teplota topenia = 187 °C; HPLC: 98,4 %.

Príklad 177

4-Metoxibenzylamid 3-(2'-kyanobifenyl-4-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití 2-(4-brómmetylfenyl)benzonitrilu.

TLC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98,5:1,5 R_f = 0,20.

NMR: CDCl_3 ^1H δ (ppm): 3,65 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,55-6,65 (m, 1H); 6,25 (d, 2H); 7,2-7,30 (m, 3H); 7,35-7,50 (m, 4H); 7,55-7,65 (m, 3H); 7,75 (d, 1H); 8,25-8,35 (m, 1H); 8,45 (s, 1H).

IČ spektrum: 1702, 1661, 1629, 1508, 1478, 1332, 1242, 1036, 833, 766 cm^{-1} ;

teplota topenia = 200 °C; HPLC: 99,8 %.

Príklad 178

4-Metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-ylmetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití 5-[(4-brómmetyl)bifenyl]tetrazolu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,50.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,55 (s, 3H); 3,75 (s, 3H) 4,40 (d, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 7,25 (d, 4H); 7,45-7,70 (m, 6H); 8,30 (d, 1H), 8,6 (s, 1H); 9,25 (m, 1H).

IČ spektrum: 2943, 1702, 1656, 1618, 1510, 1477, 1450, 1323, 1302, 1247, 1032, 829, 814, 782, 757 cm⁻¹;

HPLC: 99,6 %.

Príklad 179

Metyl-4'-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-bifenyl-2-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití metyl-4-(brómmetylfenyl)benzoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 97:3 R_f = 0,30.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,61 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,55 (d, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,65 (t, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,2-7,30 (m, 6H); 7,35-7,40 (m, 1H); 7,45-7,55 (m, 3H); 7,80 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,47 (s, 1H).

IČ spektrum: 1707, 1668, 1656, 1638, 1616, 1509, 1478, 1330, 1294, 1248, 1089, 765, 754 cm⁻¹;

teplota topenia = 172 °C; HPLC: 99,7 %.

Príklad 180

4'-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-bifenyl-2-karboxylová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny z príkladu 179.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,40.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,57 (s,3H); 3,72 (s,3H); 4,42 (d,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25-7,45 (m,8H); 7,50-7,60 (m,2H); 7,70 (d,1H); 8,26 (d,1H); 8,60 (s,1H); 9,17-9,27 (m,1H); 12,5-13,2 (m,1H).

IČ spektrum: 1698, 1668, 1655, 1639, 1612, 1508, 1479, 1330, 1304, 1248, 765, 754 cm⁻¹;

teplota topenia = 175 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 181

Etyl-2-fluór-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2 príkladu 34 pri použití metyl-4-(brómmetyl)-2-fluórbenzoátu.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm): 1,30 (t,3H); 3,60 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,35 (q,2H); 4,60 (m,2H); 5,30 (s,2H); 6,55 (m,1H); 6,90 (m,2H); 7,30 (m,5H); 7,90 (m,1H); 8,30 (m,1H); 8,50 (s,1H);

teplota topenia = 156 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 182

2-Fluór-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Uvedená zlúčenina sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B pri použití zlúčeniny z príkladu 181.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,20.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,60 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,40 (m,2H); 5,20 (s,2H); 6,90 (m,2H); 7,30 (m,4H) ; 7,60 (d,1H); 7,80 (m,1H); 8,30 (m,1H); 8,70 (s,1H); 9,2 (s,1H); 13,2 (s,1H);

teplota topenia = 160 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 183

2-Dimetylaminoetyléster 2-metoxi-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,20.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm) 2,3 (s,6H); 2,60 (m,2H); 3,60 (s, 3H); 3,75 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,35 (m,2H); 4,55 (m,2H); 5,25 (s,2H); 6,50 (m,1H); 6,80 (m,2H); 7,10 (d,1H); 7,25 (m,4H); 7,70 (d,1H); 8,25 (m,1H); 8,5 (s,1H);

teplota topenia = 130 °C; HPLC: 97,3 %.

Príklad 184

2-Dimetylaminoetyléster 4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-2-metylbenzoovej kyseliny

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,60.

NMR: CDCl₃ ¹H δ (ppm) 2,3 (s,6H); 2,55 (s,3H); 2,70 (m,2H); 3,60 (s, 3H); 3,80 (s,3H); 4,40 (m,2H); 4,60 (m,2H); 5,20

(s, 2H); 6,60 (s, 1H); 6,80 (m, 2H); 7,30 (m, 5H); 7,80 (m, 1H);
8,30 (m, 1H); 8,5 (s, 1H);

teplota topenia = 146 °C; HPLC: 99 %.

Príklad 185

4-Metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-
-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-6-
-karboxylovej kyseliny

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f = 0,30.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,2 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,70 (s, 3H);
4,40 (d, 2R); 5,20 (s, 2H); 6,90 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,40
(m, 2H); 7,55 (m, 1H); 7,70 (m, 2H); 8,30 (m, 1H); 8,60 (s, 1H);
9,2 (m, 1H);

teplota topenia = 305 °C; HPLC: 100 %.

Príklad 186

{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylfenyl]octová kyselina

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:10 R_f=0,35.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 3,50 (m, 5H); 3,70 (s, 3H); 4,40 (d, 2H);
6,80 (d, 2H); 7,20 (m, 4H); 7,40 (d, 2H); 7,60 (d, 1H); 8,30
(d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,2 (t, 1H).

IČ spektrum = 1717, 1645, 1619, 1501, 1298, 1240, 823, 750
cm⁻¹;

HPLC: 100 %.

Príklad 187

(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-3-(1-naftalen-1-yl-etyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,58.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm) 2,0 (d,3H); 3,45 (s, 3H); 4,40 (d,2H); 6,00 (s,2H); 6,80-6,95 (m,4H); 7,4-7,50 (m,3H); 7,55 (t,1H); 7,85-8,0 (m,4H); 8,20 (d,1H); 8,6 (s,1H); 9,15 (t,1H).

IČ spektrum: 1656, 1618, 1503, 1440, 1254, 1040, 777, 754 cm⁻¹;

teplota topenia = 157 °C; HPLC: 96,2 %.

Príklad 188

4-[6-(4-Metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

Do miešaného roztoku 0,5 g (0,9 mmol) zlúčeniny získanej v príklade 169 v 50 ml dichlórmetánu sa pridá 5 ml trifluóroctová kyselina. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa pridá 60 ml éteru. Produkt kryštalizuje a po filtrácii sa získa 0,44 g (výťažok: 100 %) požadovanej zlúčeniny.

TLC: CH₂Cl₂/MeOH 90:5 R_f = 0,60.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,65 (s,3H); 3,75 (s,3H); 4,45 (d,2H); 5,25 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,25 (d,2H); 7,50 (d,2H); 7,90 (d,2H); 8,5 (s,1H); 8,95 (s,1H); 9,20 (t1H), 12,85 (šs,1H).

IČ spektrum: 3388, 1715, 1662, 1475, 1442, 1247, 791 cm⁻¹;

teplota topenia = 264,4 °C; HPLC: 98,9 %.

Príklad 189

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

K zmesi 0,5 g (1,5 mmol) zlúčeniny z prípravy D a dimetylformamidu (10 ml) sa pridá 0,38 g EDAC.HCl (1,9 mmol), 0,27 g HOBT (1,9 mmol) a potom 0,21 g 4-pyridylbenzylamínu (1,9 mmol). Zmes sa mieša 48 hodín pri teplote miestnosti a potom sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (4 x 20 ml) a potom sa vysušia MgSO₄. Kryštalizáciou z horúceho etylacetátu sa získa 0,13 g (výťažok: 20 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 419,2 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané C 66,02; H 4,58; N 13,39; zistené C 65,73; H 4,47; N 13,36.

Príklad 190

(2-Metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,10 g; výťažok: 17 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití 2-metoxy-4-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 449,2 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₄H₂₁FN₄O₄.0,1H₂O vyrátané (%): C 64,02; H 4,75; N 12,44; zistené (%): C 63,66; H 5,07; N 12,16.

Príklad 191

(Pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,11 g; výtťažok 26 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití 3-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 419,1 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₃H₁₉FN₄O₃.1,9H₂O vyrátané (%): C 62,78; H 4,90; N 12,73; zistené (%): C 62,75; H 4,90; N 12,73.

Príklad 192

4-Metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,12 g; výtťažok: 35 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití 4-metoxybenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 448,1 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₅H₂₂FN₃O₄.0,1H₂O vyrátané (%) C 66,84; H 4,98; N 9,35; zistené (%) C 66,57; H 4,83; N 9,03.

Príklad 193

3-Metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,20 g; výtťažok: 59 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití 3-metoxybenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 448,1 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₅H₂₂FN₃O₄ vyrátané (%) C 67,11; H 4,96; N 9,39; zistené (%) C 66,82; H 4,87; N 9,11.

Príklad 194

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,13 g; výtazok: 20 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny z prípravy E a 4-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 433,2 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%) C 66,66; H 4,89; N 12,96; zistené (%) C 66,26; H 4,71; N 19,78.

Príklad 195

(Pyridin-3-ylmetyl)amid 1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,18 g; výtazok: 51 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny z prípravy E a 3-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 433,1 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%): C 66,66; H 4,89; N 12,96; zistené (%): C 66,43; H 5,03; N 12,84.

Príklad 196

4-Metoxibenzylamid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-3-(4-brómbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
chinazolín-6-karboxylát

Požadovaná zlúčenina (4,6 g; výtťažok: 59 %) sa získa postupom z kroku 1 prípravy D ale pri použití 4-brómbenzyl-izokyanátu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 388,9 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%) C 52,46; H 3,37; N 7,20; zistené (%) C 52,16; H 3,30; N 7,30.

Krok 2: metyl-1-metyl-3-(4-brómbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Požadovaná zlúčenina (1,49 g; výtťažok: 71 %) sa získa postupom z kroku 2 prípravy D ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 404,9 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané C 53,62; H 3,75; N 6,95; zistené C 53,24; H 3,71; N 6,84.

Krok 3: 1-metyl-3-(4-brómbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Požadovaná zlúčenina (1,3 g; výtťažok: 87 %) sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy D ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 388,9.

CHN analýza: vyrátané (%): C 52,46; H 3,37; N 7,20; zistené (%): C 52,12; H 3,30; N 7,11.

Krok 4: 4-metoxybenzylamid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,24 g; výťažok: 76 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a 4-metoxibenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 508 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₅H₂₂BrN₃O₄.0,2H₂O vyrátané (%): C 58,65; H 4,41; N 8,21; zistené (%): C 58,32; H 4,32; N 8,12.

Príklad 197

(2-Metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,22 g; výťažok: 33 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a 2-metoxy-4-pyridylbenzylamínu.

NMR: DMSO ¹H δ (ppm): 3,52 (3H,s); 3,79 (3H,s); 4,43 (2H,d); 5,09 (2H,s); 6,66 (1H,s); 6,89 (1H,d); 7,26-7,56 (5H,m); 8,06 (1H,d); 8,24-8,26 (1H,m); 8,61(1H,m); 9,31 (1H,t);

hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 509 [M]⁺.

Príklad 198

(Pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-3-(3,4-difluór-benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa s 51% výťažkom postupom z kroku 1-5 až 2-5 prípravy B pri použití zlúčeniny z prípravy A a 3,4-difluórbenzylamínu.

NMR: DMSO ^1H δ (ppm): 3,86 (3H,s); 5,05 (2H,s), 6,66 (1H,s); 7,18-7,43 (4H,m); 8,18 (1H,dd); 8,47 (1H,s);

hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 347,1 [M]⁺.

Krok 2: metyl-1-metyl-3-(3,4-difluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina (1,5 g; výťažok: 72 %) sa získa postupom z kroku 2 prípravy D ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 361,0 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%): C 60,00; H 3,92; N 7,77; zistené (%): C 60,05; H 3,85; N 7,72.

Krok 3: 1-metyl-3-(3,4-difluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Požadovaná zlúčenina (1,1 g; výťažok: 82 %) sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 437,0 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%): C 58,96; H 3,49; N 8,09; zistené (%): C 58,67; H 3,99; N 7,27.

Krok 4: (pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,48 g; výťažok: 79 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a 3-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 437,1 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₃H₁₈F₂N₄O₃·0,2H₂O vyrátané (%): C 62,78; H 4,21; N 12,73; zistené (%): C 62,50; H 4,13; N 12,82.

Príklad 199

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,23 g; výťažok: 38 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 198 a 4-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 437,1 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₃H₁₈F₂N₄O₃ vyrátané (%): C 63,30; H 4,16; N 12,84; zistené (%): C 63,19; H 4,07; N 12,81.

Príklad 200

4-Metoxybenzylamid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,11 g; výťažok: 39 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 198 a 4-metoxybenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 466,2 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₅H₂₁F₂N₃O₄ vyrátané (%) C 64,51; H 4,55; N 9,03; zistené (%) C 64,41; H 4,53; N 8,87.

Príklad 201

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: metyl-3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Uvedená zlúčenina sa získa s 18,1% výťažkom postupom z kroku 1-5 až kroku 2-5 prípravy B pri použití zlúčeniny z prípravy A a 3-chlór-4-fluórbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP⁻) 361,0 [M]⁺.

Krok 2: metyl-1-metyl-3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

Požadovaná zlúčenina (0,5 g; výťažok: 72 %) sa získa postupom z kroku 2 prípravy D ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP⁺) 377,0 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%) C 57,38; H 3,75; N 7,44; zistené (%) C 57,34; H 3,73; N 7,27.

Krok 3: 1-metyl-3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylová kyselina

Požadovaná zlúčenina (0,45 g; výťažok: 92 %) sa získa postupom z kroku 2-4 prípravy B ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2.

Hmotnostné spektrum m/z (APCI, AP⁺) 363,0 [M]⁺.

CHN analýza: vyrátané (%) C 56,29; H 3,33; N 7,72; zistené C 56,24; H 3,21; N 7,64.

Krok 4: (pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,17 g; výťažok: 69 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 3 a 4-pyridylbenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 453,1 [M]⁺.

CHN analýza: C₂₃H₁₈F₂N₄O₃.1,1H₂O vyrátané (%): C 58,44; H 4,31; N 11,85; zistené (%): C 58,23; H 4,23; N 11,75.

Príklad 202

4-Metoxybenzylamid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,21 g; výťažok: 80 %) sa získa postupom z príkladu 189 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 3 príkladu 201 a 4-metoxybenzylamínu.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 482,1.

CHN analýza: C₂₅H₂₁ClFN₃O₄ vyrátané (%): C 62,31; H 4,39; N 8,72; zistené (%): C 62,12; H 4,37; N 8,51.

Príklad 203

4-[6-(4-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetylbenzoan (2-hydroxyetyl)trimetylamónny

Do suspenzie 0,5 g (1,05 mmol) zlúčeniny z príkladu 34 v horúcom metanole sa pridá 0,22 g (1,03 mmol) bikarbonátu cholínu. Zmes sa 1 h zahrieva k varu, potom sa ochladí a zahustí. Výsledná pevná látka sa rekryštalizuje z etanolu za získania 0,41 g (výťažok: 68 %) požadovanej zlúčeniny.

CHN analýza: C₃₁H₃₆N₄O₇.0,5H₂O vyrátané (%): C 63,58; H 6,37; N 9,57; zistené (%): C 63,32; H 6,58; N 9,57.

Príklad 204

Polovápenatá soľ 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

Do suspenzie 0,5 g (1,05 mmol) zlúčeniny z príkladu 34 v teplom tetrahydrofuráne sa pridá 1,05 ml 1M roztoku NaOH. Zmes sa mieša 0,5 h a potom sa naraz pridá 0,058 g (0,525 mmol) CaCl₂. Zmes sa mieša 2 hodiny a potom sa zahustí, pridá sa etanol a zmes sa filtruje. Zvyšok sa suší pri 88 °C vo vákuovej sušiarňi počas 72 hodín, získa sa 0,49 g (výťažok: 94 %) požadovanej zlúčeniny.

CHN analýza: C₅₂H₄₄CaN₆O₁₂.1,0H₂O vyrátané (%): C 62,27; H 4,62; N 8,38; zistené (%): C 61,95; H 4,70; N 8,34.

Príklad 205

Polohorečnatá soľ 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

Do suspenzie 0,5 g (1,05 mmol) zlúčeniny z príkladu 34 v teplom tetrahydrofuráne sa pridá 1,05 ml 1M roztoku NaOH. Zmes sa mieša 0,5 h a potom sa naraz pridá 0,052 g (0,525 mmol) MgCl₂. Zmes sa mieša 2 hodiny a potom sa zahustí, pridá sa etanol a zmes sa filtruje. Zvyšok sa suší pri 88 °C vo vákuovej sušiarňi 72 hodín, získa sa 0,49 g (výťažok: 96 %) požadovanej zlúčeniny.

CHN analýza: C₅₂H₄₄MgN₆O₁₂.1,0H₂O vyrátané (%): C 63,26; H 4,70; N 8,51; zistené (%): C 63,07; H 4,89; N 8,50.

Príklad 206

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: (pyridazin-4-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do suspenzie zlúčeniny z kroku 1 príkladu 33 (1,00 g; 4,54 mmol), EDAC (1,13 g, 5,90 mmol) a HOBT (0,675 g, 5,00 mmol) v 20 ml DMF sa pridá roztok 4-aminometylpyridínu (0,507 ml, 5,00 mmol). Svetlá oranžová suspenzia sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Po 24 h sa reakčná zmes zahustí, získa sa šedobiela pevná látka, ktorá sa postupne premyje 10 ml etylacetátu, nasýteným roztokom Na_2CO_3 a 10 ml H_2O za získania 1,20 g (výťažok: 85,7 %) produktu.

Teplota topenia: 141-145 °C;

hmotnostné spektrum (APCI+): m/z 309,1.

Krok 2: (pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Do suspenzie zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 (0,200 g, 0,645 mmol) v 6 ml DMF sa pridá Cs_2CO_3 (0,630 g, 1,93 mmol). Zmes sa 30 min mieša pri teplote miestnosti a potom sa po kvapkách pridá roztok 4-chlórbenzylbromidu (0,132 g, 0,645 mmol) v 2 ml DMF a zmes sa mieša cez noc. Vzniknutá pevná biela látka (cézna soľ) sa filtruje a roztok sa zahustí, výsledná suspenzia sa zriedi 10 ml etylacetátu a opäť sa filtruje. Filtrát sa zahustí a zvyšok sa prevrství 10 ml etylacetátu, získa sa 0,26 g (výťažok: 92,9 %) bielej pevnej látky zodpovedajúcej požadovanej zlúčenine.

Teplota topenia: 228-230 °C.

CHN analýza: $C_{23}H_{19}N_4O_3Cl$ vyrátané (%): C 63,52; H 4,40; N 12,88; zistené (%): C 63,40; H 4,41; N 12,84.

Príklad 207

(Pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,2 g výťažok: 74,1 %) sa získa postupom z príkladu 206 krokov 1 až 2 ale pri použití (v kroku 2) 4-fluórbenzylbromidu.

Teplota topenia 210-212 °C.

CHN analýza: $C_{23}H_{19}N_4O_3F$ vyrátané (%): C 66,02; H 4,58; N 13,39; zistené (%): C 65,74; H 4,60; N 13,03.

Príklad 208

(Pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: (pyridin-3-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (1,18 g; výťažok: 83,7 %) sa získa postupom z kroku 1 príkladu 206 ale pri použití 3-aminometylpyridínu.

Hmotnostné spektrum (APCI+): m/z 309,1 (MH).

NMR (400 MHz), DMSO- d_6 δ 3,43 (s, 3H, NCH₃), 4,47 (d, J=5,86 Hz, 2H, NCH₂Ar), 7,31-7,34 (m, 1H, ArH), 7,48 (d, J=8,79 Hz, 1H, ArH), 7,70 (d, J=7,82 Hz, 1H, ArH), 8,20 (dd, J=8,79, 1,95 Hz,

1H, ArH), 8,42-8,43 (m, 1H, ArH), 8,53 (d, J=2,20 Hz, 2H, ArH), 9,30 (t, J=5,62, 1H, ArH), 11,65 (s, 1H, NH).

Krok 2: (pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,25 g; výtťažok: 82,6 %) sa získa postupom príkladu 206, krok 2, ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a 4-fluórbenzylbromidu.

Teplota topenia: 166-168 °C.

CHN analýza vyrátané pre C₂₃H₁₉N₄O₃F: (%) C 65,79; H 4,60; N 13,34; zistené (%): C 65,40; H 4,40; N 13,18.

Príklad 209

(Pyridiyn-3-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,25 g; výtťažok 89,3 %) sa získa postupom z príkladu 206 kroku 2 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 208 a 4-chlórbenzylbromidu.

Teplota topenia: 173-175 °C.

CHN analýzy (%) vyrátané pre C₂₃H₁₉N₄O₃Cl: C 62,77; H 4,48; N 12,73; zistené: C 62,39; H 4,46; N 12,71.

Príklad 210

3-Metoxibenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: 3-metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (1,29 g; výťažok 83,8 %) sa získa postupom z príkladu 206 kroku 1 ale pri použití 3-metoxymetylamínu.

Teplota topenia: 235-238 °C.

Krok 2: 3-metoxymetylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,25 g; výťažok 95 %) sa získa postupom z príkladu 206 kroku 2 ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a 4-fluórbenzylbromidu.

Teplota topenia: 176-178 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $C_{25}H_{22}N_3O_4F$: C 67,11; H 4,96; N 9,39; zistené: C 66,99; H 4,99; N 9,18.

Príklad 211

3-Metoxymetylamid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,25 g; výťažok: 92 %) sa získa postupom z príkladu 206 kroku 2 ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 210 a 4-chlórbenzylbromidu.

Teplota topenia: 178-180 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $C_{25}H_{22}N_3O_4Cl$: C 64,60; H 4,79; N 9,04; zistené: C 64,22; H 4,72; N 8,84.

Príklad 212

(2-Metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Krok 1: (2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (1,00 g; výťažok 76,9 %) sa získa postupom z príkladu 206 kroku 1 ale pri použití (2-metoxypyridin-4-yl)metylamínu.

Teplota topenia: 215-218 °C;

hmotnostné spektrum (APCI+): m/z 339,1 (MH).

Krok 2: (2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina (0,07 g; výťažok 26,5 %) sa získa postupom z príkladu 206, krok 2, ale pri použití zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 a 4-fluórbenzylbromidu.

Teplota topenia: 174-175 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $C_{24}H_{21}N_4O_4F$: C 64,20; H 4,73; N 12,48; zistené: C 63,88; H 4,73; N 12,08.

Príklad 213

(2-Metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

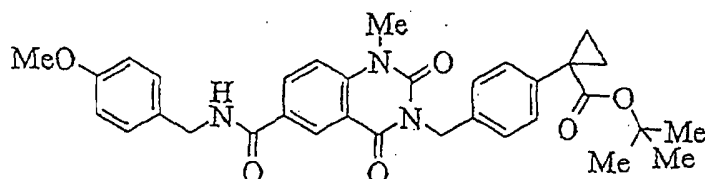
Požadovaná zlúčenina (0,09 g; výťažok 33 %) sa získa postupom z príkladu 206, krok 2, ale pri použití zlúčeniny získanej v kroku 1 príkladu 212 a 4-chlórbenzylbromidu.

Teplota topenia: 169-170 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $C_{24}H_{21}N_4O_4Cl$: C 62,02; H 4,61; N 11,98; zistené: C 62,01; H 5,01; N 11,70.

Príklad 214

t-Butyl-1-(4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl)cyklopropánkarboxylát



Požadovaná zlúčenina (0,5 g; výťažok 67 %) sa získa postupom z príkladu 206, krok 1 až 2, ale pri použití v kroku 1 4-metoxybenzylamínu a v kroku 2 t-butyl-1-(4-brómmetyl-fenyl)cyklopropánkarboxylátu.

Teplota topenia: 148-149 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $C_{33}H_{35}N_3O_6$: C 68,88; H 6,24; N 7,30; zistené: C 68,49; H 6,29; N 7,21.

Príklad 215

1-(4-[6-(4-Metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl)cyklopropánkarboxylová kyselina

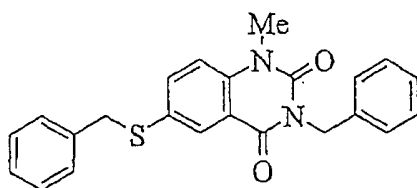
Do roztoku zlúčeniny z príkladu 214 (0,35 g, 0,61 mmol) v 2 ml CH_2Cl_2 sa pridá 2 ml TFA. Žltý roztok sa mieša pri teplote miestnosti 4 hodiny, reakčná zmes sa zahustí a zvyšok sa prevrství dietyléterom. Získa sa 0,25 g (výťažok 79 %) pevnej bielej látky zodpovedajúcej požadovanej zlúčenine.

Teplota topenia: 179-181 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $C_{29}H_{27}N_3O_6$: C 66,22; H 5,35; N 7,77; zistené C 66,61; H 5,40; N 8,04.

Príklad 216

3-Benzyl-6-benzylsulfanyl-1-metyl-1H-chinazolín-2,4-dión



Krok 1: 5-jód-2-metylaminobenzoová kyselina

Do roztoku N-metylantranilovej kyseliny (5,00 g, 3,31 mmol) v 30 ml octovej kyseliny sa pridá 60 ml H_2O a potom po častiach počas 5 minút kryštalický jód (8,39 g, 3,31 mmol). Reakčná zmes sa 2 dni mieša pri teplote miestnosti. Po 48 hodinách sa produkt oddelí filtráciou a premyje 30 ml vody. Matečné lúhy sa zahustia za získania ďalšieho podielu produktu. Získa sa 7,3 g; výťažok = 80 %; požadovaného produktu.

Teplota topenia: 170-172 °C;

hmotnostné spektrum (APCI+): m/z 276,0 (MH).

Krok 2: 3-Benzyl-6-jód-1-metyl-1H-chinazolín-2,4-dión

Do zmesi zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 (0,50 g, 1,9 mmol), izotiokyanátu (0,236 g, 1,58 mmol) a CF_3CO_2Ag (0,838 g, 3,90 mmol) sa pomaly pridá Et_3N . Reakčná zmes sa zahrieva 1,5 hodiny k varu. Po ochladení na teplotu miestnosti sa sulfid strieborný oddelí filtráciou a filtráty sa zahustia. Získa sa hnedý olej, ktorý sa chromatograficky

čistí na silikagéli (etylacetát/hexán: 20:80) za získania 0,300 g (48,0 %) bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 149-150 °C;

hmotnostné spektrum (APCI+): m/z 391,0 (MH).

Krok 3: 3-benzyl-6-benzylsulfanyl-1-metyl-1H-chinazolín-2,4-dión

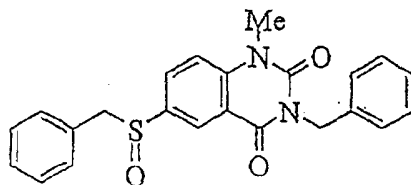
Do zmesi KHCO_3 (0,009 g, 0,089 mmol), PPh_3 (0,007 g, 0,027 mmol), n-BuLi (0,033 g, 0,089 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,002 g, 0,009 mmol) sa po odplynení dusíkom počas 5 min pri teplote miestnosti pridá roztok zlúčeniny z predchádzajúceho kroku 2 (0,035 g, 0,089 mmol) a S-benzylester butyltiokarbámovej kyseliny (0,020 g, 0,089 mmol) v 5 ml dioxánu. Hnedý roztok sa cez noc zahrieva na 100 °C. Po 24 hodinách sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zriedi sa 20 ml etylacetátu, filtruje sa cez kremelinu, premyje vodou (2x5 ml) a nakoniec zahustí za získania žltého oleja. Prevrstvenie dietyléterom poskytne 0,025 g (výťažok: 72 %) žltej pevnej látky zodpovedajúcej požadovanej zlúčenine.

Teplota topenia: 117-118 °C.

CHN analýza (%) vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 69,66; H 5,31; N 7,06; zistené: C 69,26; H 5,04; N 6,93.

Príklad 217

3-Benzyl-1-metyl-6-fenylmetánsulfinyl-1H-chinazolín-2,4-dión



Do roztoku zlúčeniny z príkladu 216 (0,050 g, 0,129 mmol) v 9 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pri $-5\text{ }^\circ\text{C}$ pridá m-chlórperbenzoová kyselina (0,029 g, 0,127 mmol). Zmes sa 3 hod mieša pri $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa v ľadovom kúpeli rozloží 20 ml roztoku NaHCO_3 . Organická vrstva sa oddelí a vodná sa extrahuje CH_2Cl_2 (2x20 ml). Spojené organické vrstvy sa zahustia a získa sa žltý olej. Produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli (etylacetát/hexán 30:70) za získania 0,070 g (výťažok: 33,7 %) bielej pevnej látky zodpovedajúcej požadovanej zlúčenine:

Teplota topenia $182\text{--}183\text{ }^\circ\text{C}$.

CHN analýza (%) vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 67,84; H 5,03; N 6,88; zistené: C 68,13; H 4,86; N 6,48.

Príklad 218

3-Benzyl-1-metyl-6-fenylmetánsulfonyl-1H-chinazolín-2,4-dión

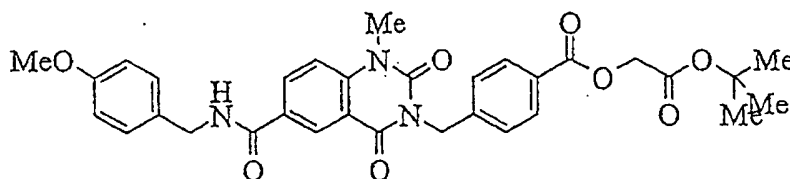
Do roztoku zlúčeniny z príkladu 216 (0,133 g, 0,342 mmol) v 25 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pri $-5\text{ }^\circ\text{C}$ pridá m-chlórperbenzoová kyselina (0,153 g, 0,685 mmol). Zmes sa 5 min mieša pri $-5\text{ }^\circ\text{C}$, ľadový kúpeľ sa potom odstráni a reakčná zmes sa 3 h mieša pri teplote miestnosti. Reakcia sa ukončí pridaním 5 ml nasýteného vodného roztoku NaHCO_3 . Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje CH_2Cl_2 (2x20 ml). Spojené organické vrstvy sa zahustia za získania žltého oleja, ktorý sa prevrství etylacetátom za získania 0,80 g (výťažok: 56 %) svetložltej pevnej látky zodpovedajúcej požadovanej zlúčenine.

Teplota topenia: $173\text{--}175\text{ }^\circ\text{C}$.

CHN analýza (%) vyrátané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 64,73; H 4,89; N 6,56; zistené: C 64,34; H 4,72; N 6,18.

Príklad 219

t-Butoxykarbonylmetyléster 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-
-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-
benzoovej kyseliny



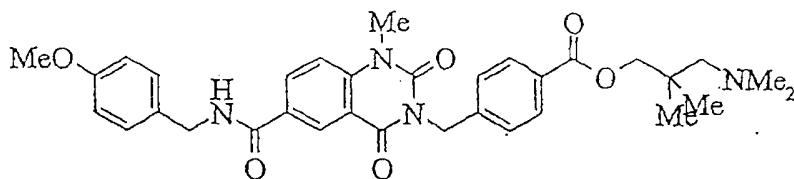
Do roztoku 0,40 g (0,84 mmol) zlúčeniny z príkladu 35 v dimetylformamide (10 ml) sa pridá 0,13 g diizopropyletylamínu (1,0 mmol) a potom 0,18 g t-butylacetylchloridu (1,18 mmol). Zmes sa cez noc mieša pri teplote miestnosti a potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (20 ml) a organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (2x20 ml), vysuší sa MgSO₄ a chromatograficky sa čistí na silikagéli (EtOAc/hexán) za získania 0,11 g (výťažok 23 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 588,4 [M]⁺.

CHN analýza (%): C₃₂H₃₃N₃O₈·1,8H₂O vyrátané: C 61,97; H 5,61; N 6,70; zistené: C 61,58; H 5,61; N 6,70.

Príklad 220

Dimetylaminodimetylpropylester 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-
-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-
benzoovej kyseliny



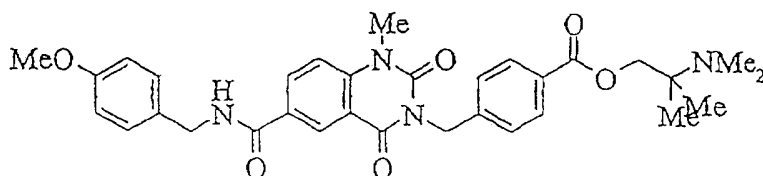
Do roztoku 0,50 g (1,6 mmol) zlučieniny z príkladu 35 v dimetylformamidu (20 ml) sa pridá 0,39 g EDAC HCl (2,1 mmol), 0,28 g HOBT (2,1 mmol) a potom 0,27 g dimetylamínodimetylpropan-1-olu (2,1 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (4 x 20 ml) a vysušia sa nad MgSO₄. Surový produkt sa rozpustí v zmesi EtOAc/MeOH a pridá sa nasýtený éterický roztok HCl. Zmes sa zahustí a kryštalizuje v EtOAc, získa sa 0,49 g (výťažok 43 %) požadovanej zlučieniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 587,0 [M]⁺.

CHN analýza (%): C₃₃H₃₅N₄O₆.1,0HCl.1,2H₂O vyrátané: C 61,40; H 6,48; N 8,68; zistené: C 61,01; H 6,31; N 8,99.

Príklad 221

Dimetylamínometylpropylester 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-benzoovej kyseliny



Do roztoku 0,50 g (1,6 mmol) zlučieniny z príkladu 35 v dimetylformamide (20 ml) sa pridá 0,39 g EDAC HCl (2,1 mmol),

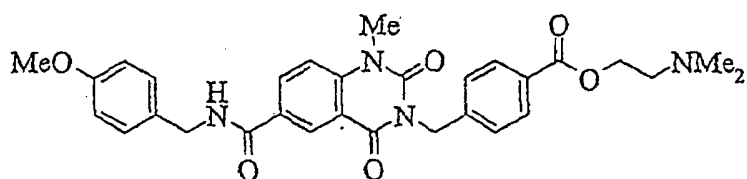
0,28 g HOBT (2,1 mmol) a potom 0,24 g dimetylaminometylpropan-1-olu (2,1 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2x20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (4 x 20 ml) a potom sa vysušia nad MgSO₄. Surový produkt sa rozpustí v zmesi EtOAc-MeOH a pridá sa nasýtený éterický roztok HCl. Po zahustení a kryštalizácii v EtOAc sa získa 0,21 g (výťažok 21 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 573,2 [M]⁺.

CHN analýza (%) C₃₂H₃₆N₄O₆.1,0HCl.0,48H₂O vyrátané: C 62,22; H 6,19; N 9,07; zistené: C 61,82; H 6,00; N 9,16.

Príklad 222

2-Dimetylaminoetyléster 4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-benzoovej kyseliny



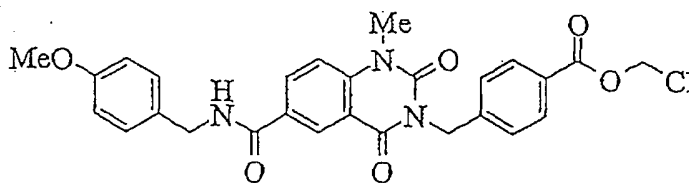
Do roztoku 0,73 g (1,5 mmol) zlúčeniny z príkladu 35 v dimetylformamide (10 ml) sa pridá 0,38 g EDAC HCl (2,0 mmol), 0,27 g HOBT (2,0 mmol) a potom 0,18 g dimetylaminoopropan-1-olu (2,0 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2x20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (2 x 20 ml) a vysušia nad MgSO₄. Surový produkt sa kryštalizuje v EtOAc za získania 0,49 g (výťažok 60 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 545,3 [M]⁺.

CHN analýza (%): C₃₀H₃₂N₄O₆.0,25H₂O vyrátané: C 65,62; H 5,97; N 10,20; zistené: C 65,62; H 5,92; N 10,23.

Príklad 223

Chlórmetyléster 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny



Do roztoku 1,0 g (2,1 mmol) zlúčeniny z príkladu 35 v dimetylformamide (15 ml) sa pridá 0,47 g diizopropyletylamínu (3,6 mmol) a potom 1,86 g chlórjódmetánu (10,5 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa zriedi etylacetátom (20 ml), organická vrstva sa premyje vodou (1x10 ml), nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (2x10 ml) a nakoniec sa vysuší nad MgSO₄. Kryštalizácia v éteri poskytne 0,29 g (výťažok 26 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 522,2 [M]⁺.

CHN analýza (%): C₂₇H₂₄ClN₃O₆ vyrátané: C 62,13; H 4,63; N 8,05; zistené: C 62,08; H 4,61; N 7,95.

Príklad 224

2-t-Butoxykarbonylamino-3-metyl-(1-butanoyloxymetyléster) ester 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

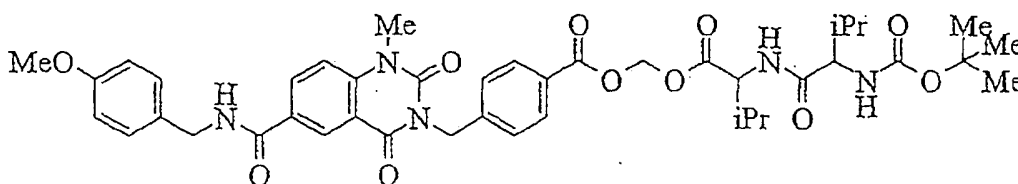
zmesi sa potom 2 min zavádza plynný chlorovodík. Zmes sa potom mieša 90 min pri teplote miestnosti, zahustí sa a zvyšok sa prevrství EtOAc. Získa sa 0,039 g (výťažok 30 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 603,2 [M]⁺.

CHN analýza (%): C₃₇H₄₂N₄O₁₀ vyrátané: C 61,97; H 5,61; N 6,70; zistené: C 61,58; H 5,61; N 6,70.

Príklad 226

2-(2-t-Butoxykarbonylamino-3-metylbutanoylamino)-3-metylbutanoyloxymetyléster 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny



Krok 1: metylester 2-(2-t-butoxykarbonylamino-3-metylbutanoylamino)-3-metylbutánovej kyseliny

Do roztoku 1,3 g (5,9 mmol) t-butoxykarbonylleucínu v dimetylformamide (15 ml) sa pridá 1,4 g EDAC HCl (7,1 mmol), 0,95 g HOBT (7,1 mmol) a potom 1,0 g NH₂-Leu-OMe (5,9 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú s 10% vodným roztokom Na₂CO₃ (1x10 ml), nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (2 x 20 ml) a potom sa vysušia nad MgSO₄. Kryštalizácia v éteri poskytne 1,05 g (výťažok 53 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 331,2 [M]⁺.

CHN analýza (%) C₁₆H₃₀N₂O₅ vyrátané: C 58,16; H 9,15; N 8,48;
zistené: C 58,32; H 9,24; N 8,51.

Krok 2: 2-(2-t-butoxykarbonylamino-3-metylbutanoylamino)-3-
-metylbutánová kyselina

Do roztoku 0,4 g (1,2 mmol) zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 1 v zmesi 3:1:1 metanol/voda/TF (10 ml) sa pridá LiOH.H₂O (0,06 g; 1,44 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa roztrepe medzi vodu (20 ml) a etylacetát (30 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa okyslí 2M roztokom HCl. Produkt sa extrahuje EtOAc (2 x 20 ml), premyje sa nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1 x 20 ml) a vysuší sa nad MgSO₄. Kryštalizácia v éteri poskytne 0,22 g (výťažok 58 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI AP+) 317,2 [M]⁺.

CHN analýza C₁₅H₂₈N₂O₅ vyrátané: C 56,94; H 8,92; N 8,85;
zistené: C 56,72; H 8,89; N 8,64.

Krok 3: 2-(2-t-butoxykarbonylamino-3-metylbutanoylamino)-3-
-metylbutanoyloxymetylexer 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-
metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej
kyseliny

Do roztoku 0,29 g (0,56 mmol) zlúčeniny získanej v príklade 223 v dimetylformamide (10 ml) sa pridá 0,092 g diizopropyletylamínu (0,72 mmol) a potom 0,23 g zlúčeniny získanej v predchádzajúcom kroku 2 (0,72 mmol) a potom katalytické množstvo NaI. Zmes sa mieša cez noc (18 h) pri 50 °C. Potom sa ochladí, zriedi sa vodou a extrahuje sa etylacetátom (2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú

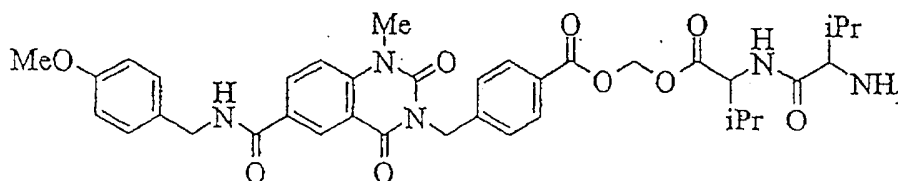
nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 10 ml), nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (3 x 10 ml) a potom sa vysušia nad MgSO₄. Kryštalizácia v zmesi EtOAc/hexán poskytne 0,27 g (výťažok 63 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum: m/z (APCI, AP+) 800,4 [M-Boc]⁻.

CHN analýza (%): C₃₇H₄₂N₄O₁₀ vyrátané: C 62,91; H 6,41; N 8,73; zistené: C 62,59; H 6,44; N 8,39.

Príklad 227

2-(2-Amino-3-metylbutanoylamino)-3-metylbutanoyloxymetylester
4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny



Do roztoku 0,25 g (0,31 mmol) zlúčeniny z príkladu 226 v dioxáne (10 ml) sa pridá 1,0M roztok HCl v éteri (10 ml). Potom sa do zmesi 2 min zavádza plynný HCl a zmes sa potom mieša 90 min pri teplote miestnosti. Zmes sa zahustí a prevrství EtOAc, získa sa 0,12 g (výťažok 55 %) požadovanej zlúčeniny.

Hmotnostné spektrum m/z (APCI AP+) 702,0 [M]⁺.

CHN analýza (%): C₃₇H₄₃N₅O₉ vyrátané: C 63,33; H 6,18; N 9,98; zistené C 62,99; H 6,06; N 9,72.

Príklady 228 až 345

Postupom opísaným v príklade 168 a potom postupom z príkladu 169 sa získajú tiež nasledujúce zlúčeniny:

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-fluórfenoxi)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-chlórfenoxi)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylové kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxyypyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxyypyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxyypyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-chlórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxyypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-chlórffenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl) amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl) amid 3-(3-metoxibenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl) amid 3-(4-metoxibenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl) amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl) amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl) amid 3-[2-(4-chlórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl) amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl) amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl) amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-[2-(4-chlór fenoxi)etyl]-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-metoxypyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyridin-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-yletyl)amid 3-[2-(4-chlórffenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxyypyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxy pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxy pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxy pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxy pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxy pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-etoxy pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl) amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl) amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl) amid 3-[2-(4-chlórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-bróm-benzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-
-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny,

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-[2-(4-chlórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(6-aminopyridin-3-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-brómfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-[2-(4-chlór-fenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxy-
lovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxy-
lovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxy-
lovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxy-
lovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxy-
lovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-
-karboxylovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluór-
benzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]-
pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-metoxybenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-
-karboxylovej kyseliny, a

(2-methylaminopyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-
-karboxylovej kyseliny.

Príklady 345 až 461

Tieto zlúčeniny sa pripravujú podľa postupu opísaného v príklade 131:

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-
-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-
-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluór-
-benzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylovej kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-methylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-metylamino-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metylamino-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-metoxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-
-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-hydroxypyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxypridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxypridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxypridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxypridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxypridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxypridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylaminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-methylaminopyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-methylaminopyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-methylaminopyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-methylpyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-aminopyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-methylpyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-methylpyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylové kyseliny,

(1-methylpyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-methylpyridazin-4-ylmethyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny (1-metyl-pyridazin-4-yl-metyl)amid,

(1-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(1-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxy-pyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-etoxyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-jódbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-aminopyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-dichlórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(3-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny,

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny a

(2-metylpyridazin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny.

Príklad 462

Hodnotenie *in vitro* aktivity zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu inhibovať matricovou metaloproteázu 13 bola hodnotená meraním ich hodnôt IC_{50} (koncentrácia potrebná na 50% inhibíciu enzymatickej aktivity) podľa postupu opísaného ďalej.

MMP13CD tiopeptolidový test:

Ako primárny model na určenie hodnôt IC_{50} pre inhibítory MMP-13 sa použije proteolýza tiopeptolidového substrátu Ac-Pro-Leu-Gly-tioester-Leu-Leu-Gly-OEt. 100 μ l reakčnej zmesi obsahuje 50 mM HEPES, 10 mM $CaCl_2$, pH 7,0 (teplota miestnosti), 1 mM 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoová kyselina) (DTNB), 100 μ M substrátu, inhibítor v 2,0% DMSO a 2,5 nM humánnej katalytickej enzýmovej domény kolagenáza-3. Inhibítory sa testujú od 100 μ M do 0,5 nM. Zmena absorbancie pri 405 nm sa monitoruje na zariadení na odčítanie mikrotitračných doštičiek pri teplote miestnosti kontinuálne 10 až 15 minút. Za účelom vyratúvania hodnôt IC_{50} sa percentuálne hodnoty kontrolnej rýchlosti pri inhibovaných vzorkách zaznamenávajú proti koncentrácii inhibítora.

Tabuľka 1:

Príklad	IC ₅₀ (μM)	Príklad	IC ₅₀ (μM)
1	0,193	26	0,009
2	0,183	27	1,7
3	0,021	28	0,017
4	1,87	29	0,003
5	0,366	30	0,026
6	0,049	31	0,157
7	0,167	32	0,6
8	1,32	33	0,75
9	0,005	34	0,004
10	0,057	35	0,001
11	2,25	36	0,028
12	0,042	37	0,029
13	0,012	38	0,031
14	0,051	39	0,011
15	0,7	40	0,004
16	0,015	41	0,007
17	0,009	42	0,0025
18	0,01	43	1,21
20	0,051	44	0,016
21	0,3	45	0,007
22	0,096	46	0,096
23	0,029	47	0,062
24	0,009	48	0,014
25	0,028		

Výsledky testov uvedené v tabuľke 1 ukazujú, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu testované pri teste účinne inhibujú matricovú metaloproteázu 13.

Postup opísaný hore bol tiež použitý na meranie aktivity zlúčenín podľa predkladaného vynálezu proti MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, MMP12 a MMP14. Pri tomto teste sa získali hodnoty IC₅₀ pre tieto MMP často vyššie ako 100 μM. Tieto výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú selektívnymi inhibítormi MMP13.

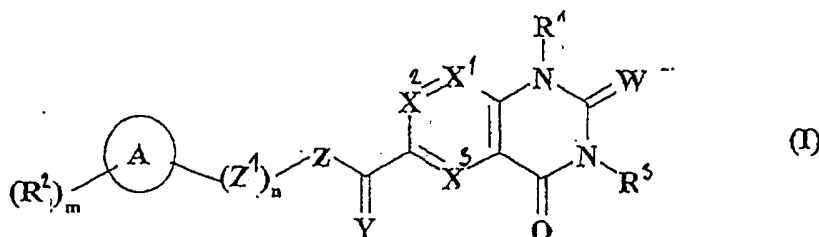
Bibliografické odkazy:

Montana J. a Baxter A., Current opinion in drug discovery and development, 2000, 3 (4), 353-361.

Clark IM a kol., Current opinion in anti-inflammatory and immunomodulatory investigational drugs, 2000, 2 (1), 16-25.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I:



kde:

R^1 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

- atóm vodíka, aminoskupina;

- alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, monoalkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, heterocyklická skupina, a trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, kde tieto skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, kyanoskupina, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, skupina $C(=O)OR^4$, skupina OR^4 a skupina SR^4 , kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina =N-R', kde R' je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina alebo kyanoskupina,

X¹, X² a X³ sú nezávisle od seba atóm dusíka alebo skupina -C-R⁶, kde R⁶ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, monoalkylaminoskupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoskupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a atóm halogénu,

s podmienkou, že nie viac, ako dve zo skupín X¹, X² a X³ sú súčasne atóm dusíka,

Y je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry, skupiny -NH a skupiny -N-alkyl obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

Z je:

- atóm kyslíka, atóm síry,

- alebo skupina -NR⁷, kde R⁷ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina a

- pokiaľ Y je atóm kyslíka, atóm síry, alebo -N-alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, Z je prípadne atóm uhlíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný skupinou vybranou zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, aromatická

alebo nearomatická heterocyklická skupina alebo cykloalkylová skupina,

n je celé číslo 1 až 8 vrátane,

Z¹ je skupina -CR⁸R⁹, kde R⁸ a R⁹ sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, aminoskupina, skupina OR⁴, skupina SR⁴ alebo skupina C(=O)OR⁴, kde R⁴ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka
a

- pokiaľ n je vyššie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z¹ prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb.

- a/alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z¹ môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, alebo atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- a pokiaľ jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z¹ je nahradený atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, potom môže byť skupina -C(=Y)-Z- v zlúčenine všeobecného vzorca I neprítomná,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

- aromatický alebo nearomatický, päťčlenný alebo šesťčlenný monocykľus obsahujúci 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry a

- bicyklus tvorený dvoma aromatickými alebo nearomatickými, päťčlennými alebo šesťčlennými kruhmi, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, obsahujúce 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry,

m je celé číslo 0 až 7 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je(sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina -CN, skupina -NO₂, skupina -SCF₃, skupina -CF₃, skupina -OCF₃, skupina -NR¹⁰R¹¹, skupina -OR¹⁰, skupina -SR¹⁰, skupina -SOR¹⁰, skupina -SO₂R¹⁰, skupina -(CH₂)_kSO₂NR¹⁰R¹¹, skupina -X⁵(CH₂)_kC(=O)OR¹⁰, skupina -(CH₂)_kC(=O)OR¹⁰, skupina -X⁵(CH₂)_kC(=O)NR¹⁰R¹¹, skupina -(CH₂)_kC(=O)NR¹⁰R¹¹, a skupina -X⁴-R¹², kde:

- X⁵ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, a atóm dusíka substituovaný atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- R¹⁰ a R¹¹, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

- X⁴ je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí priama väzba, skupina -CH₂-, atóm kyslíka, atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami kyslíka, a atóm dusíka substituovaný atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- R¹² je aromatická alebo nearomatická, heterocyklická alebo neheterocyklická, päťčlenná alebo šesťčlenná cyklická skupina,

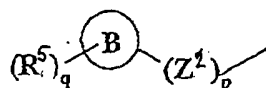
ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina, a pokiaľ kruh je heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry;

R^3 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

- atóm vodíka,

- alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, kde tieto skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí aminoskupina skupina, kyanoskupina, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, skupina $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-C(=O)OR^{10}$, skupina OR^{10} , a skupina SR^{10} , kde R^{10} a R^{11} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

- a skupina vzorca



kde p je celé číslo 0 až 8 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina,

halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, aminoskupina, skupina OR^4 , skupina SR^4 a skupina $-C(=O)OR^4$, kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a

- pokiaľ p je vyššie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb,

- a/alebo atómy uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^2 môžu byť nahradené atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo karbonylovou skupinou,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí:

- aromatický alebo nearomatický päťčlenný alebo šesťčlenný monocykľus obsahujúci 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, a

- bicykľus tvorený dvoma aromatickými alebo nearomatickými, päťčlennými alebo šesťčlennými kruhmi, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, obsahujúci 0 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry,

q je celé číslo 0 až 7 vrátane,

skupina $(y) R^5$, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN , skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k2}NR^{16}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina

- $X^7(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-C(=O)O-$
 $-(CH_2)_{k_2}NR^{15}R^{16}$, skupina $-C(=O)O-(CH_2)_{k_2}C(=O)OR^{15}$, skupina
 $-X^7(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, skupina
 $-R^{19}-C(=O)OR^{15}$, skupina $-X^6-R^{20}$, a skupina $-C(=O)-R^{21}-NR^{15}R^{16}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry prípadne substituovaného jedným alebo dvoma atómami kyslíka, a atómu dusíka substituovaného atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

- R^{18} je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, skupina $-R^{21}-NR^{15}R^{16}$, skupina $R^{21}-NR^{15}-C(=O)-R^{21}-NR^{16}R^{17}$, a skupina $-C(=O)O-R^{21}-NR^{15}R^{16}$, kde R^{21} je lineárna alebo rozvetvená alkylénová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a R^{15} , R^{16} a R^{17} sú definované hore,

- R^{19} je cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka,

- X^6 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí priama väzba, skupina $-CH_2-$, atóm kyslíka, atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, a atóm dusíka substituovaný atómom vodíka alebo alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

- R^{20} je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický, päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina, oxoskupina, kyanoskupina, tetrazolová skupina, aminoskupina, a skupina $-C(=O)OR^4$, kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a pokiaľ je kruh heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry,

s podmienkou, že pokiaľ X^1 je atómu dusíka, X^2 nesmie byť atóm uhlíka substituovaný metylovou skupinou alebo skupinou $NH-CH_3$, prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka alebo trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka alebo atóm síry,

X^1 je atóm dusíka alebo skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

X^2 a X^3 sú každé skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

Y je atóm kyslíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina $-NR^7$, kde R^7 je atóm vodíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

n je celé číslo 1 až 6 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 je atóm vodíka a R^9 je atóm vodíka alebo metylová skupina, a

- pokiaľ n je vyššie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka alebo atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, piperidylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, benzofurazanylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina a indolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 7 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-CN$, skupina $-CF_3$, skupina $-OCF_3$, skupina $-NR^{10}R^{11}$, skupina $-OR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{10}R^{11}$, skupina $X^5(CH_2)_k-$, skupina $-C(=O)OR^{10}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $X^5(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$ a skupina $-X^4-R^{12}$, kde:

X^5 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH ,

k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

R^{10} a R^{11} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

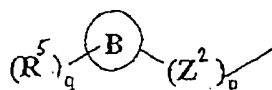
X^4 je skupina $-CH_2-$, alebo atóm kyslíka,

R^{12} je fenylová skupina, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^3 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka alebo skupina vzorca:



kde p je celé číslo 0 až 3 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, metylová skupina alebo fenylová skupina a

- pokiaľ p je vyššie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je

nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka, alebo karbonylovou skupinou,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane;

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN, skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k2}NR^{16}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$ a skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

atóm vodíka, aminoskupina,

alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, monoalkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, heterocyklická skupina, a trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, kde tieto skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, kyanoskupina, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, skupina $-C(=O)OR^4$, skupina OR^4 a skupina SR^4 , kde R^4 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina $=N-R'$, kde R' je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina alebo kyanoskupina,

X^1 je atóm dusíka alebo skupina $-C-R^6$, kde R^6 je atóm vodíka,

X^2 a X^3 sú nezávisle od seba skupina $-C-R^6$, kde R^6 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, aminoskupina, hydroxylová skupina a atóm halogénu,

Y je atóm kyslíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina $-NR^7$, kde R^7 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

n je celé číslo 1 až 6 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 a R^9 sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxylová skupina a

- pokiaľ n je celé číslo vyššie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb,

- alebo jeden z atómov uhlíka v uhľovodíkovom reťazci Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, alebo atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová

kde p je celé číslo 0 až 6 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, a hydroxylová skupina a

- pokiaľ p je väčšie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu alebo viac násobných väzieb,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN, skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k2}NR^{16}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$ a skupina $-X^6-R^{20}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,
- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,
- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,
- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,
- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,
- X^6 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí jednoduchá väzba, skupina $-CH_2-$, atóm kyslíka alebo atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka,
- R^{20} je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický, päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina, a pokiaľ je kruh heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, monoalkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, dialkylaminoalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca

3 až 6 atómov uhlíka, alkynylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, a trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka alebo atóm síry,

X¹ je atóm dusíka alebo skupina -CH,

X² a X³ sú skupina -CH,

Y je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina -NH, a -N-alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina -NH,

n je celé číslo 1 až 3 vrátane,

Z¹ je skupina -CR⁸R⁹, kde R⁸ a R⁹ sú nezávisle od seba skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxylová skupina, a

- pokiaľ n je väčšie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z¹ prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z¹ môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami uhlíka, alebo skupinou -NH,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová

skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina $-CN$, skupina $-CF_3$, skupina $-OCF_3$, skupina $-NR^{10}R^{11}$, skupina $-OR^{10}$, skupina $-SR^{10}$, skupina $-SO_2R^{10}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{10}R^{11}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC-$ $-(=O)OR^{10}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{10}$, skupina $-X^5(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{10}R^{11}$ a skupina $-X^4-R^{12}$, kde:

X^5 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH ,

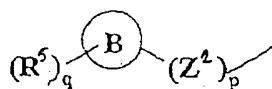
k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

R^{10} a R^{11} , ktoré sú rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

X^4 je skupina $-CH_2-$, alebo atóm kyslíka,

R^{12} je fenylová skupina, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu a hydroxylová skupina,

R^3 je skupina vybraná z metylovej skupiny a skupiny vzorca:



kde p je celé číslo 0 až 3 vrátane,

Z^2 je skupina $-CR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a hydroxylová skupina, a

- pokiaľ je p väčšie alebo sa rovná 2, uhľovodíkový reťazec Z^2 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^2 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka, atómom dusíka, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 6 atómov uhlíka,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, benzodioxinylová skupina, benzotienylová skupina, benzofurylová skupina, 2,1,3-benzotiadiazolylová skupina, benzofurazanylová skupina, naftylová skupina a indolylová skupina,

q je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^5 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina CN, skupina NO_2 , skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)R^{16}$, skupina $-N(R^{15})C(=O)OR^{16}$, skupina $-N(R^{15})SO_2R^{16}$, skupina $-N(SO_2R^{15})_2$, skupina $-OR^{15}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-SO_2N(R^{15})(CH_2)_{k2}NR^{16}R^{17}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-C(=O)O-(CH_2)_{k2}NR^{15}R^{16}$, skupina $-X^7(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)NR^{15}R^{16}$ a skupina $-X^6-R^{20}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,
- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,
- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,
- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,
- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,
- X^6 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí jednoduchá väzba, skupina $-CH_2-$, atóm kyslíka alebo atóm síry prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami kyslíka,
- R^{20} je aromatický alebo nearomatický, heterocyklický alebo neheterocyklický, päťčlenný alebo šesťčlenný kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo viacerými skupinami, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, vybranými zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, hydroxylová skupina a aminoskupina, a pokiaľ je kruh heterocyklický, obsahuje 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

7. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, trojčlenná až šesťčlenná cykloalkylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka,

W je atóm kyslíka,

X^1 je skupina -CH alebo atóm dusíka a X^2 a X^3 sú každá skupina -CH;

Y je atóm kyslíka,

Z je atóm kyslíka alebo skupina -NH,

n je celé číslo 1 až 3 vrátane,

Z^1 je skupina $-CR^8R^9$, kde R^8 a R^9 sú nezávisle od seba skupina vybraná z atómu vodíka a metylovej skupiny a

- pokiaľ n je väčšie alebo sa rovná dvom, uhľovodíkový reťazec Z^1 prípadne obsahuje jednu dvojnú väzbu,

- alebo jeden z atómov uhlíka uhľovodíkového reťazca Z^1 môže byť nahradený atómom kyslíka, atómom síry, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo dvoma atómami uhlíka, alebo skupinou -NH,

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, tienylová skupina, imidazolylová skupina, furylová skupina a 1,3-benzodioxolylová skupina,

m je celé číslo 0 až 3 vrátane,

skupina(y) R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, je (sú) vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm halogénu, skupina -CN, skupina -CF₃, skupina -OCF₃, skupina -NR¹⁰R¹¹, skupina -OR¹⁰, skupina -SR¹⁰, skupina -SO₂R¹⁰, skupina -(CH₂)_kSO₂NR¹⁰R¹¹, skupina -X⁵(CH₂)_kC(=O)-OR¹⁰, skupina -(CH₂)_kC(=O)OR¹⁰, skupina -X⁵(CH₂)_kC(=O)NR¹⁰R¹¹ a skupina -(CH₂)_kC(=O)NR¹⁰R¹¹, kde:

X^5 je atóm kyslíka, atóm síry alebo skupina NH,

skupina CF_3 , skupina OCF_3 , skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{SO}_2\text{R}^{16}$, skupina $-\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{15})_2$, skupina $-\text{OR}^{15}$, skupina $-\text{S}(\text{O})_{k1}\text{R}^{15}$, skupina $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{CH}_2)_{k2}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{X}^7(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, skupina $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CH}_2)_{k2}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, skupina $-\text{X}^7(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ a skupina $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, kde

- X^7 je skupina vybraná z atómu kyslíka, atómu síry alebo skupiny NH,

- k je celé číslo 0 až 3 vrátane,

- k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

- k_2 je celé číslo 1 až 4 vrátane,

- R^{15} , R^{16} a R^{17} , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané z atómu vodíka alebo alkylovej skupiny obsahujúcej 1 až 6 atómov uhlíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

8. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

9. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

W je atóm kyslíka,

Y je atóm kyslíka,

Z je skupina NH,

Z¹ je metylénová skupina a n sa rovná 1,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

10. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

X¹ je skupina -CH alebo atóm dusíka, a

X² a X³ sú každá skupina -CH,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

11. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

X¹ a X³ sú každá skupina -CH a

X² je skupina -CH alebo atóm dusíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

12. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

X¹ a X³ sú každá skupina -CH a

X² je atóm dusíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

13. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

A je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina a benzo-furazanylová skupina,

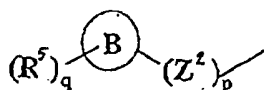
m je rovné 0 alebo 1 a

R^2 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, hydroxylová skupina, atóm halogénu a tioalkoxykupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

14. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^3 je skupina vzorca:



kde:

p je rovné 1,

Z^2 je metylénová skupina,

B je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí fenylová skupina, pyridylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina a benzofurazanylová skupina,

q je celé číslo 0 až 2 vrátane,

a R^5 je skupina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, skupina CN, skupina $-(CH_2)_kNR^{15}R^{16}$, skupina $-S(O)_{k1}R^{15}$, skupina $-(CH_2)_kSO_2NR^{15}R^{16}$, skupina $-(CH_2)_kC(=O)OR^{15}$, skupina $-X^6-R^{20}$ a skupina $-(CH_2)_kC(O)NR^{15}R^{16}$, kde

k je celé číslo 0 až 1 vrátane,

k_1 je celé číslo 0 až 2 vrátane,

R¹⁵ a R¹⁶, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka,

X⁶ je jednoduchá väzba,

R²⁰ je päťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci 3 až 4 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka a atómu dusíka a prípadne substituovaný metylovou skupinou alebo oxoskupinou,

prípadne jej racemické formy, jej izoméry, jej N-oxidy a jej farmaceuticky prijateľné soli.

15. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorou je:

benzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(4-pyridylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-tienylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(3-pyridylmetyl)amid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-chlórbenzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metylbenzylamid 3-benzyl-2,4-diaxo-1,2,3,4-tetrahydro-
chinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochina-
zolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-([1-(3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
chinazolin-6-yl)metanoyl]amino)metyl)benzoát

4-hydroxy-3-metoxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-
hydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(4-pyridylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-
hydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-fenetyl-
-1,2,3,4-tetrahydrochinoxolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrachinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(1-naft-1-yletyl)-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(pyrid-4-yl-
-metyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzylamid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-
chianazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-
-tetrahydrachinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(tien-2-
-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-
-metyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-etyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-cyklopropylmetyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-izobutyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-((E)-
-3-fenylalyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

benzyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylát

benzyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
chinazolín-6-karboxylát

4-pyridylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinzolín-6-karboxylát

4-pyridylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-
chinazolín-6-karboxylát

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-
hydrochinazolín-6-karboxylát

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

benzyl-1-benzyl-2,4-dioxo-3-pyrid-4-ylmetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

4-pyridylmetyl-2,4-dioxo-3-(tienyl-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

4-pyridylmetyl-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

benzyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidín-6-karboxylát

4-pyridylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylát

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-hydroxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylkarbamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-alyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(2-pyrol-1-yletyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(2-prop-2-ynyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(3-metylbut-2-enyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-ylmetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-karbamoylmetyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-3-ylmetyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1,1-metyl-3-(1-metylpiperidin-3-ylmetyl)-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(2-metoxyetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-cyklopropylmetyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(2-morfolin-4-yletyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-cyklohexylmetyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4,dioxo-3-(3-fenylpropyl)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-[2-(4-dietylaminofenyl)-2-oxoetyl]-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

etyl[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-di-
hydro-2H-chinazolin-3-yl]acetát

4-metoxybenzylamid 3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-3-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-di-
hydro-2H-chinazolin-3-yl]propionát

3-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-yl]propiónová kyselina

etyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]butyrát

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-yl]butánová kyselina

metyl-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}acetát

{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}octová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylmetylbenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4,dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-3-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[(E)-3-(pyridin-4-yl)-allyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoylbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-metánsulfonylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-[4-(2-dimetylaminoethylsulfamoyl)benzyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-3-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(E)-metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]but-2-enoát

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl]but-2-énová kyselina

metyl-5-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]furán-2-karboxylát

5-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]furán-2-karboxylová kyselina

metyl-5-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]tiofén-2-karboxylát

5-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]tiofén-2-karboxylová kyselina

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-aminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylamino-benzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-acetylamino-benzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-[4-(N,N-metylsulfonylamino)-benzyl]-1-
-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(benzofurazan-5-ylmetyl)-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-[2-(4-fluórfenoxy)etyl]-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(2-benzénsulfonyletyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-fluór-4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-2-chlór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

2-chlór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-2-metoxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

2-metoxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-2-hydroxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

2-hydroxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-2-metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

2-metyl-4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-metyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínkarboxylovej kyseliny

4-metoxibenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínkarboxylovej kyseliny

4-hydroxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-[6-(3-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-[6-(3-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-4-[1-metyl-6-(4-metylsulfanylbenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-[1-metyl-6-(4-metylsulfanylbenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-4-[1-metyl-2,4-dioxo-6-(4-trifluórmetoxibenzylkarbamoyl)-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

metyl-4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyseliny

metyl-4-{6-[(benzofurazan-5-ylmetyl)-karbamoyl]-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

4-{6-[(benzofurazan-5-ylmetyl)-karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-
-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

metyl-4-[1-etyl-6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-[1-etyl-6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-hydroxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(3-pyridin-4-yl-
-alyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)-karbamoyl]-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

metyl-(4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}fenyl)acetát

(4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl) karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}fenyl)octová kyselina

metyl-4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxypyridin-4-ylmetyl)-karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(1-oxypyridin-4-ylmetyl) karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

metyl-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl) karbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-1-yl}acetát

[6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl) karbamoyl]-3-benzyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-chinazolin-1-yl]octová kyselina

metyl-4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl) karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl) karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

4-sulfamoylbenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

[3-(pyridin-4-ylsulfanyl)propyl]amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(4-morfolin-4-ylbutyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(1-benzylpiperidin-4-yl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-hydroxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

etyl-(4-{{(3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonyl)amino}metyl}fenoxy)acetát

(4-{{(3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonyl)amino}metyl}fenoxy)octová kyselina

4-dimetylkarbamoylmetoxybenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(3-fenylalyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-kyanobenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-{{(3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karbonyl)amino}metyl}benzoová kyselina

4-dimetylkarbamoylbenzylamid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylamino)benzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-[4-(N-metylsulfonylamino)-benzyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

t-butyl-{5-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]pyridin-2-yl}karbamát

4-metoxybenzylamid 3-(6-aminopyridin-3-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

t-butyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny

3-benzyl-1-metyl-6-(3-fenylpropionyl)-1H-chinazolín-2,4-dión

(E)-3-pyridin-4-ylalylester 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(E)-3-pyridin-3-ylalylester 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

3-benzyl-1-metyl-6-[2-(pyridin-4-ylsulfanyl)acetyl]-1H-
-chinazolín-2,4-dión

4-metoxybenzylamid 3-(4-aminometylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(2'-kyanobifenyl-4-ylmetyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-
bifenyl-4-ylmetyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

metyl-4'-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]bifenyl-2-karboxylát

4'-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]bifenyl-2-karboxylová kyselina

etyl-2-fluór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

2-fluór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

2-dimetylaminoetylester 2-metoxy-4-[6-(4-metoxybenzyl-
karbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl-
metyl]benzoovej kyseliny

2-dimetylaminoetylester 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolín-3-ylmetyl]-2-metylbenzoovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolín-3-ylfenyl]octová kyselina

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 1-metyl-3-(1-naftalen-1-yl-etyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

3-metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl)amid 1-etyl-3-(3-fluórbenzyl)-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-chlór-4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoan (2-hydroxyetyl)trimetylamónny

hemivápenatá soľ 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej
kyseliny

hemirečnatá soľ 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl) amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

3-metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

3-metoxybenzylamid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl) amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl) amid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

t-butyl-1-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}cyklopropán-
karboxylát

1-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-di-
hydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}cyklopropánkarboxylová
kyselina

3-benzyl-6-benzylsulfanyl-1-metyl-1H-chinazolín-2,4-dión

3-benzyl-1-metyl-6-fenylmetánsulfinyl-1H-chinazolín-2,4-dión

3-benzyl-1-metyl-6-fenylmetánsulfonyl-1H-chinazolín-2,4-dión

t-butoxykarbonylmetylester 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-
-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-
benzoovej kyseliny

dimetylamínodimetylpropylester 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-benzoovej kyseliny

dimetylamínometylpropylester 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-benzoovej kyseliny

2-dimetylaminoetylester 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]-benzoovej kyseliny

chlórmetylestere 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

2-t-butoxykarbonylamino-3-metyl-(1-butanoyloxymetylestere)ester 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

hydrochlorid 2-amino-3-metylbutanoyloxymetylestere 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

2-(2-t-butoxykarbonylamino-3-metylbutanoylamino)-3-metylbutanoyloxymetylestere 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

2-(2-amino-3-metylbutanoylamino)-3-metylbutanoyloxymetylestere 4-[6-(4-metoxýbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny.

16. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktorou je:

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

hemivápenatá soľ 4-[6-(4-metoxy-benzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoát

4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-2-hydroxy-4-[6-(4-metoxy-benzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-metoxybenzylamid 3-(4-chlórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmetyl)-karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

2-hydroxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-4-[6-(3-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-metoxibenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-pyridylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

metyl-4-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

4-metoxibenzylamid 1-metyl-3-[4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxibenzylamid 1-metyl-3-[4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H]chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

1-{4-[6-(4-metoxibenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}cyklopropánkarboxylová kyselina

4-pyridylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

3-metoxibenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-
benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

(2-metoxypyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-brómbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-3-ylmetyl)amid 3-(3,4-difluórbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-
-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-benzyl-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylkarbamoylbenzyl)-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[6-(4-hydroxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

metyl-4-[6-(4-fluórbenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

3-(4-chlórbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-
-karboxylovej kyseliny (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-[4-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-pyridylmetyl-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-pyridin-4-ylmetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolínkarboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-aminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

2-metoxy-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-2,4-dioxo-3-(4-sulfamoylbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

2-metyl-4-[6-(4-metoxy-benzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-
-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

4-metoxybenzylamín 3-(3-fluór-4-metoxybenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[1-etyl-6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-
metyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(2'-kyano-bifenyl-4-ylmetyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-[1-metyl-6-(4-metylsulfanylbenzylkarbamoyl)-2,4-dioxo-1,4-
-dihydro-2H-chinazolín-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-{6-[(benzofurazan-5-ylmetyl)karbamoyl]-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoová kyselina

metyl-2-metyl-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-metoxybenzylamid 3-(4-acetylaminobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylkarbamoylmetylbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl-3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylát

{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}octová kyselina

(4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}fenyl)octová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-{4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]fenyl}acetát

(pyridin-4-ylmetyl)amid 3-(3-fluórbenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

(benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 2,4-dioxo-3-(tien-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

4-metoxybenzylamid 1-metyl-3-(4-metylsulfamoylbenzyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

metyl-4-{1-metyl-2,4-dioxo-6-[(pyridin-4-ylmetyl)karbamoyl]-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl}benzoát

2-fluór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

4-metoxybenzylamid 3-(4-kyanobenzyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidín-6-karboxylovej
kyseliny

4-[6-(3-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

hemihorečnatá soľ 4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoovej kyseliny

4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-
-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3-ylmetyl]benzoová kyselina

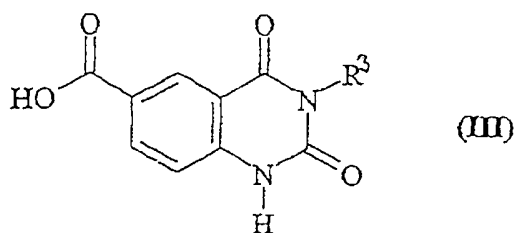
4-metoxybenzylamid 3-[4-(N-metylsulfonylamino)benzyl]-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny

etyl-2-fluór-4-[6-(4-metoxybenzylkarbamoyl)-1-metyl-2,4-dioxo-
-1,4-dihydro-2H-chinazolin-3-ylmetyl]benzoát

4-metoxybenzylamid 3-(4-dimetylsulfamoylbenzyl)-1-metyl-2,4-
-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej kyseliny

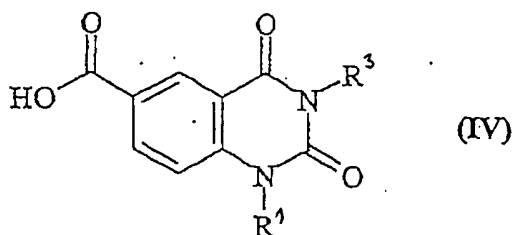
a (benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)amid 3-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-
-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolín-6-karboxylovej
kyseliny.

17. Medziprodukt všeobecného vzorca III:



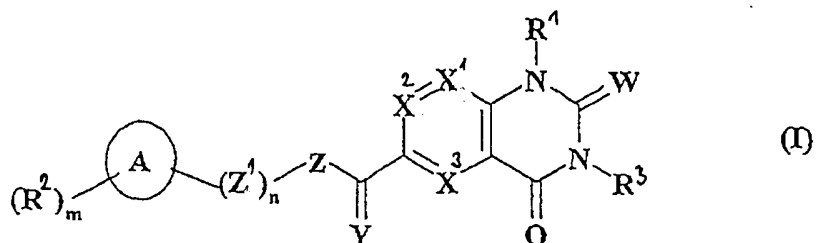
kde R^3 má rovnaký význam, ako bol definovaný pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

18. Medziprodukt všeobecného vzorca IV:



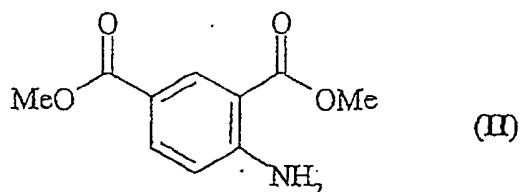
kde R^1 a R^3 majú rovnaký význam, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I.

19. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I:

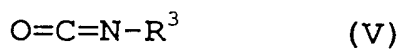


kde R^2 , R^3 , Z^1 , A, n a m sú definované podľa nároku 1, R^1 je atóm vodíka, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, Y je atóm kyslíka, Z je skupina N- R^7 a W je atóm kyslíka,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II:

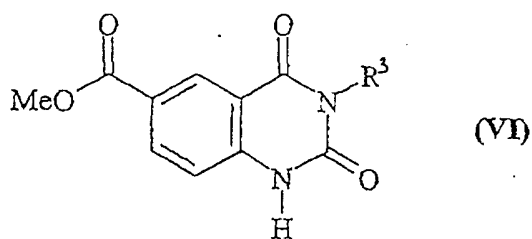


s pyridínom a zlúčeninou všeobecného vzorca V:



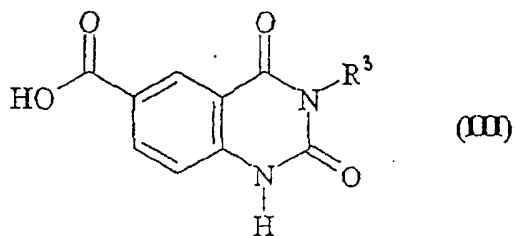
kde R^3 je definované podľa nároku 1,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca VI:

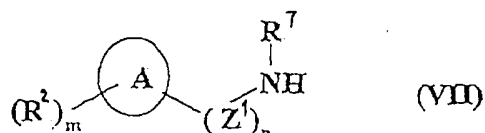


kde R^3 je definované hore,

potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VI v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca III, kde R^3 je definované hore:



menovaná zlúčenina všeobecného vzorca III reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:

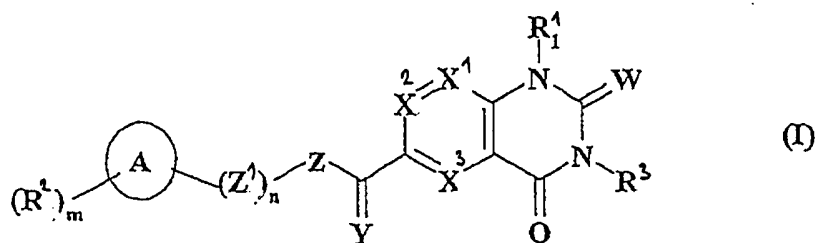


kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cyklo-

alkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

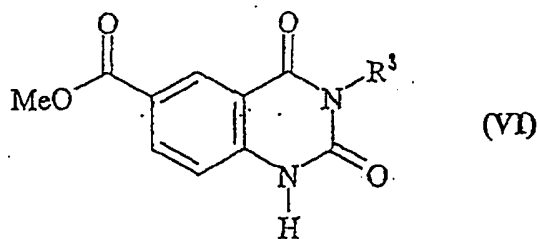
za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je atóm vodíka, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, Y je atóm kyslíka, Z je skupina N- R^7 , W je atóm kyslíka, a A , R^2 , R^3 , Z^1 , m a n sú definované hore.

20. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



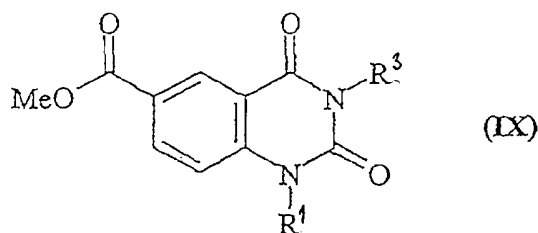
kde R^1 , R^2 , R^3 , A , Z^1 , m a n sú definované podľa nároku 1, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je skupina N- R^7 ,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zlúčenina všeobecného vzorca VI:



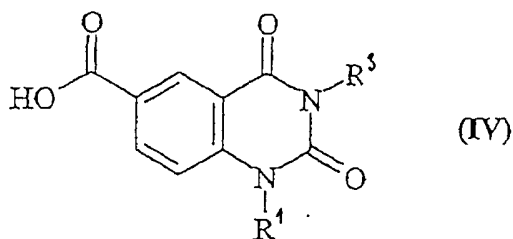
kde R^3 je definované podľa nároku 1,

reaguje v prítomnosti bázy so zlúčeninou VIII všeobecného vzorca X- R^1 , kde R^1 je definované v nároku 1 a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca IX:



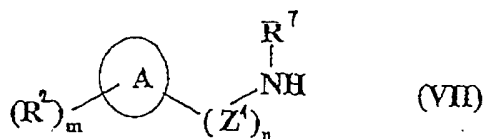
kde R^3 a R^1 sú definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca IX reaguje v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca IV:



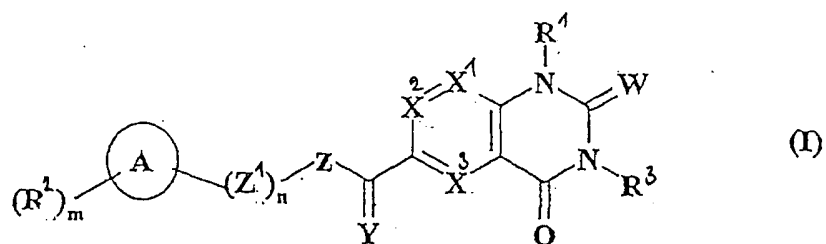
kde R^1 a R^3 sú rovnaké, ako bolo definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca IV reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:



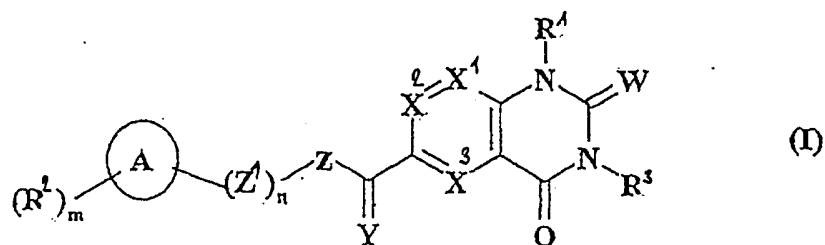
kde R^7 je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované podľa nároku 1,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde R^1 , R^2 , R^3 , A , Z^1 , m a n sú definované podľa nároku 1, X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH , W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je skupina $N-R^7$.

21. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 , R^2 , R^3 , W , X^1 , X^2 , X^3 , A , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1, Y je atóm kyslíka a Z je skupina $N-R^7$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca I

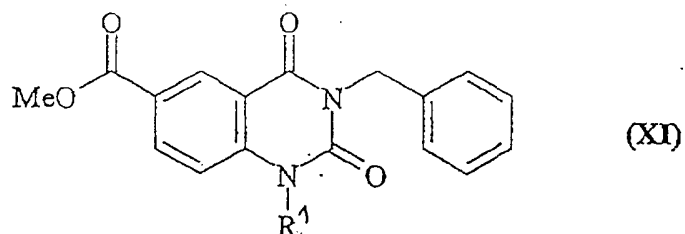


kde R^1 je atóm vodíka, a R^2 , R^3 , W , X^1 , X^2 , X^3 , A , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

reaguje v prítomnosti bázy so zlúčeninou VIII všeobecného vzorca $X-R^1$, kde R^1 je definované v nároku 1 a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je definované podľa nároku 1.

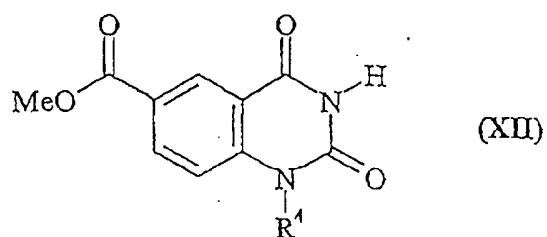
22. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH , W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, Z je skupina $N-R^7$, R^3 je atóm vodíka a R^1 , R^2 , A , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že z l ú č e n i n a v š e o b e c n é h o v z o r c a X I



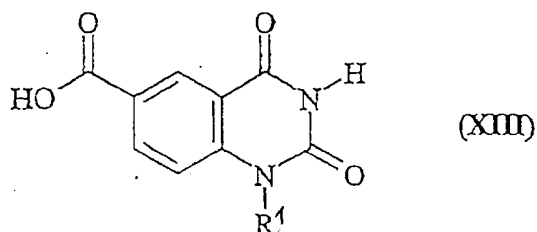
kde R¹ je definované hore,

reaguje s chloridom hlinitým v rozpúšťadle, ako je benzén, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XII:



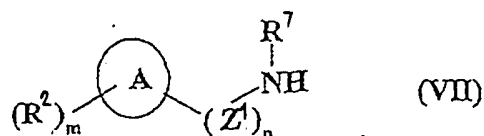
kde R¹ je definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca XII reaguje v prítomnosti hydroxidu lítneho a zmesi dioxán/voda za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XIII:



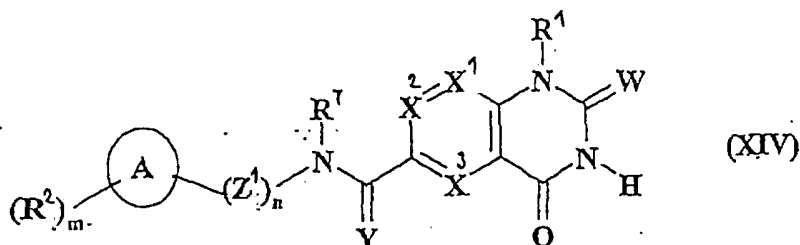
kde R¹ je definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca XIII reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou všeobecného vzorca VII:



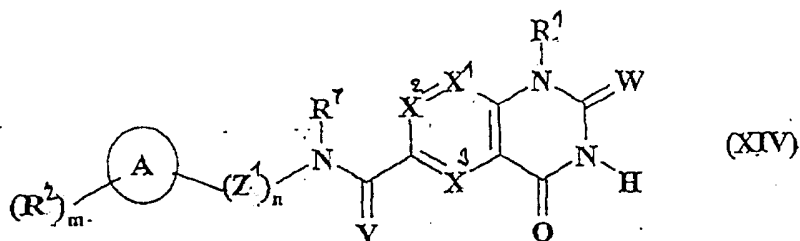
kde R^7 je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v každej alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované podľa nároku 1,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XIV,



kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, a R^7 , R^1 , A , R^2 , Z^1 , m a n sú definované hore.

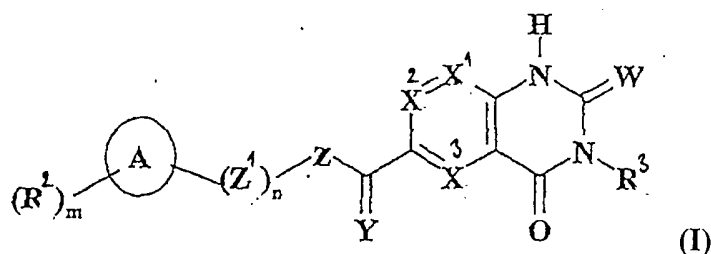
23. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XIV:



kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, a R^7 , R^1 , A, R^2 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

reaguje so zlúčeninou XV všeobecného vzorca $X-R^3$, kde R^3 je definované podľa nároku 1 a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu,

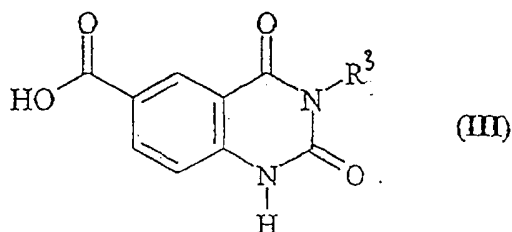
za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, a R^7 , R^1 , A, R^2 , R^3 , Z^1 , m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1.

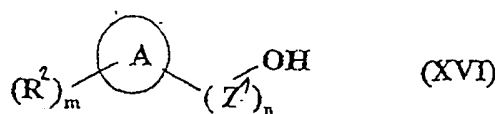
24. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde

X^1 , X^2 a X^3 sú skupina CH, W je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka a Z je atóm kyslíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina všeobecného vzorca III:



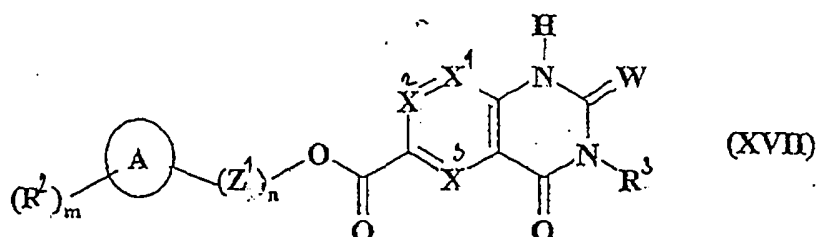
kde R^3 je rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI:



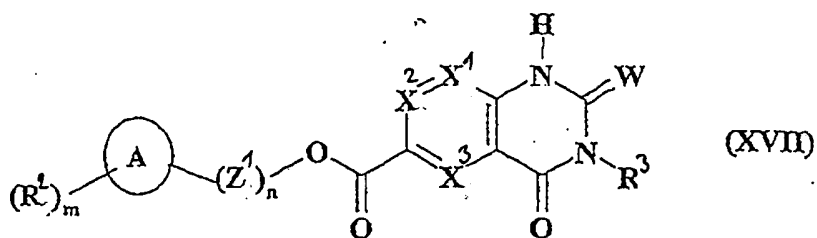
kde A, R², Z¹, m a n sú rovnaké, ako bolo definované podľa nároku 1,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XVII:



kde A, R², R³, Z¹, m a n sú rovnaké, ako bolo definované hore, X¹, X² a X³ sú skupina CH, a W je atóm kyslíka.

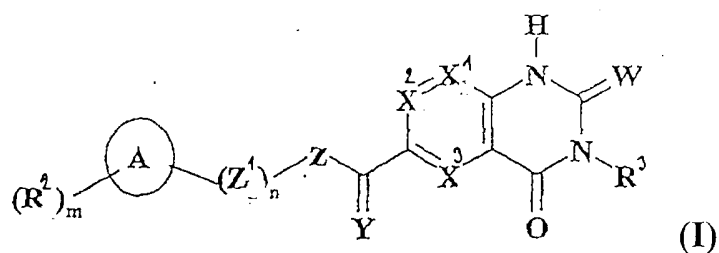
25. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina všeobecného vzorca XVII:



kde A, R², R³, Z¹, m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1, X¹, X² a X³ sú skupina CH, a W je atóm kyslíka,

reaguje v prítomnosti bázy so zlúčeninou VIII všeobecného vzorca X-R¹, kde R¹ je rovnaké, ako bolo definované v nároku 1 a X je odstupujúca skupina, ako je atóm halogénu,

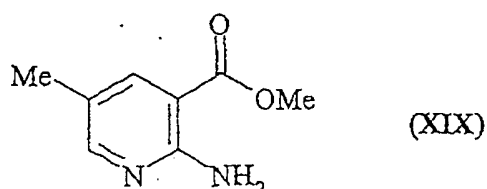
za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde A, R¹, R², R³, Z¹, m a n sú definované hore, X¹, X² a X³ sú skupina CH a W je atóm kyslíka.

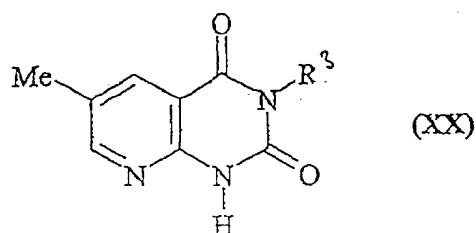
26. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X² a X³ sú skupina CH, X¹ je atóm dusíka, Z je atóm kyslíka, Y je atóm kyslíka, R¹ je atóm vodíka, W je atóm kyslíka a A, R², R³, Z¹, m a n sú definované v nároku 1,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XIX:



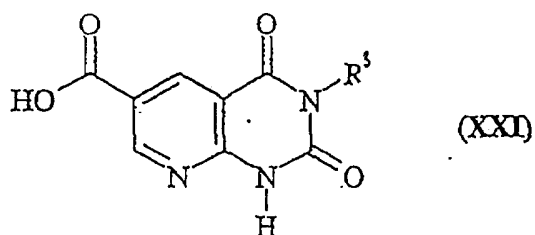
reaguje s pyridínom a zlúčeninou V všeobecného vzorca O=C=N-R³, kde R³ je rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XX:



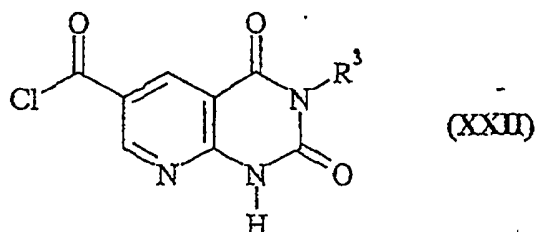
kde R³ je rovnaké, ako bolo definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca XX reaguje v prítomnosti manganistanu draselného za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXI:



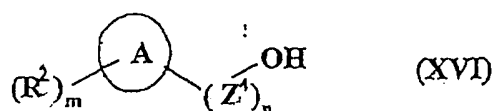
kde R³ je definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca XXI reaguje v prítomnosti SOCl₂ a prípadne rozpúšťadla za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXII:



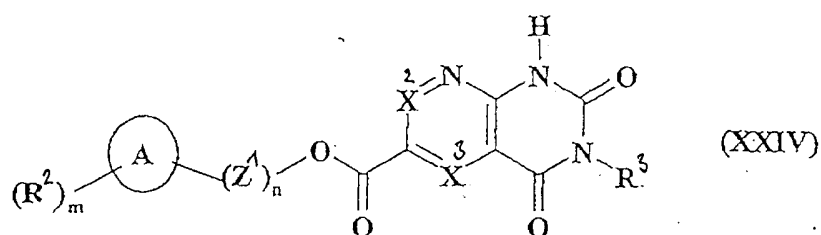
kde R³ je definované hore,

menovaná zlúčenina všeobecného vzorca XXII reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca XVI:



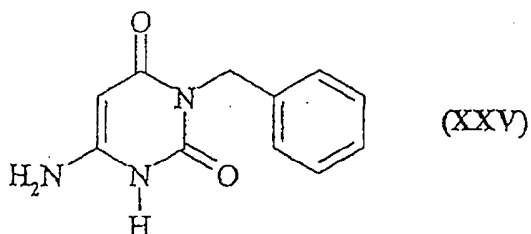
kde A, R², Z¹, m a n sú rovnaké, ako bolo definované v nároku 1,

za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXIV:

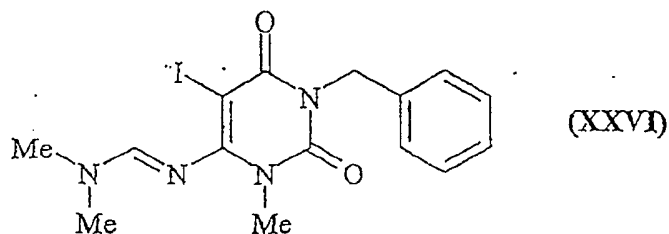


kde X^2 a X^3 sú skupina CH a A, n, m, Z^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké, ako bolo definované hore.

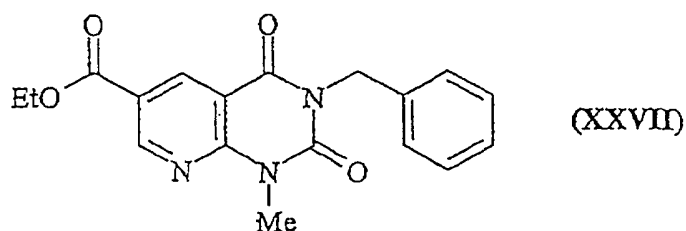
27. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^2 a X^3 sú skupina CH, X^1 je atóm dusíka, Z je skupina $-NR^7$, kde R^7 je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, W je atóm kyslíka a Y je atóm kyslíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XXV:



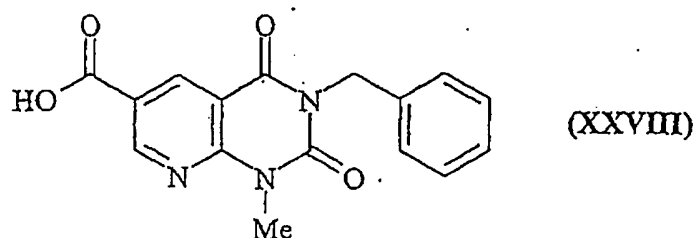
reaguje v prvom kroku s dimetylacetalom N,N'-dimetylformamidu za varu v dimetylformamide a v druhom kroku reaguje s N-jód-sukcínimidom za získania zlúčeniny vzorca XXVI:



potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XXVI s etylakrylátom v prítomnosti paládiumdiacetátu, jodidu meďného a bázy za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXVII:

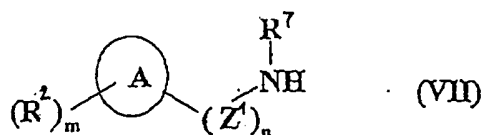


a potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXVII v prítomnosti hydroxidu lítneho za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXVIII:

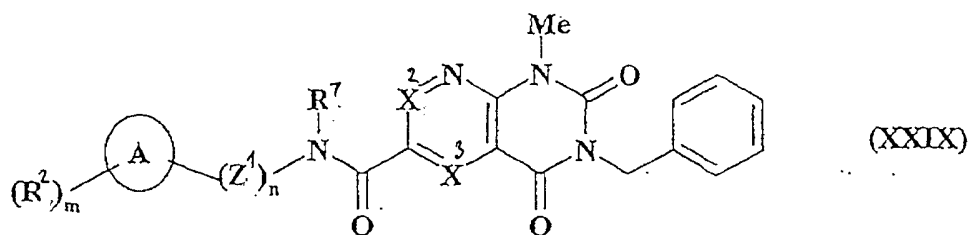


menovaná zlúčenina vzorca XXVIII:

- buď reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:

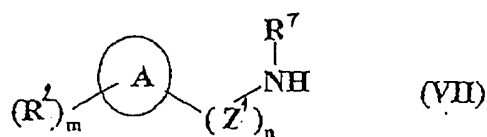


kde R⁷ je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A, R², Z¹, m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXIX:

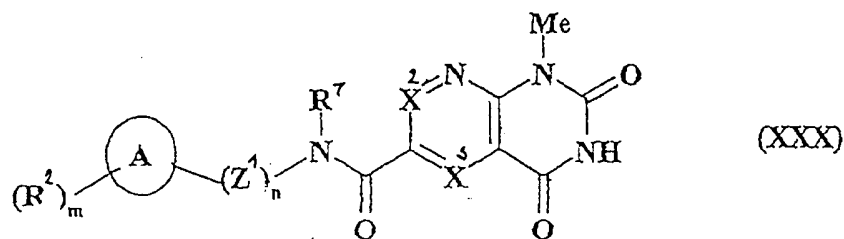


kde A, R², R⁷, Z¹, m a n sú definované hore, a X² a X³ sú každé skupina -CH,

- alebo reaguje v prvom kroku s chloridom hlinitým v prítomnosti benzénu a v druhom kroku v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:



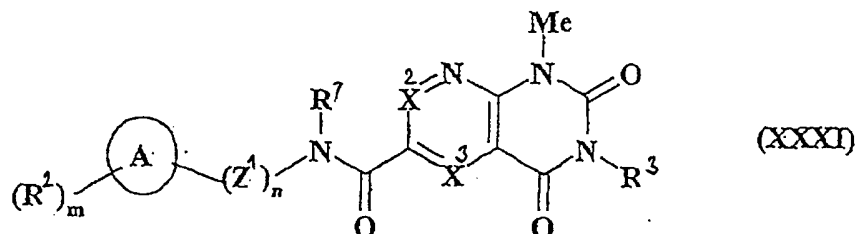
kde R⁷ je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A, R², Z¹, m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXX:



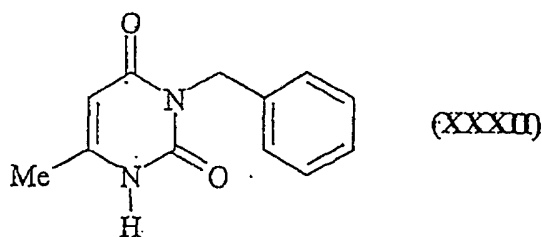
kde A, R², R⁷, Z¹, m a n sú definované hore a X² a X³ sú každé skupina -CH,

potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXX so zlúčeninou vzorca R³-X, kde R³ je rovnaké, ako bolo definované pre

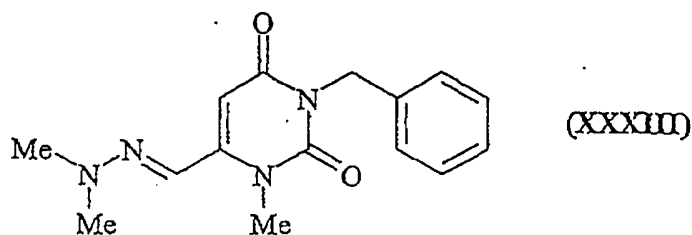
zlúčeninu vzorca I, v prítomnosti bázy za získania zlúčeniny vzorca XXXI:



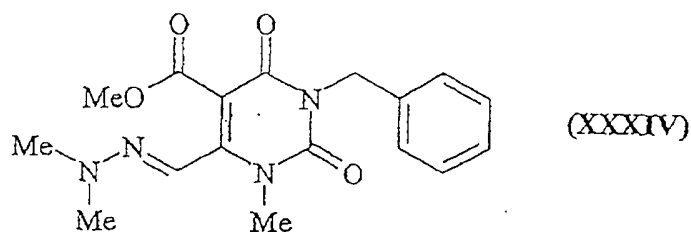
28. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X^1 a X^3 sú skupina CH, X^2 je atóm dusíka, Z je skupina $-NR^7$, kde R^7 je definované pre zlúčeninu vzorca I, W je atóm kyslíka a Y je atóm kyslíka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa krok, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca XXXII:



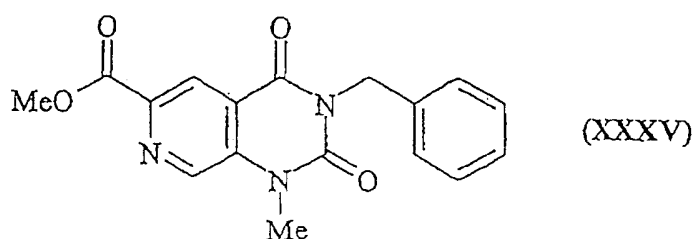
reaguje v prvom kroku s oxidom seleničitým v prítomnosti aktivátora kyseliny, v druhom kroku s dimetylhydrazínom a v treťom kroku s dimetylacetalom N,N'-dimetylformamidu za varu v dimetylformamide, za získania zlúčeniny vzorca XXXIII:



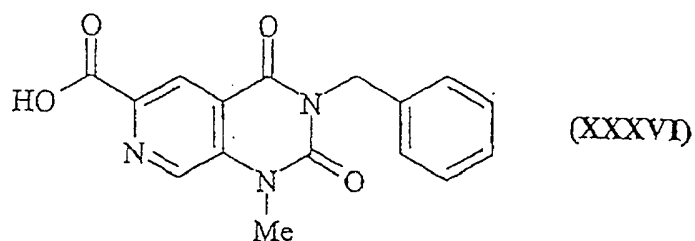
potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXXIII s metylakrylátom v prítomnosti paládiumdiacetátu za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXIV:



potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXXIV s chlórbenzénom a kyselinou octovou za získania zlúčeniny vzorca XXXV:

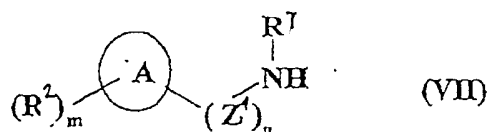


potom nasleduje reakcia zlúčeniny vzorca XXXV v prítomnosti bázy za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVI:



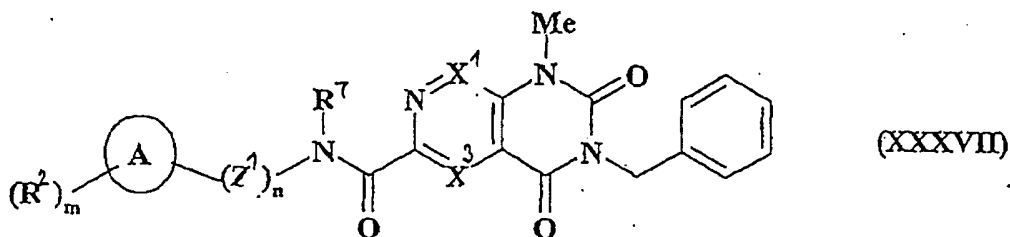
menovaná zlúčenina vzorca XXXVI:

- buď reaguje v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:



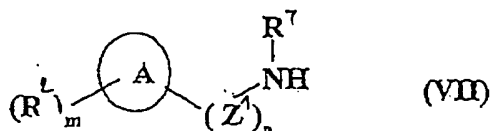
kde R¹ je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina

obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A, R², Z¹, m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVII:

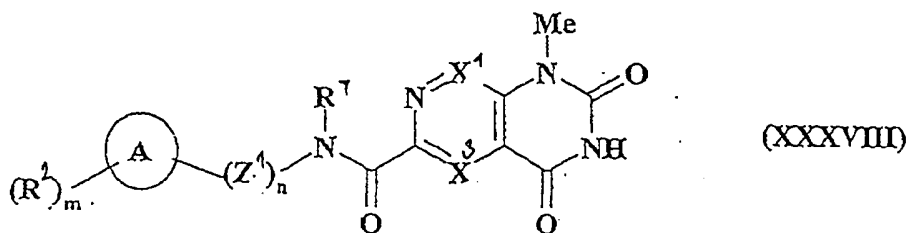


kde A, R², R⁷, Z¹, m a n sú definované hore a X¹ a X³ sú každé skupina -CH,

- alebo reaguje v prvom kroku s chloridom hlinitým v prítomnosti benzénu a v druhom kroku v prítomnosti aktivátora kyseliny, ako je TOTU, so zlúčeninou vzorca VII:

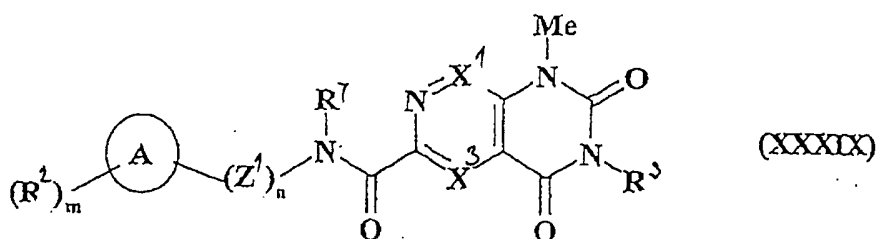


kde R⁷ je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, arylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina, arylová skupina a heteroarylová skupina, a A, R², Z¹, m a n sú definované v opise vynálezu, za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVIII:



kde A, R², R⁷, Z¹, m a n sú definované hore a X¹ a X³ sú každé skupina -CH,

potom nasleduje reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVIII so zlúčeninou všeobecného vzorca R³-X, kde R³ je rovnaké, ako bolo definované pre zlúčeninu všeobecného vzorca I, v prítomnosti bázy, za získania zlúčeniny vzorca XXXIX:



29. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15 a farmaceuticky prijateľnú prísadu.

30. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 na prípravu liečebného prostriedku určeného na liečenie ochorenia alebo stavu zahŕňajúceho liečbu inhibíciou matricovej metaloproteázy typu 13.

31. Použitie podľa nároku 30, keď liečeným ochorením je artritída, reumatoidná artritída, osteoartritída, osteoporóza, periodontálne ochorenie, zápalové črevové ochorenie, psoriáza, mnohopočetná skleróza, srdcová nedostatočnosť, ateroskleróza, astma, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie (COPD), makulárna degradácia spojená s vekom (ARMD) a rakovina.

32. Použitie podľa nároku 31, keď ochorením je artritída.

33. Použitie podľa nároku 31, keď ochorením je osteoartritída.

34. Použitie podľa nároku 31, keď ochorením je reumatoidná artritída.

35. Spôsob liečenia ochorenia alebo stavu zahŕňajúceho liečbu inhibíciou MMP-13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa podávanie účinného množstva zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 16 pacientovi.

36. Spôsob liečenia podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ochorenie alebo stav sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí artritída, reumatoidná artritída, osteoartritída, osteoporóza, periodontálne ochorenie, zápalové črevové ochorenie, psoriáza, mnohopočetná skleróza, srdcová nedostatočnosť, ateroskleróza, astma, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie (COPD), makulárna degradácia spojená s vekom (ARMD) a rakovina.

37. Spôsob liečenia podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ochorením je artritída.

38. Spôsob liečenia podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ochorením je osteoartritída.

39. Spôsob liečenia podľa nároku 35, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ochorením je reumatoidná artritída.