

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

308 158

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

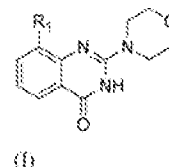
(21) Číslo přihlášky: **2018-212**
(22) Přihlášeno: **03.05.2018**
(40) Zveřejněno: **29.01.2020**
(Věstník č. 5/2020)
(47) Uděleno: **18.12.2019**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **29.01.2020**
(Věstník č. 5/2020)

(56) Relevantní dokumenty:
Heppell, Jacob T. and Jasim Al-Rawi. "Synthesis, structures elucidation, DNA-PK, PI3K and antiplatelet activity of a series of novel 7- or 8-(N-substituted)-2-morpholino-quinazolines." Medicinal Chemistry Research 25 (2016): 1695-1704; MCREEB ISSN: 1054-2523.

(73) Majitel patentu:
Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec
Králové, Nový Hradec Králové, CZ
Univerzita Karlova, Praha 1, Staré Město, CZ

(72) Původce:
Mgr. Martin Andrš, Ph.D., Praha 9, CZ
Jan Korábečný, Ph.D., Hrádek, CZ
Ondřej Soukup, Ph.D., Kosmonosy, CZ
Rafael Doležal, Ph.D., Hradec Králové, CZ
prof. Martina Řezáčová, Hradec Králové 2, CZ
Monika Seifertová, Ph.D., Dvůr Králové n/L, CZ
Ing. Monika Pospíšilová, Hradec Králové, CZ
Naděžda Mazánková, Chlumec nad Cidlinou, CZ
doc. Daniel Jun, Ph.D., Hradec Králové, CZ
doc. Aleš Tichý, Ph.D., Hradec Králové, CZ
prof. Kamil Kuča, Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, JUDr.
Ing. Michal Guttman, patentový zástupce,
Vyskočilova 1566, 140 00 Praha 4, Michle



(54) Název vynálezu:
Derivát 2-morfolino-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8-, způsob jeho přípravy a jeho použití

(57) Anotace:
Deriváty 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8-obecného vzorce I, a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, nebo jejich adiční soli s kyselinami. Tyto látky mají použití jako radio- nebo chemosenzitizační látky pro nádorové buňky nebo jako inhibitory fosfatidylinositol 3-kinas nebo jako protinádorové léčivo. Uvedena je i vícestupňová syntéza těchto látek.

CZ 308158 B6

Derivát 2-morfolino-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8-, způsob jeho přípravy a jeho použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se substitucí v poloze 8-, způsobu jejich přípravy a jejich použití v medicíně.

10

Dosavadní stav techniky

Konvenční chemoterapie a radioterapie je v dnešní době, i přes velké pokroky v oblasti cílené terapie a jiných postupů, stále nepostradatelným nástrojem v boji proti této nemoci. Konvenční chemoterapie a radioterapie, známé už od počátku 20. století, zasahují do základních funkcí dělicích se buněk a jsou velmi účinné proti rychle proliferujícím nádorovým buňkám. Bohužel tyto zásahy také ovlivňují vitální děje rychle rostoucích buněk zdravých a způsobují tak řadu nežádoucích vedlejších účinků. Mezi nejčastěji zasažené zdravé buňky patří zejména buňky sliznice střev, kostní dřeň, reprodukčních orgánů a vlasových váčků. V důsledku protinádorové terapie dochází k řadě mutací, které mohou v budoucnu vést ke vzniku sekundárních nádorových onemocnění. Druhou nevýhodou konvenční terapie cytostatiky nebo ozařováním bývá jejich nedostatečná účinnost u některých pacientů. Standardně se aplikují co možná nejvyšší tolerované dávky, kdy má terapie nejvyšší účinek a zároveň neohrožuje pacienta. Často ale i vysoké dávky nezaručí zastavení šíření nádorů. Příčinu můžeme najít jak ve vysoké toxicitě léčby, tak v rezistenci nádorových buněk.

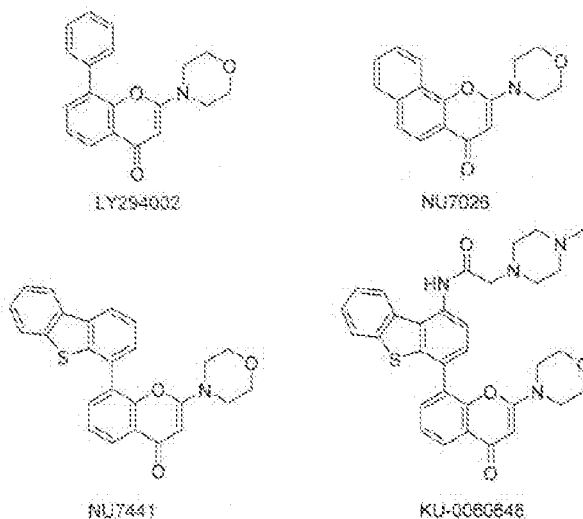
Rezistence nádorů k léčbě je závažný problém. Genom nádorových buněk je velmi nestabilní a často dochází k dalším mutacím, které mohou zvýšit jejich odolnost i agresivitu. Mechanismů, kterými se buňky brání, je celá řada. Jedním ze základních příčin resistance je přirozená schopnost všech buněk opravovat svou DNA. Na jednu stranu jsou opravy DNA nepostradatelné pro život a vývoj buněk, při ozařování a chemoterapii ale snižují efekt léčby, protože opravují DNA léze vzniklé právě léčbou. Vzhledem k tomu, že radioterapie a velká část konvenčních cytostatik působí právě indukci DNA lézí, buněčné odpovědi na poškození DNA (DNA damage response) se staly velmi studovanou oblastí výzkumu rakoviny. DNA damage response obsahuje složité, a ne zcela kompletně popsané signalizační kaskády, obsahující stovky různých proteinů. Drobné zásahy do těchto signalizačních drah léčivý mohou přispět ke zvýšení účinnosti cytotoxické léčby. Nádorové buňky jsou totiž často zatíženy mnoha mutacemi v signalizačních drahách, v důsledku, nichž mohou reagovat na zásah do reparačních procesů DNA citlivěji než buňky zdravé, které mají funkční i další, rezervní cesty k opravě DNA. Specifickým zásahem do DNA damage response je tedy možné zacílit léčbu na nádorové buňky a tím zvýšit účinnost klasické léčby, omezit nežádoucí účinky léčiv, ale i zabít nádorové buňky v monoterapii (Jackson a Bartek, 2009).

Doposud byla identifikovaná celá řada kinas, které by mohly být pro tento cíl využitelné. Nejpokročilejší jsou inhibitory poly-(ADP ribosa) polymerasy (PARP), kde je již první inhibitor (olaparib) schválen pro léčbu BRCA-mutované rakoviny vaječníků. Dále probíhá klinické testování dalších indikací, kombinací s dalšími cytotoxickými léčivými, i hodnocení celé řady nových PARP inhibitorů. Z dalších perspektivních cílů pro ovlivnění DNA damage response můžeme zmínit checkpoint kinasy 1 a 2 (Chk 1 a 2), cyclin-dependentní kinasy (CDK) a dále tři příbuzné kinasy ataxia telangiectasia mutated (ATM), ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR) a DNA-dependentní protein kinasa (DNA-PK) (Furgason et al. 2013).

Tyto tři poslední jmenované protein kinasy patří do rodiny fosfatidylinositol 3-kinasám příbuzných kinas (PIKK) a hrají stěžejní roli v řízení DNA damage response. DNA-PK, spolu s ATM, je aktivována dvouřetězcovými zlomy DNA, které jsou pro buňky vůbec tím

nejletálnějším typem DNA poškození. Jsou způsobovány radiací a některými chemoterapeutiky (např. inhibitory topoisomeráz, interkalační látky). Aktivace DNA-PK spouští signální kaskády, které mohou vést k zastavení buněčného cyklu, opravě DNA nebo apoptóze, a zabráňují tak šíření poškozené DNA. Schopnost nádorových buněk opravit poškozenou DNA je důležitým prvkem určujícím jejich citlivost k chemo- nebo radioterapii (Leahy et al. 2004). Je známo, že buňky vyznačující se rezistencí k činidlům poškozujícím DNA mají zvýšenou hladinu DNA-PK. Při up-regulaci aktivity DNA-PK v izolátech B-buněčné chronické lymfocytární leukemie bylo prokázáno narušení procesu apoptózy vyvolané poškozením molekuly DNA (O'Connor et al. 2007). Na druhou stranu buňky s defektní funkcí této kinasy (buňky postrádající Ku nebo DNA-PKcs) jsou hypersenzitivní k činidlům vyvolávajícím dvouřetězcové zlomy DNA. Selektivní inhibitory DNA-PK jsou potenciálně využitelné jako prostředek k senzitivizaci nádorových buněk vůči chemoterapii a radioterapii (O'Connor et al. 2007, Neal a Meek 2011). Předpokládá se, že DNA-PK se aktivně podílí na regulaci homeostázy buněčné proliferace. Vzhledem k tomu, že se nádorové buňky vyznačují vysokou mírou proliferace a mají značnou rychlost metabolické aktivity, je tato skutečnost pravděpodobně způsobem, kterým je použitý inhibitor schopný zaměřit právě tyto buňky, a ne buňky zdravé (Davidson et al. 2013). DNA-PK je tedy perspektivní cíl pro radio- i chemosenzitivizaci. Bohužel, doposud bylo vyvinuto velmi málo účinných a selektivních inhibitorů této protein kinasy a žádný, který by splňoval zároveň i fyzikálně-chemické požadavky na další preklinické i klinické testování. Příčin je několik: složitá struktura kinasy (>3000 aminokyselin), vysoká podobnost mezi jednotlivými kinasami této rodiny, ale také špatné fyzikálně-chemické vlastnosti připravených inhibitorů (Andrs et al. 2015).

Téměř všechny publikované DNA-PK inhibitory vycházejí z neselektivního inhibitoru fosfatidylinositol 3-kinasy (PI3K) LY294002 (vzorec uveden níže). S cílem vytvořit selektivní DNA-PK inhibitor byla vyvinuta řada derivátů (např. NU7026, NU7441; Leahy et al. 2004). Tyto látky vykazovaly vysoký i selektivní inhibiční potenciál k DNA-PK. Kvůli nízké rozpustnosti ale nebyly dále vyvíjeny. S cílem zvýšit rozpustnost byl připraven derivát KU-0060648, ale i tento derivát nebyl příliš vhodný, protože kromě DNA-PK silně ovlivňoval i PI3K (Munck et al. 2012). Dále bylo publikováno několik obdobných inhibitorů DNA-PK, ale v posledních letech k žádnému velkému posunu nedošlo.



Struktury neselektivních 8-fenyl-2-morfolin-4-yl-chromen-4-onu (LY294002) a 4-ethyl-N-[4-[2-(4-morfolinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-8-yl]-1-dibenzothienyl]-1-piperazinacetamidu (KU-0060648) a selektivních 2-(morfolin-4-yl)-benzo[h]chromen-4-onu (NU7026) a 8-(4-dibenzothienyl)-2-(4-morfolinyl)-4H-1-benzopyran-4-onu (NU7441) DNA-PK inhibitorů.

Citované odkazy

- Jackson, S. P.; Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* **2009**, *461*, 1071-1078.
- 5 Furgason, J. M.; Bahassi. E. M. Targeting DNA repair mechanisms in cancer. *Pharmacol. Ther.* **2013**, *137*, 298-308.
- Leahy J.J.J.; Golding B.T.; Griffin R.J.; Hardcastle I.R.; Richardson C.; Rigoreau L.; Smith G.C.M. Identification of a highly potent and selective DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) inhibitor (NU7441) by screening of chromenone libraries. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 6083 - 6087.
- 10 O'Connor M.J.; Martin N.M.B.; Smith G.C.M. Targeted cancer therapies based on the inhibition of DNA strand break repair. *Oncogene* **2007**, *26*, 7816 - 7824.
- Neal J.A.; Meek K. Choosing the right path: Does DNA-PK help make the decision? *Mutat. Res.* **2011**, *711*, 73 -86.
- 15 Davidson D.; Amrein L.; Panasci L.; Aloyz R. Small molecules, inhibitors of DNA-PK, targeting DNA repair, and beyond. *Front. Pharmacol.* **2013**, *4*, 1 - 7.
- Andrs, M.; Korabecny, J.; Jun, D.; Hodny, Z.; Bartek, J.; Kuca, K. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) inhibitors: importance of the morpholine ring. *J. Med. Chem.* **2015**, *55*, 41-71.
- 20 Munck, J. M.; Batey, M. A.; Zhao, Y.; Jenkins, H.; Richardson, C. J.; Cano, C.; Tavecchio, M.; Barbeau, J.; Bardos, J.; Cornell, L.; et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. *Mol. Cancer Ther.* **2012**, *11*, 1789-1798

25 Podstata vynálezu

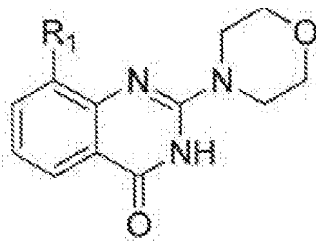
Předkládaný vynález přináší nové, dosud nezveřejněné deriváty LY294002 na bázi 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se substitucí v poloze 8- na jádře 3,4-dihydrochinazolin-4-onu. Je známo, že kyslík morfolinu v těchto derivátech hraje stěžejní roli tvorbou vodíkové vazby s aminokyselinou valinem v aktivním místě, heteroaromatické jádro slouží jako jádro molekuly, kyslík karbonylu také poskytuje důležitou nevazebnou interakci a nepolární aromatický substituent v poloze 8- zodpovídá za selektivitu derivátu vůči jednotlivým kinasám. (Andrs et al. 2015). Inhibitorů DNA-PK odvozených od LY294002 bylo připraveno značné množství, ale pouze několik z nich se vyznačovalo silnou inhibicí a zároveň selektivitou k DNA-PK.

35 Nejvýznamnějšími selektivními inhibitory jsou NU7026 a NU7441 (Obr. 1) s hodnotami IC₅₀ 0,23 µM a 14 nM. Tyto dvě látky jsou bohužel velmi špatně rozpustné ve vodě, což znemožňuje jejich detailní biologické testování. Za účelem zvýšení rozpustnosti byl připraven derivát NU7441 s označením KU-0060648. Tento derivát byl již dostatečně rozpustný pro rozsáhlé studie, měl i vyšší potenci vůči DNA-PK (IC₅₀ 8,6 nM), nicméně působil velmi silně i na PI3K (IC₅₀ 0,1 - 19 nM, v závislosti na isoformě PI3K). Účinné byly také deriváty NU7441 s jádrem obsahující dusík, jmenovitě chinolin a pyridopyrimidin. U našeho vynálezu používáme jako jádro neobvyklý 3,4-dihydrochinazolin-4-on, který díky dvěma dusíkům v cyklu zajišťuje rozdílné rozložení elektronů v cyklu a také přináší možnosti dalších interakcí v kavitě aktivního místa, což může přinést zesílení účinku a rovněž zvýšení selektivity k DNA-PK kinase. Druhá část vynálezu

45 se týká derivátů se zvýšenou rozpustností, čehož je docíleno připojením polárních nasycených heterocyklů, dialkylaminů nebo dialkanolaminů přes vhodný spojovací můstek na aromatickém substituentu molekuly. Tyto struktury jsou vhodnější pro další biologické hodnocení, včetně testování radio- a chemosenzitizace. Ref: Andrs, M.; Korabecny, J.; Jun, D.; Hodny, Z.; Bartek, J.; Kuca, K. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) inhibitors: importance of the morpholine ring. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 41-71.

50

Předmětem tohoto vynálezu jsou deriváty 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8- obecného vzorce I,



(I)

a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, zejména hydrochloridy, hydrobromidy, hydrofluoridy, hydrojodidy, dusičnany, dusitany, sulfáty, bisulfáty, boráty, citráty, fumaráty, laktáty, maláty, maleáty, mesyláty, tosyláty, oxaláty, vínany, octany, mravenčnany, salicyláty, aspartáty, adipáty, benzoáty, palmitáty, stearáty, besyláty, fosfáty, uhličitany, hydrogenuhličitany,

kde R¹ je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenylyl-3-yl, 4-*tert*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou s výhodou vybrány ze skupiny uvedené v Tabulce 1.

Tabulka 1

Číslo sloučeniny	R ¹	Název sloučeniny
4	fenyl	2-(morfolin-4-yl)-8-fenyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on
5	dibenzo[<i>b,d</i>]thiofen-4-yl	2-(morfolin-4-yl)-8-{8-thiatricyklo[7.4.0.0 ^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-6-yl}-3,4-dihydrochinazolin-4-on
6	thiofen-3-yl	2-(morfolin-4-yl)-8-(thiofen-3-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
7	naftalen-1-yl	2-(morfolin-4-yl)-8-(naftalen-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
8	fenoxyfenyl-4-yl	2-(morfolin-4-yl)-8-(4-fenoxyfenyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
9	dibenzo[<i>b,d</i>]furan-4-yl	2-(morfolin-4-yl)-8-{8-oxatricyklo[7.4.0.0 ^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-6-yl}-3,4-dihydrochinazolin-4-on
10	toluen-4-yl	8-(4-methylfenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
11	bifenyl-3-yl	8-{1,1'-bifenyl]-3-yl}-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
12	4- <i>terc</i> -butylfenyl	8-(4- <i>terc</i> -butylfenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
13	7-chlorochinolin-4-yl	8-(7-chlorochinolin-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
14	5-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl	8-(5-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
16	4-aminofenyl	8-(4-aminofenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on
18	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid	2-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
19	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid	2-(morfolin-4-yl)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
20	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid	<i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperidin-1-yl)acetamid

21	2-(diethylamino)- <i>N</i> -fenyl-4-yl)acetamid	2-(diethylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
22	2-[bis(2-hydroxyethyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)acetamid	2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
23	2-(dipropyl amino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)acetamid	2-(dimethylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
24	2-(dipropyl amino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)acetamid	2-(dipropylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
25	2-(dipropyl amino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)acetamid	2-(dibutylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
26	2-[bis(2-hydroxymethyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-acetamid	2-[bis(hydroxymethyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
27	2-[bis(2-hydroxypropyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-acetamid	2-[bis(hydroxypropyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
28	2-[bis(2-hydroxybutyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-acetamid	2-[bis(hydroxybutyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid
29	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid	<i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperazin-1-yl)acetamid
30	2-(dimethyl amino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)propanamid	2-(dimethylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}propanamid
31	2-(diethylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)propanamid	2-(diethylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}propanamid
32	2-(dipropylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)propanamid	2-(dipropylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}propanamid
33	2-(dibutylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)propanamid	2-(dibutylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}propanamid
34	2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)propanamid	2-[bis(hydroxymethyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}propanamid

35	2-[bis(2-hydroxyethyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-propanamid	2-[bis(hydroxyethyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} propanamid
36	2-[bis(2-hydroxypropyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-propanamid	2-[bis(hydroxypropyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} propanamid
37	2-[bis(2-hydroxybutyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-propanamid	2-[bis(hydroxybutyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} propanamid
38	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-propanamid	2-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -{4-(2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} propanamid
39	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid	2-(morfolin-4-yl)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} propanamid
40	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-piperidin-1-yl)propanamid	<i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperidin-1-yl)propanamid
41	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)-propanamid	<i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperazin-1-yl)propanamid
42	2-(dimethylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)butanamid	2-(dimethylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} butanamid
43	2-(diethylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)butanamid	2-(diethylamino)- <i>N</i> -{4-(2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} butanamid
44	2-(dipropylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)butanamid	2-(dipropylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} butanamid
45	2-(dibutylamino)- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)butanamid	2-(dibutylamino)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} butanamid
46	2-[bis(2-hydroxymethyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-butanamid	2-[bis(hydroxymethyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} butanamid
47	2-[bis(2-hydroxyethyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-butanamid	2-[bis(hydroxyethyl)amino]- <i>N</i> -{4-(2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl} butanamid

48	2-[bis(2-hydroxypropyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)butanamid	2-[bis(hydroxypropyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}butanamid
49	2-[bis(2-hydroxybutyl)-amino]- <i>N</i> -(fenyl-4-yl)-butanamid	2-[bis(hydroxybutyl)amino]- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}butanamid
50	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-butanamid	2-(4-methylpiperazin-1-yl)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}butanamid
51	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid	2-(morfolin-4-yl)- <i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}butanamid
52	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid	<i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperidin-1-yl)butanamid
53	<i>N</i> -(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid	<i>N</i> -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperazin-1-yl)butanamid

Dále je předmětem vynálezu způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I (Schéma 1 a 2), při němž je z 2-amino-3-bromobenzoové kyseliny pomocí chloridu thionylu a thiokyanatanu ammoného připraven 8-bromo-2-sulfanyliden-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-4-on. Ve druhém kroku je připojen morfolin nebo jeho deriváty. V posledním kroku jsou připojeny aromatické substituenty R¹ pomocí Suzukiho couplingu (Miyaura a Suzuki, 1995) za vzniku látek **4-14** (Schéma 1), kde i) SOCl₂, 80 °C; ii) NH₄SCN (thiokyanatan amonný), aceton, r.t.; iii) morfolin, dioxan, 100°C; iv) boronová kyselina aromatických substituentů, Pd(OAc)₂ (palladium diacetát), XPhos (2-dicyklohexylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifeny), CsOH (hydroxid cesný), n-butanol/voda 4/1, 50 °C. Ref: Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds, *Chem. Rev.* **1995**, 95 (7), 2457-2483.

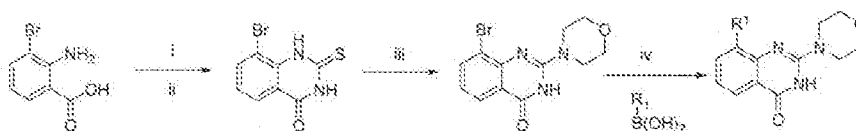


Schéma 1, kde R¹ aromatický substituent, zejména dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifeny-3-yl, 4-*tert*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl

Pro přípravu látek **16, 18 - 53** (Schéma 2) byla v dalších krocích je připojena 4-nitrofenyl boronová kyselina pomocí Suzukiho couplingu. Nitro skupina se následně redukuje zinkem v prostředí kyseliny octové na amino skupinu (**16**), na kterou je připojen choroacetyl chlorid, chloropropionyl chlorid nebo chlorobutanoyl chlorid. V posledním kroku jsou připojeny nasycené dusíkaté substituenty R², kde i) Pd(OAc)₂ (palladium diacetát), XPhos (2-dicyklohexylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifeny), CsOH (hydroxid cesný), n-butanol/voda 4/1, 50 °C; ii) Zn (zinek), octová kyselina, r.t.; iii) DCM (dichloromethan), 0 až 20 °C; iv) THF (tetrahydrofuran), 50 °C.

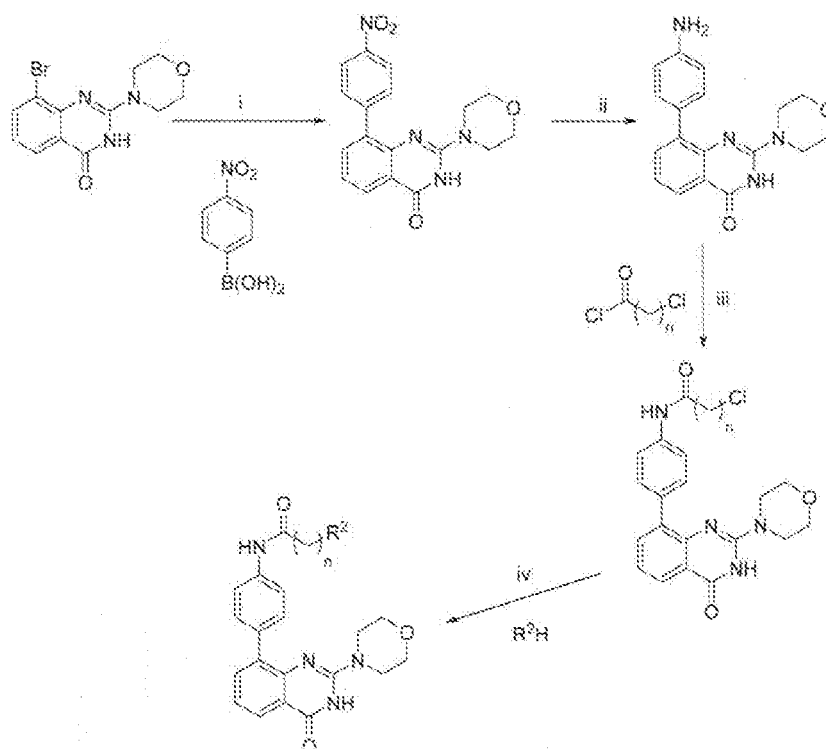


Schéma 2, kde $n = 1 - 3$ a R^2 = dusíkatý šestičtený nasycený heterocyklus, zejména methylpiperazin-4-yl morfolin-4-yl, piperazin-4-yl, nebo piperidin-1-yl nebo C_1 - C_4 dialkylamin, s výhodou $-N(CH_2CH_3)_2$, nebo C_1 - C_4 dialkanolamin, s výhodou $-N(CH_2CH_2OH)_2$.

Dále jsou předmětem tohoto vynálezu sloučeniny obecných vzorců I, kde R^1 je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenyl-3-yl, 4-*tert*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, nebo jejich adiční soli s kyselinami pro použití jako inhibitoru fosfatidylinositol 3-kinas a příbuzných protein kinas,

zejména DNA-PK, ATM a ATR.

Dále jsou předmětem tohoto vynálezu sloučeniny obecných vzorců I, kde R¹ je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifyfenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenyl-3-yl, 4-*terc*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití jako rádio- nebo chemosenzitizujících látek pro nádorové buňky.

Dále jsou předmětem tohoto vynálezu sloučeniny obecných vzorců I, kde R¹ je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifyfenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenyl-3-yl, 4-*terc*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, nebo jejich adiční soli s kyselinami pro použití jako pro použití jako léčivo při terapii nádorových onemocnění.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutický přípravek obsahující alespoň jednu sloučeninu

obecného vzorce I a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič. Vhodné nosiče jsou obzvláště plnidla jako cukry, škroby, dále karboxymethylový škrob, zesíťovaný polyvinylpyrrolidin, alginová kyselina a její soli, rozpouštědla, pojiva atd.

5

Příklady uskutečnění vynálezu

Vynález je popsán v následujících příkladech, které nijak neomezují jeho rozsah.

10

Obecné chemické metody

TLC byla prováděna na hliníkových destičkách pokrytých silikagelem 60 F254 (Merck, Praha, ČR). Sloupcová chromatografie probíhala za atmosférického tlaku na silikagelu 100 (velikost částic 0,063 až 0,200 mm, 70 až 230 mesh ASTM, Fluka, Praha, ČR).

15

Pro stanovení hmotnostní spektrometrie byl využitý analytický systém Dionex Ultimate 3000 LC-MS spojený se spektrometrem Orbitrap Q Exactive Plus (Thermo Fisher Scientific, Brémy, Německo). Systém LC-MS se skládá z binárního čerpadla HHG-3400RS, který je spojený s vakuovým odplyňovačem. Dále z vyhřívaného sloupcového kompartmentu TCC-3000, autosampleru WTS-3000 a ultrafialového detektoru VWD-3000. Kvadrupolový hmotnostní spektrometr byl vybavený elektron-sprejovým ionizačním zdrojem a data byly zaznamenávána v pozitivním módu s následujícími parametry: sprejové napětí bylo 3,2 kV, kapilární teplota byla 350 °C, teplota plynu byla 300 °C.

20

25

¹H-NMR a ¹³C-NMR spektra byla naměřena pomocí Varian S500 spektrometru (500 a 126 MHz) nebo Varian Mercury-Vx BB 300 (300 a 75 MHz) v CDCl₃-*d*1 (CHCl₃-*d*1; 7,26 (D), 77,16 (C) ppm) nebo hexadeuteriodimethylsulfoxidu (DMSO-*d*6; 2,50 (D), 39,7 (C) ppm) s použitím tetramethylsilanu (TMS) jako interního standardu (= 0 ppm pro obě jádra). Multiplicity spinů jsou označeny jako s (singlet), d (dublet), (dd) (dublet dubletu), t (triplet) nebo m (multiplet). Chemické posuny jsou udávány v ppm (parts per milion, δ) vzhledem k TMS. Přiřazení chemických posunů vychází ze standardních NMR experimentů (¹H NMR, ¹³C NMR).

30

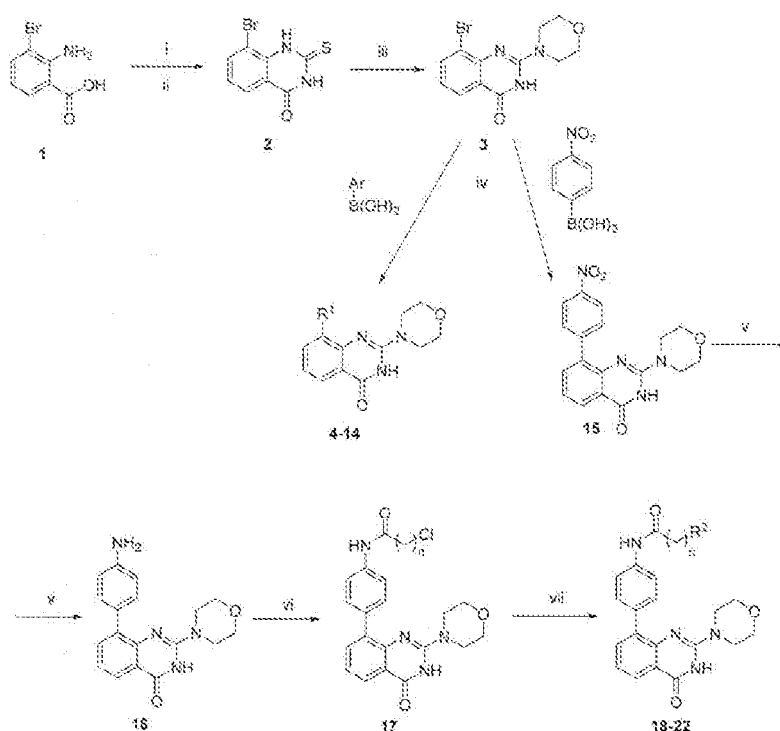


Schéma 3

Příklad 1

Postup pro přípravu 8-bromo-2-sulfanyliden-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-4-onu (2).

Látka byla připravena podle schématu 3. Suspenze 2-amino-3-bromobenzoové kyseliny (**1**; 1 g, 4,63 mmol) a thionyl chloridu (2,68 ml, 37,0 mmol) byla zahřívána za refluxu po 2 hodiny. Thionyl chlorid byl poté odpařen za sníženého tlaku a do reakční směsi byl přidán dichlormethan (20 ml), který byl také odpařen (tříkrát zopakováno). Surový acyl chlorid byl dále suspendován do acetonu (10 ml) a po kapkách přidáván do suspenze thiokyanatanu amonného (0,39 g, 5,1 mmol) v acetonu (2 ml). Reakční směs byla míchána 45 minut a poté zfiltrována. Oranžová sraženina byla poté suspendována v 10% roztoku NaOH ve vodě (15 ml) a opět zfiltrována. Ke sraženině bylo přidáno 15 ml vody a výsledná směs byla okyselená na pH 2 pomocí 2N HCl. Vzniklá sraženina byla po filtraci promyta směsí methanol/voda (50/50; 20 ml) a sušena. Produkt byl použit do další reakce bez dalšího čištění. Běžová pevná látka, 0,75 g, výtěžek 62 %. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,87 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 175,10, 159,00, 138,98, 138,24, 126,86, 125,72, 118,38, 108,14. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₈H₆BrN₂OS⁺ (*m/z*): 256,9379; nalezeno: 256,9375. Teplota tání >350 °C.

Příklad 2

Postup pro přípravu 8-bromo-2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (3).

Látka byla připravena podle schématu 3. K suspenzi 8-bromo-2-sulfanyliden-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-4-onu (**1**; 0,65 g, 2,53 mmol) v dioxanu (10 ml) byl přidán morfolin (2,2 ml, 25,3 mmol). Reakční směs byla míchána 72 hodin za refluxu. Následně byl dioxan odpařen a do reakční směsi byl přidán dichlormethan (20 ml). Vzniklá bílá sraženina byla zfiltrována a promyta methanolem. Bílá pevná látka, 0,52 g, výtěžek 66 %. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,93 – 7,87 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,65 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 162,95, 151,10, 147,89, 137,71, 125,87, 122,81, 119,32, 118,56, 65,80, 45,14. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₁₂H₁₃BrN₃O₂⁺ (*m/z*): 310,0186; nalezeno: 310,0180. Teplota tání 303 až 310 °C.

Příklad 3

Postup pro přípravu 8-fenyl-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (4).

Látka byla připravena podle schématu 3. Do Schlenkovy baňky s magnetickým míchadlem byly pod inertní atmosférou postupně přidány Pd(AOc)₂ (6 mg, 0,0016 mmol), XPhos (15 mg, 0,1 mmol, 8-bromo-2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-on (**2**; 0,4 g, 1,29 mmol), fenylboronová kyselina (0,188 g, 1,55 mmol) a *n*-butanol probubláný argonem (20 ml). Směs byla míchána za pokojové teploty 15 minut a poté byl přidán roztok CsOH ve vodě (2,19 mmol, celkový objem 4,33 ml). Schlenkova baňka byla opatřena septem a míchána při 50 °C po dobu 2 hodin. Po extrakci mezi dichlormethan/vodu, byl produkt čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází EtOAc/MeOH/Et₃N (20:1:4). Běžová látka, výtěžek 50 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*1) δ 8,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 13,9, 7,4 Hz, 3H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,85 – 3,79 (m, 4H), 3,75 – 3,68 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*1) δ 165,75, 149,44, 148,16, 139,05, 136,79, 135,79, 130,20, 127,59, 126,94, 125,67, 122,66, 117,36, 66,49, 45,28. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₁₈H₁₈N₃O₂⁺ (*m/z*): 308,1394; nalezeno: 308,1390. Teplota tání 243-250 °C.

Analogickým postupem byly připraveny následující deriváty, jejichž charakterizace je uvedena:

2-(morfolin-4-yl)-8-{8-thiatricyklo[7.4.0.02,7]trideca-1(13),2(7),3,5,9,11-hexaen-6-yl}-3,4-

dihydrochinazolin-4-on (5).

Běžová pevná látka, výtěžek 30 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 – 8,30 (m, 2H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 2H), 7,49 – 7,47 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,50 – 3,44 (m, 4H), 3,38 – 3,34 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,27, 150,25, 147,77, 139,25, 138,77, 135,42, 135,20, 135,12, 134,72, 134,61, 129,13, 127,11, 126,57, 124,69, 124,54, 122,82, 122,21, 122,07, 120,85, 117,99, 65,64, 45,09. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₄H₂₀N₃O₂S⁺ (m/z): 414,1271; nalezeno: 414,1269. Teplota tání 293 až 300 °C.

10

2-(morfolin-4-yl)-8-(thiofen-3-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (6).

Běžová pevná látka, výtěžek 40 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,04 – 8,01 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,69 – 3,64 (m, 4H), 3,61 – 3,54 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,30, 150,65, 147,18, 139,10, 134,17, 130,35, 129,25, 125,27, 124,73, 124,30, 122,36, 118,21, 65,82, 45,46. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₁₆H₁₆N₃O₂S⁺ (m/z): 314,0958; nalezeno: 314,0955. Teplota tání 301 až 304 °C.

20

2-(morfolin-4-yl)-8-(naftalen-1-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (7).

Běžová pevná látka, výtěžek 60 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,9 1,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 11,5, 8,3 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 4H), 3,22 – 3,06 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,41, 150,01, 148,56, 137,85, 136,12, 135,47, 133,01, 131,86, 128,07, 127,74, 127,53, 126,81, 125,96, 125,52, 125,46, 125,36, 122,13, 117,64, 65,53, 44,97. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₂H₂₀N₃O₂S⁺ (m/z): 358,1550; nalezeno: 358,1551. Teplota tání 308 až 315 °C.

30

8-(4-fenoxyfenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (8).

Běžová pevná látka, výtěžek 43 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,19 – 7,05 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 14,2, 8,1 Hz, 4H), 3,69 – 3,58 (m, 4H), 3,58 – 3,48 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 168,59, 161,83, 160,84, 155,19, 152,40, 140,22, 139,54, 139,13, 136,46, 134,80, 130,40, 128,30, 127,10, 123,76, 123,12, 122,58, 70,98, 50,31. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₄H₂₂N₃O₃⁺ (m/z): 400,1656; nalezeno: 400,1652. Teplota tání 269 až 273 °C.

40

2-(morfolin-4-yl)-8-{8-oxatricyklo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2(7),3,5,9,n-hexaen-6-yl}-3,4-dihydrochinazolin-4-on (9).

Běžová pevná látka, výtěžek 47 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 18,3, 7,5 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 4H), 3,37 – 3,24 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,64, 155,75, 153,89, 150,45, 148,43, 136,20, 131,60, 129,94, 127,84, 126,59, 124,19, 124,12, 123,92, 123,37, 122,95, 122,41, 121,52, 120,45, 118,15, 111,96, 65,90, 45,37. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₄H₂₀N₃O₃⁺ (m/z): 398,1499; nalezeno: 398,1492. Teplota tání 301 až 307 °C.

50

8-(4-methylfenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (10).

Běžová pevná látka, výtěžek 40 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-*d*) δ 11,93 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,9 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 3H), 3,94 – 3,89 (m, 4H), 3,84 – 3,78 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ 165,83, 149,41, 148,18, 136,73, 136,60, 136,07, 135,66, 130,06, 128,35, 125,37, 122,64, 117,35, 66,52,

55

45,31, 21,21. HRMS (ESI+): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₁₉H₂₀N₃O₂⁺ (m/z): 322,1550; nalezeno: 322,1549. Teplota tání 271 až 280 °C.

8-{[1,1'-bifenyl]-3-yl}-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (11).

5

Běžová pevná látka, výtěžek 69 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d₁) δ 11,82 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 3H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 3,82 – 3,78 (m, 4H), 3,78 – 3,73 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-d₁) δ 165,77, 149,39, 148,25, 141,22, 140,43, 139,39, 136,54, 135,78, 129,36, 129,08, 128,70, 128,08, 127,20, 127,00, 125,81, 125,66, 122,65, 117,35, 66,47, 45,25. HRMS (ESI+): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₄H₂₂N₃O₂⁺ (m/z): 384,1707; nalezeno: 384,1700. Teplota tání 249 až 252 °C.

15

8-(4-*tert*-butylfenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (12).

Běžová pevná látka, výtěžek 56 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d₁) δ 8,06 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89 – 3,84 (m, 4H), 3,78 – 3,74 (m, 4H), 1,40 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-d₁) δ 165,81, 149,89, 149,42, 148,17, 136,49, 135,95, 135,80, 129,86, 125,40, 124,57, 122,69, 117,38, 66,55, 45,34, 34,55, 31,40. HRMS (ESI+): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₂H₂₆N₃O₂⁺ (m/z): 364,2020; nalezeno: 364,2017. Teplota tání 262 až 270 °C.

25

8-(7-chlorochinolin-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (13).

Běžová pevná látka, výtěžek 33 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,96 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,12 – 8,09 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,43 – 3,39 (m, 4H), 3,25 – 3,10 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163,40, 151,71, 148,47, 148,44, 146,94, 136,09, 133,94, 132,36, 129,80, 129,63, 128,07, 127,47, 126,96, 126,01, 123,34, 122,47, 115,66, 65,81, 45,23. HRMS (ESI+): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₁H₁₈ClN₄O₂⁺ (m/z): 393,11 13; nalezeno: 393,1111.

35

8-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (14).

Běžová pevná látka, výtěžek 62 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 3,65 – 3,62 (m, 4H), 3,56 – 3,52 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). HRMS (ESI+): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₁H₂₁N₄O₂⁺ (m/z): 361,1659; nalezeno: 361,1657. Teplota tání 298 až 306 °C.

2-(morfolin-4-yl)-8-(4-nitrofenyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (15).

Žlutá pevná látka, výtěžek 60 %. Připravená sloučenina byla bez čištění ihned použita do další reakce.

Příklad 4

Postup pro přípravu 8-(aminofenyl-4-yl)-2-morfolino-3,4-dihydrochinazolin-4-onu (16).

50

Látka byla připravena podle schématu 3. 2-(morfolin-4-yl)-8-(4-nitrofenyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on (**15**; 0,9 g, 2,58 mmol) byl míchán se zinkem (1,69 g, 25,8 mmol) v kyselině octové (20 ml) za pokojové teploty přes noc. Reakční směs byla poté vytřepána (dichlormethan/voda). Organická vrstva byla poté sušena Na₂SO₄ a čištěna sloupcovou chromatografií. Běžová pevná látka, 0,75 g, výtěžek 90 %. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

55

7,84 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 13,6, 6,0$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 6,4, 4,6$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,66 – 3,61 (m, 4H), 3,56 – 3,50 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,55, 150,05, 147,76, 136,55, 134,00, 130,79, 126,42, 124,08, 122,43, 118,03, 113,27, 65,81, 45,37. HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2^+$ (m/z): 323,1503; nalezeno: 323,1500. Teplota tání 213,4 až 220,5 °C.

Příklad 5

Postup pro přípravu 2-chloro- N -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]-fenyl}acetamidu (17).

Látka byla připravena podle schématu 3. K suspenzi 8-(aminofenyl-4-yl)-2-morfolino-3,4-dihydrochinaxolin-4-onu (16, 0,8 g, 2,48 mmol) a triethylaminu (0,83 ml, 5,95 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) byl při chlazení na 0 °C přikapáván chloroacetyl chlorid (0,24 ml, 2,98 mmol, 30 min). Poté byla reakční směs míchána za laboratorní teploty přes noc. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno a do reakční směsi byl přidán nasycený roztok NaHCO_3 . Vzniklá suspenze byla zfiltrována, promyta směsí methanol/voda (50/50, 20 ml) a diethyleterem (20 ml) a poté sušena. Hnědá pevná látka (výtěžek 89 %) byla použita do dalších reakcí bez další charakterizace. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,63 (dd, $J = 5,8, 3,7$ Hz, 4H), 3,52 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164,74, 163,33, 150,33, 147,28, 137,40, 135,29, 134,81, 134,56, 130,55, 125,43, 122,40, 118,62, 118,05, 65,78, 45,31, 43,78.

Analogickým způsobem byly připraveny 2-chloro- N -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}propanamid a 2-chloro- N -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}butanamid.

Příklad 6

Postup pro přípravu 2-(4-methylpiperazin-1-yl)- N -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamidu (18).

Látka byla připravena podle schématu 3. K suspenzi 2-chloro- N -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamidu (17, 0,3 g, 0,75 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl pomalu přidáván 1-methylpiperazin (0,25 ml, 2,25 mmol). Reakční směs byla poté míchána 48 h při 50 °C. Rozpouštědlo bylo následně odpařeno a reakční směs byla čistěna sloupcovou chromatografií s mobilní fází EtOAc/PE (3:1). Krystalizací methanol/diethyleter byla získána bílá pevná látka, 0,15 g, výtěžek 43 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 9,22 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 5H), 7,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,84 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,73 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,19 (s, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,36 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 168,33, 165,62, 149,44, 148,11, 136,52, 136,09, 135,60, 134,98, 130,80, 125,56, 122,67, 118,48, 117,41, 66,50, 61,92, 55,25, 53,43, 45,97, 45,29. HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3^+$ (m/z): 463,2452; nalezeno: 463,2448. Teplota tání 237 až 241 °C.

Analogickým postupem byly připraveny následující deriváty, jejichž charakterizace je uvedena:

2-(morfolin-4-yl)- N -{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid (19).

Béžová pevná látka, výtěžek 42 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 11,73 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 4H), 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,83 (dt, $J = 12,5, 4,7$ Hz, 8H), 3,73 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,20 (s, 2H), 2,71 – 2,63 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 167,93, 165,65, 149,46, 148,10, 136,36, 136,01, 135,59, 135,11, 130,82, 125,58, 122,66, 118,54, 117,40, 67,03, 66,48, 62,51, 53,80, 45,28. HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4^+$ (m/z): 450,2097; nalezeno: 450,2134. Teplota tání 270 až

274 °C.

N-{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-2-(piperidin-1-yl)acetamid (20).

5

Běžová pevná látka, výtěžek 56 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d₁) δ 9,70 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,9 1,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 5H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 4h), 3,54 – 3,50 (m, 4H), 3,08 (s, 2H), 2,49 – 2,45 (m, 4H), 1,62 – 1,55 (m, 4H), 1,45 – 1,37 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-d₁) δ 170,21, 163,15, 136,77, 135,90, 131,24, 126,19, 123,35, 119,88, 118,32, 66,89, 66,43, 45,87, 44,87, 21,94, 21,23. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₅H₃₀N₅O₃⁺ (m/z): 448,2343; nalezeno: 448,2339. Teplota tání 237 až 241 °C.

10

2-(diethylamino)-N-{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamid (21).

15

Běžová pevná látka, výtěžek 50 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d₁) δ 12,85 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 5H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,86 – 3,80 (m, 4H), 3,74 – 3,68 (m, 4H), 3,51 – 3,43 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-d₁) δ 165,61, 162,26, 149,46, 148,07, 136,57, 136,14, 135,53, 135,07, 130,71, 125,53, 122,67, 119,25, 117,44, 66,49, 66,11, 61,25, 45,29, 8,83. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₄H₃₀N₅O₃⁺ (m/z): 436,2343; nalezeno: 436,2342. Teplota tání 225 až 229 °C.

20

2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]-N-{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}-acetamid (22).

25

Běžová pevná látka, výtěžek 51 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d/ CD₃OD-d₃) δ 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 41,1, 8,3 Hz, 5H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,75 (dt, J = 18,7, 5,0 Hz, 8H), 3,58 – 3,49 (m, 6H), 2,85 (d, J = 5,4 Hz, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃-d/CD₃OD-d₃) δ 165,40, 150,28, 148,36, 137,05, 136,69, 136,15, 135,89, 131,17, 126,14, 123,27, 119,78, 118,31, 66,84, 59,58, 59,25, 57,54, 45,86. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₄H₃₀N₅O₅⁺ (m/z): 468,2241; nalezeno: 468,2242. Teplota tání 202 až 208 °C.

30

Analogickým způsobem z příslušných acetamidů, propanamidů a butanamidů byly připraveny sloučeniny 23-53.

35

Příklad 7

Testování in vitro: antiproliferační a chemosenzitivizační vlastnosti látek 4-22 vůči kolorektálnímu karcinomu HT-29.

40

Kultivace buněk a stanovení cytotoxicity

Buňky kolorektálního karcinomu HT-29 byly kultivovány v kontrolované atmosféře 5% CO₂ při 37 °C v kultivačním médiu DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium) (Sigma-Aldrich, USA) obohaceném o 10% fetální telecí sérum, penicillin, streptomycin a glutamin (vše od Sigma-Aldrich, USA). Buňky byly pravidelně pasážovány po dosažení 70% konfluency pomocí trypsin-EDTA (Sigma-Aldrich, USA). Experimenty byly provedeny s buňkami z časných pasáží (<12). Ke zjištění cytotoxického efektu derivátu byl dle protokolu použit WST-1 test (Roche, Švýcarsko), který umožňuje spektrofotometricky stanovit chemosenzitivitu buněčné populace v 96 jamkové destičce (Sigma-Aldrich, USA). Do jedné jamky bylo nasazováno 700 buněk do 150 μl kultivačního média. Destičky byly inkubovány při 37 °C v kontrolované atmosféře 5% CO₂. Po přisednutí buněk (24 hodin) byly přidány testované látky v požadovaných koncentracích. Zásobní roztoky chinazolinových derivátů o koncentraci 10 mmol/L byly připraveny rozpuštěním látek v DMSO a dále byly naředěny médiem na požadovanou testovanou koncentraci 10 μmol/L. Zásobní 1 mmol/L roztok standardního inhibitoru NU7441 (Exbio, Česká Republika) byl před každým experimentem naředěn kompletním médiem na testovanou

55

koncentraci 1 $\mu\text{mol/L}$. Maximální koncentrace DMSO v kultivačním médiu nebyla vyšší než 0,1%. Jako pozitivní kontrola byl použit doxorubicin (Sigma-Aldrich, USA). Zásobní roztok o koncentraci 1 mmol/L byl připraven rozpuštěním doxorubicinu ve sterilní vodě a před každým použitím byl médiem naředěn na požadovanou koncentraci 0,5 $\mu\text{mol/L}$. Za 48 hodin od ovlivnění bylo do každé jamky přidáno 50 μl WST-1 činidla. Po 3 hodinách inkubace bylo provedeno výsledné měření absorbance na spektrofotometru Tecan Infinite M200 (Tecan Group, Švýcarsko) při vlnové délce 440 nm.

Výsledky

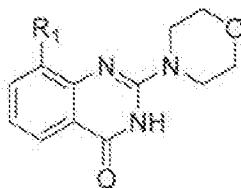
V prvním kroku byl na nádorových buňkách kolorektálního karcinomu HT-29 otestován antiproliferační účinek jednotlivých 17 chinazolinových derivátů po 48 hodinách působení. Samotné deriváty v koncentraci 10 $\mu\text{mol/L}$ nevykazovaly výrazný cytotoxický účinek. Procentuální zastoupení viabilních buněk po působení derivátů se oproti kontrole (100 %) pohybovalo v rozmezí od 76 do 114 % (Obr. 1).

V dalších experimentech byl testován účinek derivátů v kombinaci se standardně používaným protinádorovým cytostatikem doxorubicinem. Po působení samotného doxorubicinu o koncentraci 0,5 $\mu\text{mol/L}$ došlo oproti kontrole ke snížení počtu viabilních buněk na 58 %. V kombinaci s inhibitory č. 5, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21 a 22 došlo k signifikantnímu snížení procentuálního zastoupení viabilních buněk oproti působení samotného doxorubicinu. Nejvyšší inhibiční účinek v kombinaci s doxorubicinem vykazovaly deriváty č. 20 a 21. Po aplikaci derivátu č. 20 a doxorubicinu došlo ke snížení počtu viabilních buněk na 10 %, po působení derivátu č. 21 a doxorubicinu na 8 %. Inhibitory č. 4, 6, 10 a 12 v kombinaci s doxorubicinem nezpůsobily signifikantní snížení počtu životaschopných buněk oproti samotnému doxorubicinu. I přesto, že u těchto derivátů nedošlo v kombinaci s doxorubicinem ke snížení počtu viabilních buněk kolorektálního karcinomu HT-29, můžeme předpokládat, že tyto inhibitory mohou působit v kombinaci s jiným typem protinádorového léčiva nebo na odlišnou nádorovou linii.

Graf na obr. 1 znázorňuje účinek chinazolinových derivátů samotných a v kombinaci s 0,5 $\mu\text{mol/L}$ doxorubicinem na buňky kolorektálního karcinomu HT-29 po 48 hodinách působení. Buňky byly vystavovány inhibitorům o koncentraci 10 $\mu\text{mol/L}$, 0,5 $\mu\text{mol/L}$ doxorubicinu a 1 $\mu\text{mol/L}$ standardnímu inhibitoru NU7441. Čísla 4 - 22 znázorňují příslušné testované inhibitory. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentech vztažených ke kontrole (100 %) a jsou znázorněny jako aritmetický průměr ze tří nezávislých měření, $\pm$ směrodatná odchylka. * - statisticky významný rozdíl oproti působení samotného doxorubicinu ($P \leq 0,05$).

PATENTOVÉ NÁROKY

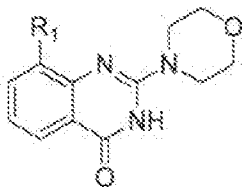
1. Derivát 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickým substituentem v poloze 8- obecného vzorce I,



(I)

a jeho farmaceuticky přijatelná sůl s alkalickými kovy, nebo jejich adiční sůl s kyselinou, kde R¹ je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenyl-3-yl, 4-*tert*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid.

2. Způsob přípravy derivátů 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickým substituentem v poloze 8- obecného vzorce I podle nároku 1,



(I)

a jeho farmaceuticky přijatelná sůl s alkalickými kovy, nebo jejich adiční sůl s kyselinou, kde R¹ je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenyl-3-yl, 4-*tert*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl, 4-nitrofenyl, 4-aminofenyl, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-

hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)-butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid, **vyznačující se tím, že**

5

v prvním kroku 2-amino-3-bromobenzoová kyselina reaguje s chloridem thionylu a thiokyanatanem amonovým za vzniku 8-bromo-2-sulfanylidenu-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-4-onu,

10

ve druhém kroku se k 8-bromo-2-sulfanylidenu-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-4-onu připojí morfolin za vzniku 8-bromo-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-onu,

15

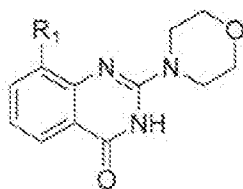
ve třetím kroku se pomocí Suzukiho couplingu připojí aromatické substituenty za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ je fenyl, dibenzo[*b,d*]thiofen-4-yl, thiofen-3-yl, naftalen-1-yl, fenoxifenyl-4-yl, dibenzo[*b,d*]furan-4-yl, toluen-4-yl, bifenyl-3-yl, 4-*terc*-butylfenyl, 7-chlorochinolin-4-yl, 5-methyl-1*H*-indol-3-yl a 4-nitrofenyl a ve čtvrtém kroku je 2-(morfolin-4-yl)-8-(4-nitrofenyl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on redukován zinkem v prostředí kyseliny octové za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ je 4-aminofenyl.

20

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** 8-(4-aminofenyl)-2-(morfolin-4-yl)-3,4-dihydrochinazolin-4-on je následně acylován chloroacetyl chloridem nebo chloropropionyl chloridem nebo chlorobutanoyl chloridem a v posledním kroku jsou připojeny nasycené dusíkaté heterocykly, dialkylaminy nebo dialkanolaminy za vzniku *N*-{4-[2-(morfolin-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-8-yl]fenyl}acetamidů substituovaných v poloze 2 nebo propanamidů substituovaných v poloze 3 nebo butanamidů substituovaných v poloze 4, kde R¹ je 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)acetamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)acetamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)propanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)propanamid, 2-(dimethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(diethylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dipropylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-(dibutylamino)-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxymethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxypropyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl)butanamid, 2-[bis(2-hydroxybutyl)amino]-*N*-(fenyl-4-yl) butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(morfolin-4-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)butanamid, *N*-(fenyl-4-yl)-2-(piperazin-1-yl)butanamid.

45

4. Derivát 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochmazon-4-onu s aromatickým substituentem v poloze 8- obecného vzorce I,

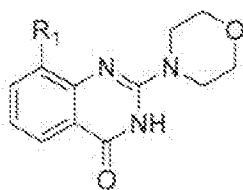


(I)

a jeho farmaceuticky přijatelná sůl s alkalickými kovy, nebo jeho adiční soli s kyselinou podle nároku 1, kde R^1 má význam nároku 1,

pro použití jako inhibitor fosfatidylinositol 3-kinas a příbuzných protein kinas, zejména DNA-PK, ATM a ATR.

5. Derivát 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8- obecného vzorce I,

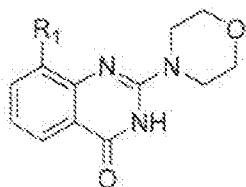


(I)

a jeho farmaceuticky přijatelná sůl s alkalickými kovy, nebo jeho adiční sůl s kyselinou podle nároku 1, kde R^1 má význam nároku 1,

pro použití jako radio- nebo chemosensitizační látka pro nádorové buňky.

6. Derivát 2-morfolin-4-yl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickým substituentem v poloze 8- obecného vzorce I,



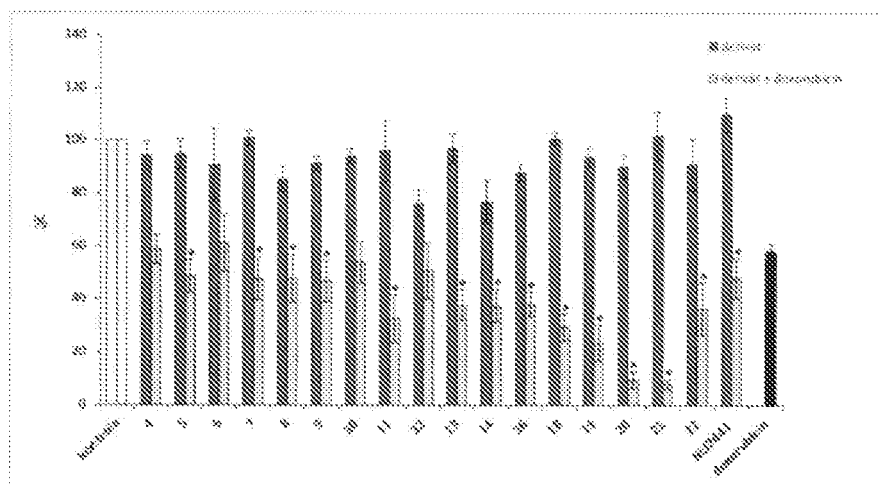
(I)

a jeho farmaceuticky přijatelná sůl s alkalickými kovy, nebo jeho adiční sůl s kyselinou, podle nároku 1, kde R^1 má význam nároku 1,

jako léčivá látka pro použití jako léčivo při terapii nádorových onemocnění.

7. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 má význam nároku 1, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.

1 výkres



Obr. 1

Účinek chinazolinových derivátů a jejich kombinací s doxorubicinem na buňky HT-29