PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 4497

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 239/94
C 07 D 215/54
C 07 D 405/12
A 61 K 31/517
A 61 P 35/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.06.1999 30.07.1999 11.05.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19928281 1999/146644 2000/10023085**

(33) Země priority: **DE US DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05547**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/78735**

(71) Přihlašovatel:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, Ingelheim/Rhein, DE;

(72) Původce:
Himmelsbach Frank, Mittelbiberach, DE;
Langkopf Elke, Warthausen, DE;
Metz Thomas, Wien, AT;
Solca Flavio, Wien, AT;
Jung Birgit, Schwabenheim, DE;
Baum Anke, Wien, AT;

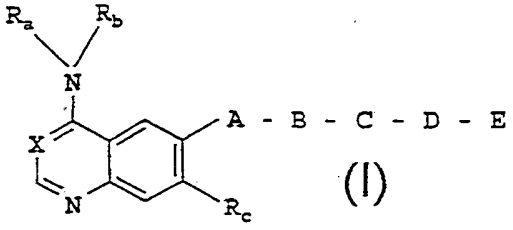
(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Bicyklické heterocyklické sloučeniny, farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny, jejich použití a způsob výroby

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká bicyklických heterocyklických sloučenin obecného vzorce I, kde R_a až R_c, A až E a X mají specifický význam, jejich tautomerů, stereoizomerů a jejich solí, zejména jejich fyziologicky přijatelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bazemi, které mají hodnotné farmakologické vlastnosti, zejména inhibiční účinek na přenos signálu zprostředkovaný tyrózinkinázami, jejich použití pro léčbu onemocnění, zejména nádorových onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest a jejich výroby.



(I)

CZ 2001 - 4497 A3

13.12.01
2001-4494

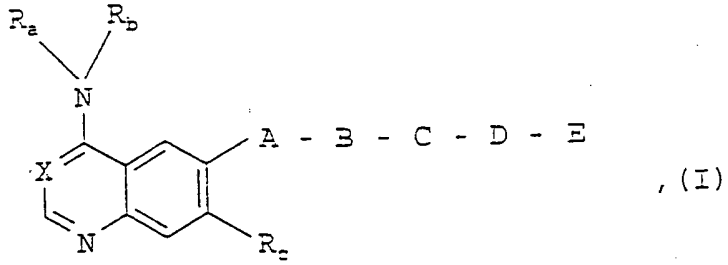
Bicyklické heterocyklické sloučeniny, farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny, jejich použití a způsob výroby

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká heterocyklických sloučenin obecného vzorce (I), jejich tautomerů, stereoizomerů a jejich solí, zejména jejich fyziologicky přijatelných solí s anorgnickými nebo organickými kyselinami nebo bazemi, které mají hodnotné farmakologické vlastnosti, zejména inhibiční účinek na přenos signálu způsobený tyrozinkinázami, jejich použití pro léčbu onemocnění, zejména nádorových onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest a jejich výroby.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu jsou bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce (I),



, (I)

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli, zejména jejich fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bazemi,

13.12.01

které mají hodnotné farmakologické vlastnosti, zejména inhibiční účinek na přenos signálu způsobený tyrozinkinázami, jejich použití pro léčbu onemocnění, zejména nádorových onemocnění, onemocnění plic a dýchacích cest a jejich výroba.

Ve výše uvedeném obecném vzorci I znamená

R_a atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} -alkyl,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytkem R_1 až R_3, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají

atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{4-6} -cykloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl nebo C_{2-5} -alkinyl,

skupinu aryl, aryloxy, arylmethyl nebo arylmethoxy,

skupinu C_{3-5} -alkenyloxy nebo C_{3-5} -alkinyloxy, přičemž nenasycená část nemůže být vázaná atomem kyslíku,

skupinu C_{1-4} -alkylsulfenyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkylsulfonyloxy, trifluoromethylsulfenyl, trifluoromethylsulfinyl nebo trifluoromethylsulfonyl,

13.12.01

skupinu methyl nebo methoxy substituovanou 1 až 3 atomy fluoru,

skupinu ethyl nebo ethoxy substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu kyano nebo nitro nebo skupinu amino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami C_{1-4} -alkyl, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, nebo

R_1 společně s R_2, pokud jsou vázány na sousední atomy uhlíku, znamenají skupinu -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- nebo -CH=N-NH- a

R_3 znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy,

X skupinu methin substituovanou skupinou kyano nebo atom dusíku,

A skupinu imino případně substituovanou skupinou C_{1-4} -alkyl,

B skupinu karbonyl nebo sulfonyl,

C skupinu 1,3-allenylen, 1,1- nebo 1,2-vinylen, které mohou být substituované jednou nebo dvěma skupinami methyl nebo jednou skupinou trifluormethyl,

13.12.01

skupinu ethinyl nebo

skupinu 1,3-butadien-1,4-ylen případně substituovanou 1 až 4 skupinami methyl nebo skupinou trifluormethyl,

D skupinu alkylen, -CO-alkylen nebo -SO_2 -alkylen, kde alkylenová část obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a navíc mohou být 1 až 4 atomy vodíku v alkylenové části nahrazeny atomy fluoru, přičemž se musí skupina -CO-alkylen nebo -SO_2 -alkylen vázat na sousední skupinu C skupinou karbonyl nebo sulfonyl,

skupinu -CO-O-alkylen, -CO-NR_4 -alkylen nebo -SO_2-NR_4 -alkylen, kde alkylenová část obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž se musí vázat na sousední skupinu C skupinou karbonyl nebo sulfonyl, kde

R_4 znamená atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} -alkyl,

nebo také vazbu, pokud je skupina D vázaná na atom uhlíku zbytku E,

nebo také skupinu karbonyl nebo sulfonyl, pokud je skupina D vázaná na atom dusíku zbytku E,

E skupinu amino, C_{1-4} -alkylamino nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde mohou být alkylové části stejné nebo rozdílné,

skupinu C_{2-4} -alkylamino, kde je alkylová část v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž

13.12.01

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{1-4} -alkylamino nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nabo dvěma skupinami methyl nebo

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino,

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde je část C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde obě části C_{2-4} -alkyl jsou v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovány zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu C_{3-7} -cykloalkylamino nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde může být atom dusíku substituován další skupinou C_{1-4} -alkyl,

skupinu amino nebo C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl, 3-pyrrolidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexahydro-azepinyl nebo 4-hexahydro-azepinyl případně substituovanou 1 až 3 skupinami C_{1-4} -alkyl,

13.12.01

4- až 7 člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 až 4 skupinami C_{1-2} -alkyl, která může být substituovaná buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin alkyl skupinou R_5, přičemž R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem,

skupinu piperidino substituovanou skupinou tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl nebo tetrahydrofuranylmethyl,

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami C_{1-2} -alkyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž

R_6 znamená atom vodíku, skupinu C_{1-4} -alkyl, 2-methoxy-ethyl, 3-methoxy-propyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, formyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl,

skupinu imidazolyl případně substituovanou 1 až 3 skupinami methyl,

skupinu C_{5-7} -cykloalkyl, kde je skupina methylen nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem,

nebo D společně s E

atom vodíku, fluoru nebo chloru,

skupinu C_{1-4} -alkyl případně substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu C_{3-6} -cykloalkyl,

skupinu aryl, heteroaryl, C_{1-4} -alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl,

skupinu karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylamino-karbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl nebo

skupinu karbonyl, která je substituovaná 4- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem, a

R_c skupinu C_{4-7} -cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-6} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl substituovaná skupinou C_{1-3} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{1-4} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino, hydroxy-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-C_{1-2} -alkyl, amino-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkylamino-C_{1-2} -alkyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-C_{1-2} -alkyl, pyrrolidino-C_{1-2} -alkyl, piperidino-C_{1-2} -alkyl, morfolino-C_{1-2} -alkyl, piperazino-C_{1-2} -alkyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino-C_{1-2} -alkyl, přičemž výše uvedené mono-substituované části cykloalkyl mohou být navíc substituované skupinou C_{1-3} -alkyl,

13.12.01

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy, která je v poloze β, γ nebo δ k atomu kyslíku substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4-ethyl-homopiperazino,

skupinu 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-pipridinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy nebo 4-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován zbytkem R_6, přičemž R_6 je definován výše uvedených způsobem,

zejména sloučeniny obecného vzorce I, kde Ra, Rb, A až C a X jsou definované výše uvedeným způsobem, (definice E je stejná jako v nároku 1 textu priority)

E skupinu amino, C_{1-4} -alkylamino nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde mohou být části alkyl stejné nebo rozdílné,

skupinu C_{2-4} -alkylamino, kde je část alkyl od polohy 2 substituovaná zbytkem R_5, přičemž

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{1-4} -alkylamino nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl nebo

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl, kde skupina methylen je v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino,

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde část C_{2-4} -alkyl je od polohy 2 substituovaná zbytkem R_5, přičemž R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde jsou obě části C_{2-4} -alkyl od polohy 2 substituované zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a R_5 je definovaný výše uvedeným způsobem,

skupinu C_{3-7} -cykloalkylamino nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde může být atom dusíku substituován další skupinou C_{1-4} -alkyl,

skupinu amino nebo C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku případně substituován skupinou 3-pyrrolidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexahydro-azepinyl nebo 4-hexahydro-azepinyl substituovanou 1 až 3 skupinami C_{1-4} -alkyl,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 až 4 skupinami C_{1-2} -alkyl, která může být substituovaná skupinou R_5 buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin alkyl, přičemž R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem, nebo

13.12.01

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami C_{1-2} -alkyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž

R_6 znamená atom vodíku, skupinu C_{1-4} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkyl, formyl, C_{2-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkyl-sulfonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl,

skupinu imidazolyl případně substituovanou 1 až 3 skupinami methyl,

skupinu C_{5-7} -cykloalkyl, kde je skupina methylen nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem,

nebo D společně s E

atom vodíku, fluoru nebo chloru,

skupinu C_{1-4} -alkyl případně substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu C_{3-6} -cykloalkyl,

skupinu aryl, heteroaryl, C_{1-4} -alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl,

13.12.01

skupinu karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkyl-aminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl nebo

skupinu karbonyl, která je substituované 4- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem, a

R_c znamená skupinu C_{4-7} -cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-6} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl substituovaná skupinou C_{1-3} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{2-4} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino, hydroxy-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-C_{1-2} -alkyl, amino-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkylamino-C_{1-3} -alkyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-C_{1-2} -alkyl, pyrrolidino-C_{1-2} -alkyl, piperidino-C_{1-2} -alkyl, morfolino-C_{1-2} -alkyl, piperazino-C_{1-2} -alkyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino-C_{1-2} -alkyl, přičemž výše uvedené monosubstituované části cykloalkyl mohou být navíc substituované skupinou C_{1-3} -alkyl, nebo

skupinu 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyoxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy nebo 4-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován zbytkem R_6, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem.

13.12.01

Při definici výše uvedených zbytků se uvedenými částmi aryl rozumí skupina fenyl, která může být monosubstituovaná zbytkem R_7, mono-, di- nebo trisubstituovaná zbytkem R_8 nebo monosubstituovaná zbytkem R_7 a navíc mono-, nebo disubstituovaná zbytkem R_8, přičemž substituenty mohou být stejné nebo odlišné a

R_7 znamená skupinu kyano, karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylsulfenyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, hydroxy, C_{1-4} -alkylsulfonyloxy, trifluormethyloxy, nitro, amino, C_{1-4} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, C_{1-4} -alkylkarbonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkylkarbonylamino, C_{1-4} -alkylsulfonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-4} -alkylaminosulfonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonyl nebo skupinu karbonyl, která je substituovaná 5- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino, a

R_8 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl nebo C_{1-4} -alkyloxy nebo

dva zbytky R_8, pokud jsou vázené na sousedních atomech uhlíku, společně znamenají skupinu C_{3-5} -alkylen, methylendioxy nebo 1,3 -butadien-1,4 -ylen.

Dále se při definici výše uvedených zbytků uvedenými skupinami heteroaryl rozumí

5-členná heteroaromatická skupina, která obsahuje skupinu imino, atom kyslíku nebo síry nebo skupinu imino, atom kyslíku nebo síry a jeden nebo dva atomy dusíku, nebo

6-členná heteroaromatická skupina, která obsahuje jeden, dva nebo tři atomy dusíku,

[illegible] chloru nebo [illegible]

přičemž výše uvedené 5-členné heteroaromatické skupiny mohou být substituované 1 nebo 2 skupinami methyl nebo ethyl a výše uvedené 6-členné heteroaromatické skupiny mohou být substituované 1 nebo 2 skupinami methyl nebo ethyl nebo atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinou trifluoromethyl, hydroxy, methoxy nebo ethoxy.

Výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I jsou ty, kde znamená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 až R_3, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné znamenají

atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{4-6} -cykloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl nebo C_{2-5} -alkinyl,

skupinu aryl, aryloxy, arylmethyl nebo arylmethoxy,

skupinu methyl nebo methoxy substituovanou 1 až 3 atomy fluoru,

R_3 [illegible]

13.12.01

skupinu kyano nebo nitro a

R_3 znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy,

X skupinu methin substituovanou skupinou kyano nebo atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl nebo sulfonyl,

C skupinu 1,3 -allenylen, 1,1 - nebo 1,2 -vinylen,

skupinu ethinylen nebo 1,3 -butadien-1,4 -ylen,

D skupinu alkylen, -CO-alkylen nebo -SO_2 -alkylen, kde část alkylen obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a navíc 1 až 4 atomy vodíku v části alkylen mohou být nahrazeny atomy fluoru, přičemž se musí skupina -CO-alkylen nebo -SO_2 -alkylen vázat na sousední skupinu C skupinou karbonyl nebo sulfonyl,

skupinu -CO-O-alkylen, -CO-NR_4 -alkylen nebo -SO_2 -NR_4 -alkylen, kde část alkylen obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž se musí vázat na sousední skupinu C skupinou karbonyl nebo sulfonyl, kde

R_4 znamená atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} -alkyl, nebo

13.12.01

také vazbu, pokud D je vázána na atomu uhlíku zbytku E, nebo

také skupinu karbonyl nebo sulfonyl, pokud D je vázaná na atomu dusíku zbytku E,

E skupinu di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde části alkyl mohou být stejné nebo rozdílné,

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde je část C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-4} -alkoxy nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methylen nebo

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino,

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde jsou obě části C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituované zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

13.12.01

skupinu C_{3-7} -cykloalkylamino nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován další skupinou C_{1-4} -alkyl,

skupinu C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou tetrahydrofuryn-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl, N-(C_{1-2} -alkyl)-3-pyrrolidinyl, N-(C_{1-2} -alkyl)-3-piperidinyl, N-(C_{1-2} -alkyl)-4-piperidinyl, N-(C_{1-2} -alkyl)-3-hexahydro-azepinyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-4-hexahydro-azepinyl,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 až 4 skupinami methyl, která může být substituovaná skupinou R_5 buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin methyl, přičemž skupina R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem,

skupinu piperidino substituovanou skupinou tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl nebo tetrahydrofuranylmethyl,

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž

R_6 znamená skupinu C_{1-4} -alkyl, 2-methoxy-ethyl, 3-methoxy-propyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, formyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, amino-

13.12.01

karbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-karbonyl,

skupinu C_{5-7} -cykloalkyl, kde je skupina methylen nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž zbytek R_6 je definován výše uvedeným způsobem,

nebo D společně s E

atom vodíku, fluoru nebo chloru,

skupinu C_{1-4} -alkyl případně substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu C_{3-6} -cykloalkyl,

skupinu aryl, C_{1-4} -alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl,

skupinu karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkyl-aminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl nebo

skupinu karbonyl, která je substituovaná 4- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž zbytek R_6 je definován výše uvedeným způsobem, a

13.12.01

R_c skupinu C_{4-7} -cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-6} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl substituovaná skupinou C_{1-3} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino, hydroxy, C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-C_{1-2} -alkyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-C_{1-2} -alkyl, pyrrolidino-C_{1-2} -alkyl, piperidino-C_{1-2} -alkyl, morfolino-C_{1-2} -alkyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino-C_{1-2} -alkyl, přičemž výše uvedené monosubstituované části cykloalkyl mohou být navíc substituované skupinou C_{1-3} -alkyl,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy, která je v poloze β, γ nebo δ k atomu kyslíku substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4-ethyl-homopiperazino,

skupinu 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrroliodinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy-4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy nebo 4-hexa-hydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován zbytkem R_6, přičemž zbytek R_6 je definován výše uvedeným způsobem, přičemž

při definici výše uvedených zbytků se uvedenými částmi alkyl rozumí skupina fenyl, která může být monosubstituovaná zbytkem R_7, mono-, di- nebo trisubstituovaná zbytkem R_8 nebo monosubstituovaná zbytkem R_7 a navíc mono- nebo disubstituovaná zbytkem R_8, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a

13.12.01

R_7 znamená skupinu kyano, karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylsulfenyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, hydroxy, C_{1-4} -alkylsulfonyloxy, trifluoromethyloxy, nitro, amino, C_{1-4} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, C_{1-4} -alkylkarbonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkylkarbonylamino, C_{1-4} -alkylsulfonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-4} -alkylaminosulfonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonyl nebo skupina karbonyl, která je substituovaná 5- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkylimino, a

R_8 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl nebo C_{1-4} -alkoxy nebo

dva zbytky R_8, pokud jsou vázané na sousedních atomech uhlíku, společně znamenají skupinu C_{3-5} -alkylen, methylendioxy nebo 1,3 -butadien-1,4 -ylen,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

Zvláště výhodné bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, kde znamená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 a R_2, přičemž

13.12.01

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné znamenají

atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

skupinu methyl, trifluormethyl nebo methoxy,

X atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl,

C skupinu 1,2-vinylen,

skupinu ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen.

D skupinu C_{1-4} -alkylen,

nebo také vazbu, pokud je zbytek D vázán na atomu uhlíku zbytku E

nebo také skupinu karbonyl, pokud je zbytek D vázán na atomu dusíku zbytku E,

E skupinu di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde mohou být části alkyl stejné nebo rozdílné,

13.12.01

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde je část C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-3} -alkoxy nebo di-(C_{1-3} -alkyl)-amino,

skupinu pyrrolidino, piperidino nebo morfolino,

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde jsou obě části C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituované zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejné nebo odlišné a zbytek R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-(C_{1-2} -alkyl)-pyrrolidin-3-yl, 1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-3-yl, 1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl nebo 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl,

skupinu C_{3-5} -cykloalkylamino nebo C_{3-5} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován další skupinou C_{1-3} -alkyl,

5- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami methyl, která může být substituovaná skupinou R_5 buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin methyl, přičemž skupina R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem, nebo

13.12.01

skupinu piperidino substituovanou skupinou tetrahydrohuranyl, tetrahydropyranyl nebo tetrahydrofuranylmethyl,

skupinu piperidino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl nebo skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, přičemž

R_6 znamená skupinu C_{1-3} -alkyl, 2-methoxy-ethyl, 3-methoxy-propyl, C_{3-6} -acykloalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, C_{1-3} -alkylkarbonyl, C_{1-3} -alkylsulfonyl, aminokarbonyl, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl,

nebo D společně s E

skupinu C_{1-3} -alkyl,

skupinu aryl nebo C_{1-4} -alkylkarbonyl nebo

skupinu C_{1-4} -alkoxykarbonyl,

R_c skupinu C_{4-7} -cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl substituovaná skupinou C_{1-3} -alkyl nebo C_{1-3} -alkoxy,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy, která je v poloze β, γ nebo δ k atomu kyslíku substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4- ethyl-homopiperazino,

skupinu 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-3} -alkyloxy nebo 4-hexahydro-azepinyl-C_{1-3} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován skupinou methyl nebo ethyl, přičemž

při definici výše uvedených zbytků se uvedenými částmi alkyl rozumí skupina fenyl, která může být mono-, di- nebo trisubstituovaná zbytkem R_8, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a

R_8 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

Ještě výhodnější bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, kde znamená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 a R_2, přičemž

13.12.01

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

X atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl,

C skupinu 1,2 -vinylen, ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

D skupinu C_{1-3} -alkylen,

E skupinu di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde mohou být části alkyl stejné nebo rozdílné,

---

skupinu methylamino nebo ethylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou 2-methoxy-ethyl, 1-methoxy-2-propyl, 2-methoxy-propyl, 3-methoxy-propyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-4-yl, 1-ethyl-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, cyklopropyl nebo cyklopropylmethyl,

skupinu bis-(2-methoxyethyl)-amino,

skupinu pyrrolidino, piperidino nebo morfolino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl,

13.12.01

skupinu piperazino, která je v poloze 4 substituovaná skupinou methyl, ethyl, cyklopropyl, cyklopropylmethyl, 2-methoxyethyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl nebo tetrahydrofuran-2-ylmethyl,

skupinu thiomorfolino, *S*-oxido-thiomorfolino nebo *S,S*-dioxido-thiomorfolino,

skupinu 2-(methoxymethyl)-pyrrolidino, 2-(ethoxymethyl)-pyrrolidino, 4-hydroxy-piperidino, 4-methoxy-piperidino, 4-ethoxy-piperidino, 4-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidino nebo 4-morfolino-piperidino,

nebo D společně s E

atom vodíku, skupinu methyl, fenyl, methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl a

R_c skupinu cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy, cyklopentylmethoxy nebo cyklohexylmethoxy,

skupinu cyklobutyloxy, cyklopentyloxy nebo cyklohexyloxy,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuran-2-ylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy s přímým řetězcem, která je koncově substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4-ethyl-homopiperazino,

skupinu 1-methyl-piperidin-4-yloxy nebo 1-ethyl-piperidin-4-yloxy,

skupinu (1-methyl-piperidin-4-yl)-C_{1-3} -alkyloxy nebo (1-ethyl-piperidin-4-yl)-C_{1-3} -alkyloxy,

zejména ty, kde znamenají

R_a atom vodíku,

R_b skupinu 1-fenylethyl nebo skupinu fenyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 a R_2, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

X atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl,

C skupinu 1,2-vinylen, ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

D skupinu methyl,

E skupinu dimethylamino, diethylamino, bis-(2-methoxy-ethyl)-amino,

13.12.01

N-methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino, N-ethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino, N-methyl-N-cyklopropyl-amino, N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino, N-methyl-N-(2-methoxy-propyl)-amino, N-methyl-N-(3-methoxy-propyl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino nebo N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino,

skupinu pyrrolidino, piperidino nebo morfolino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl,

skupinu piperazino, která je v poloze 4 substituovaná skupinou methyl, ethyl, cyklopropylmethyl nebo 2-methoxy-ethyl,

skupinu *S*-oxido-thiomorfolino,

skupinu 2-(methoxy-methyl)-pyrrolidino, 4-hydroxy-piperidino nebo 4-methoxy-piperidino,

nebo D společně s E

atom vodíku, skupinu methyl, fenyl nebo ethoxykarbonyl a

R_c skupinu cyklopropylmethoxy, cyklobutyloxy nebo cyklopentyloxy,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuran-2-ylmethoxy,

13.12.01

skupinu C_{2-4} -alkoxy s přímým řetězcem, která je koncově substituovaná skupinou acetidin-1-yl nebo 4-methyl-homopiperazino,

skupinu 1-methyl-piperidin-4-yloxy nebo

skupinu (1-methyl-piperidin-4-yl)-C_{1-3} -alkyloxy,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

Například jsou uvedeny následující zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I:

(a) 4[(Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin,

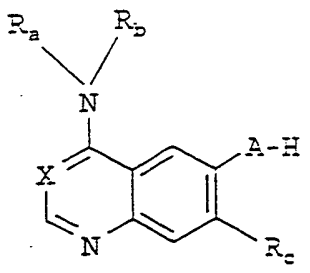
(b) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin a

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

a jejich soli.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyrobit například následujícími způsoby:

a) Provede se reakce sloučeniny obecného vzorce (II)



, (II)

13.12.01

kde

R_a až R_c, A a X jsou definované výše uvedeným způsobem,

se sloučeninou obecného vzorce (III)

$$Z_1 - B - C - D - E \qquad \text{(III)},$$

kde

B až E jsou definované výše uvedeným způsobem a

Z_1 znamená odštěpitelnou skupinu jako je atom halogenu, například atom chloru nebo bromu, nebo skupinu hydroxy.

Reakce se provede případně v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan popřípadě za přítomnosti anorganické nebo organické baze a případně za přítomnosti dehydratačního prostředku vhodně při teplotách mezi -50 a 150°C, výhodně při teplotách mezi -20 a 80°C.

Se sloučenou obecného vzorce III, kde Z_1 znamená odštěpitelnou skupinu, se provede reakce případně v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, benzol, toluol, chlorbenzol, tetrahydrofuran, benzol/tetrahydrofuran nebo dioxan vhodně za přítomnosti terciární organické baze jako je triethylamin, pyridin nebo 2-bimethylaminopyridin, za přítomnosti N-ethyl-diisopropylaminu (Hünigova baze), přičemž mohou tyto organické baze také současně sloužit jako rozpouštědla, nebo za přítomnosti jedné anorganické baze jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný nebo

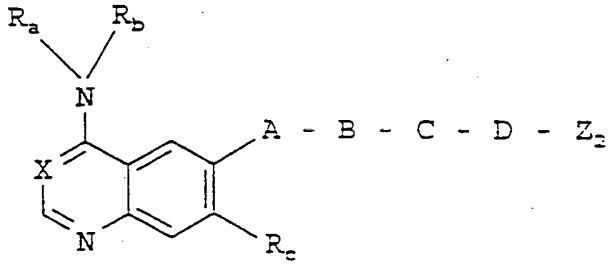
13.12.01

hydroxid sodný vhodně při teplotách mezi -50 a 150°C, výhodně při teplotách mezi -20 a 80°C.

Se sloučeninou obecného vzorce III, kde Z_1 znamená skupinu hydroxy, se provede reakce výhodně za přítomnosti dehydratačního prostředku, např. za přítomnosti isobutylesteru kyseliny chloromravenčí, thionylchloridu, trimethylchlorsilanu, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, hexamethyldisilazanu, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu(N-hydroxysukcin-imidu nebo 1-hydroxybenztriazolu a případně navíc za přítomnosti 4-dimethylamino-pyridinu, N,N´-karbonyldiimidazolu nebo trifenylfosfinu/ chloridu uhličitého vhodně v rozpouštědle jako je methylenchlorid, tetrahydrofuran, dioxan, toluol, chlorbenzen, dimethylsulfoxid, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykoldiethylether nebo sulfolan a případně za přítomnosti urychlovače reakce jako je 4-dimethylaminopyridin při teplotách mezi -50 a 150°C, výhodně však při teplotách mezi -20 a 80°C.

b) Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde je zbytek E vázán na zbytek D atomem dusíku.

Reakce sloučeniny obecného vzorce (IV),



, (IV)

kde

R_a až R_c, A až D a X jsou definované výše uvedeným způsobem a

13.12.01

Z_2 znamená odštěpitelnou skupinu jako je atom halogenu, skupina hydroxy nebo sulfonyl substituovanou atomem chloru nebo bromu, skupina methansulfonyloxy nebo p-toluensulfonyloxy,

se sloučeninou obecného vzorce (V),

H - E´ (V)

kde

E´ znamená jeden z výše zbytků uvedených pro E, který je vázán na zbytek D atomem dusíku.

Reakce se podle potřeby provede v rozpouštědle jako je isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxan, toluol, chlorbenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, methylenchlorid, ethylenglykolmonomethylether, ethylenglykoldiethylether nebo sulfolan případně za přítomnosti anorganické nebo terciární organické baze, např. uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného, terciární organické baze, např. triethylaminu, nebo za přítomnosti N-ethyldiisopropylaminu (Hünigova baze), přičemž tyto organické baze mohou současně také sloužit jako rozpouštědla, a případně za přítomnosti urychlovače reakce jako je halogenid alkalických kovů při teplotách mezi -20 a 150°C, výhodně však při teplotách mezi -10 a 100°C. Reakce se však také může provést bez rozpouštědla nebo v přebytku používané sloučeniny obecného vzorce V.

Získá-li se sloučenina podle vynálezu obecného vzorce I, která obsahuje skupinu amino, alkylamino nebo imino, může se tato sloučenina převést acylací nebo sulfonylací na odpovídající acylovou nebo sulfonylovou sloučeninu obecného vzorce I, nebo

13.12.01

sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu amino, alkylamino nebo imino, může se tato sloučenina převést alkylací nebo reduktivní alkylací na odpovídající alkylovou sloučeninu obecného vzorce I, nebo

sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu karboxy nebo hydroxyfosforyl, může se tato sloučenina převést esterifikací na odpovídající ester obecného vzorce I, nebo

sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu karboxy nebo esterovou skupinu, může se tato sloučenina reakcí s aminem převést na odpovídající amid obecného vzorce I.

Dodatečná esterifikace se případně provede v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan nebo zvláště výhodně v odpovídajícím alkoholu případně za přítomnosti kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo za přítomnosti dehydratačního činidla, např. za přítomnosti isobutylesteru kyseliny chlormravenčí, thionylchloridu, trimethylchlorsilanu, kyseliny sírové, kyseliny methansulfonové, kyseliny toluensulfonové, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu/N-hydroxysukcinimidu nebo 1-hydroxy-benztriazolu a případně navíc za přítomnosti 4-diethylaminopyridinu, N,N´-karbonyldiimidazolu nebo trifenyl-fosfinu/tetrachlormethanu, vhodně při teplotách mezi 0 a 150°C, výhodně při teplotách mezi 0 a 80°C.

Dodatečný vznik esteru se může také probíhat tak, že se provede reakce sloučeniny, která obsahuje skupinu karboxy nebo hydroxyfosforyl, s odpovídajícím alkylhalogenidem.

Dodatečná acylace nebo sulfonylace se případně provede v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid,

13.12.01

benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan s odpovídajícím acylovým nebo sulfonylovým derivátem případně za přítomnosti terciární organické baze nebo za přítomnosti anorganické baze nebo za přítomnosti dehydratačního činidla, např. za přítomnosti isobutylesteru kyseliny chloromravenčí, thionylchloridu, trimethylchlorsilanu, kyseliny sírové, kyseliny methansulfonové, kyseliny toluensulfonové, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu/N-hydroxysukcinimidu nebo 1-hydroxybenztriazolu a případně navíc za přítomnosti 4-dimethylamino-pyridinu, N,N´-karbonyldiimidazolu nebo trifenylfosfinu/tetrachlormethanu, vhodně při teplotách mezi 0 a 150°C, výhodně při teplotách mezi 0 a 80°C.

Dodatečná alkylace se případně provede v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan alkylačním prostředkem jako je odpovídající halogenid nebo ester kyseliny sulfonové, např. methyljodidem, ethylbromidem, dimethylsulfátem nebo benzylchloridem, případně za přítomnosti terciární organické baze nebo za přítomnosti anorganické baze vhodně při teplotách mezi 0 a 150°C, výhodně při teplotách mezi 0 a 100°C.

Dodatečná reduktivní alkylace se provede odpovídající karbonylovou sloučeninou jako je formaldehyd, acetaldehyd, propionaldehyd, aceton nebo butyraldehyd za přítomnosti komplexního hydridu kovu jako je borhydrid sodný, borhydrid lithný, triacetoxyborhydrid sodný nebo kyanoborhydrid sodný vhodně při hodnotě pH 6 - 7 a při pokojové teplotě nebo za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, např. vodíkem za přítomnosti paládia/aktivní uhlí, při tlaku vodíku 1 až 5 bar (1 bar = 0,1 MPa). Methylace se může provést také za přítomnosti kyseliny mravenčí jako redukčního činidla při zvýšených teplotách, např. při teplotách mezi 60 a 120°C.

13.12.01

Dodatečný vznik amidu se provede reakcí odpovídajícího reaktivního derivátu karboxylové kyseliny s odpovídajícím aminem případně v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako je methylenchlorid, dimethylformamid, benzen, toluen, chlorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran nebo dioxan, přičemž může používaný amin současně sloužit jako rozpouštědlo, případně za přítomnosti terciární organické baze nebo za přítomnosti anorganické baze nebo s odpovídající karboxylovou kyselinou za přítomnosti dehydratačního prostředku, např. za přítomnosti isobutylesteru kyseliny chlormravenčí, thionylchloridu, trimethylchlorsilanu, chloridu fosforitého, oxidu fosforečného, N,N´-dicyklohexylkarbodiimidu, N,N-dicyklohexylkarbodiimidu/N-hydroxy-sukcinimidu nebo 1-hydroxy-benztriazolu a případně navíc za přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, N,N´-karbonyldiimidazolu nebo trifenylfosfinu/tetrachlormethanu, vhodně při teplotách mezi 0 a 150°C, výhodně při teplotách mezi 0 a 80°C.

U výše popsaných reakcí mohou být reaktivní skupiny jako je skupina hydroxy, karboxy, fosfono, O-alkyl-fosfono, amino, alkylamino nebo imino případně během reakce chráněny obvyklými ochrannými skupinami, které se po reakci opět odštěpí.

Například jako ochranná skupina pro skupinu hydroxy přichází v úvahu skupina trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, methyl, ethyl, terc.-butyl, trityl, benzyl nebo tetrahydropyranyl,

jako ochranná skupina pro skupinu karboxy přichází v úvahu skupina trimethylsilyl, methyl, ethyl, terc.-butyl, benzyl nebo tetrahydropyranyl,

jako ochranná skupina pro skupinu fosfono přichází v úvahu skupina alkyl jako skupina methyl, ethyl, isopropyl nebo n-butyl, skupina fenyl nebo benzyl

13.12.01

a jako ochranná skupina pro skupinu amino, alkylamino nebo imino přichází v úvahu skupina formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxykarbonyl, terc.-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, benzyl, methoxybenzyl nebo 2,4-dimethoxybenzyl a pro skupinu amino navíc skupina ftalyl.

Případně následné odštěpení použité ochranné skupiny probíhá například hydrolyticky ve vodném rozpouštědle, např. ve vodě, isopropanol/voda, kyselině octová/voda, tetrahydrofuran/voda nebo dioxan/voda, za přítomnosti kyseliny jako je kyselina trifluoroctová, kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová nebo za přítomnosti baze alkalických kovů jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo aproticky, např. za přítomnosti jodtrimethylsilanu, při teplotách mezi 0 a 120°C, výhodně při teplotách mezi 10 a 100°C.

Odštěpení zbytku benzyl, methoxybenzyl nebo benzyloxy však probíhá například hydrogenolyticky, např. vodíkem za přítomnosti katalyzátoru jako je paládium/aktivní uhlí ve vhodném rozpouštědle jako je methanol, ethanol, ethylester kyseliny octové nebo ledové kyseliny octové případně za přídavku kyseliny jako je kyselina chlorovodíková při teplotách mezi 0 a 100°C, výhodně však při pokojových teplotách mezi 20 a 60°C, a při tlaku vodíku 1 až 7 bar (1 bar = 0,1 MPa), výhodně však 3 až 5 bar. Odštěpení zbytku 2,4-dimethoxybenzyl však probíhá výhodně v kyselině trifluoroctové za přítomnosti anisolu.

Odštěpení zbytku terc.-butyl nebo terc.-butyloxykarbonyl probíhá výhodně působením kyseliny jako je kyselina trifluoroctová nebo kyselina chlorovodíková nebo působením jodtrimethylsilanu případně za použití rozpouštědla jako je methylenchlorid, dioxan, methanol nebo diethylether.

Odštěpení zbytku trifluoracetyl probíhá výhodně působením kyselinou jako je kyselina chlorovodíková případně za přítomnosti rozpouštědla jako je kyselina octová při teplotách mezi 50 a 120°C nebo působením hydroxidu sodného

13.12.01

případně za přítomnosti rozpouštědle jako je terahydrofuran při teplotách mezi 0 a 50°C.

Odštěpení zbytku ftalyl probíhá výhodně za přítomnosti hydrazinu nebo primárního aminu jako je methylamin, ethylamin nebo n-butylamin v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, toluen/voda nebo dioxan při teplotách mezi 20 a 50°C.

Štěpení jen jednoho zbytku alkyl skupiny O,O´-dialkylfosfono probíhá například jodidem sodným v rozpouštědle jako je aceton, ethyl-methylketon, acetonitril nebo dimethylformamid při teplotách mezi 40 a 150°C, výhodně však při teplotách mezi 60 a 100°C.

Odštěpení obou zbytků alkyl skupiny O,O´-dialkylfosfono probíhá například jodtrimethylsilanem, bromtrimethylsilanem nebo chlortrimethylsilan/jodidem sodným v rozpouštědle jako je methylchlorid, chloroform nabo acetonitril při teplotách mezi 0°C a teplotou varu reakční směsi, výhodně však při teplotách mezi 20 a 60°C.

Dále se mohou získané sloučeniny obecného vzorce I, jak již bylo uvedeno výše, rozdělit na své enantiomery a/nebo diastereomery. Tak se mohou například směsi cis/trans rozdělit na své cis a trans isomery a sloučeniny alespoň s jedním opticky aktivním atomem uhlíku na své enantiomery.

Tak se například mohou získané směsi cis/trans rozdělit chromatograficky na své cis a trans izomery, získané sloučeniny obecného vzorce I, které se vyskytují v racemátech, se mohou známými způsoby (viz Allinger N.L. a Eliel E.L. v „Topics in Stereochemistry“, Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) rozdělit na své optické antipody a sloučeniny obecného vzorce I alespoň s 2 asymetrickými atomy uhlíku se mohou na základě svých fyzikálně-chemických rozdílů známými způsoby, např. chromatograficky a/nebo frakční krystalizací,

13.12.01

rozdělit na své diastereomery, které se mohou výše uvedeným způsobem následně dělit na enantiomery, pokud vznikají v racemické formě.

Dělení enantiomerů probíhá výhodně kolonovým dělením na chirálních fázích nebo rekrystalizací z opticky aktivního rozpouštědla nebo reakcí s opticky aktivní látkou tvořící s racemickou sloučeninou soli nebo deriváty jako např. estery nebo amidy, zejména kyseliny a její aktivované deriváty nebo alkoholy, dělení diastereomerní směsi solí nebo derivátu získaných tímto způsobem, např. na základě rozdílné rozpustnosti, přičemž se z čistých diastereomerních solí nebo derivátů mohou působením vhodného prostředku uvolňovat volné antipody. Zvláště obvyklé opticky aktivní kyseliny jsou např. formy D a L kyseliny vinné nebo kyseliny dibenzoylvinné, di-o-tolylvinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonové, glutaminové, asparaginové nebo chinové. Jako opticky aktivní alkohol přichází v úvahu například (+) - nebo (-) - mentol a jako opticky aktivní acylový zbytek v amidech například (+) - nebo (-) - mentyloxykarbonyl.

Dále se mohou získané sloučeniny vzorce I převést na své soli, zejména pro farmaceutické použití na své fyziologicky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Jako kyseliny zde přicházejí v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina vinná nebo kyselina maleinová.

Kromě toho se mohou takto získané nové sloučeniny vzorce I, pokud tyto sloučeniny obsahují skupinu karboxy, hydroxyfosforyl, sulfo nebo 5-tetrazolyl, podle potřeby následně převést na své soli s anorganickými nebo organickými bazemi, zejména pro farmaceutické použití na své fyziologicky přijatelné soli. Jako baze zde například přicházejí v úvahu hydroxid sodný, hydroxid draselný, arginin, cyklohexylamin, ethanolamin, diethanolamin a triethanolamin.

13.12.01

Sloučeniny obecného vzorce II až V používané jako výchozí látky jsou částečně známé z literatury nebo se získájí způsoby, které jsou známé z literatury (viz příklady I až VII).

Výchozí sloučenina obecného vzorce II se například získá reakcí 7-fluor-6-nitrosloučeniny substituované v poloze 4 s odpovídajícím alkoholátem a následnou redukcí takto získané nitrosloučeniny nebo

výchozí sloučenina obecného vzorce IV se získá reakcí 7-fluor-6-nitrosloučeniny substituované v poloze 4 s odpovídajícím alkoholátem, následnou redukcí takto získané nitrosloučeniny a následně acylací s odpovídající sloučeninou.

Jak již bylo výše uvedeno, mají sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli hodnotné farmakologické vlastnosti, zejména inhibiční účinek na přenos signálu zprostředkovaný receptorem epidermálního růstového faktoru (Epidermal Growth Factor-Receptor (EGF-R)), přičemž tyto sloučeniny samotné mohou například působit inhibičním účinkem ligandové vazby, receptorové dimerizace nebo tyrosinkinázy. Kromě toho je možné, že se blokuje přenos signálu na další níže položené složky.

Biologické vlastnosti nových sloučenin byly zjištěny následovně:

Inhibice přenosu signálu zprostředkovaného EGF-R se může například prokázat buňkami, které exprimují lidský EGF-R a jejichž přežití a proliferace závisí na stimulaci pomocí EGF popř. TGA-alfa. Zde byl použita buněčná linie myšího původu závislá na interleukin-3 (IL-3), která která byla geneticky pozměněna tak, že exprimuje funkční lidský receptor EGF-R. Proliferace těchto buněk označených F/L-HERc se proto může stimulovat buď myší IL-3 nebo pomocí EGF (viz Rüden, T. et al. v EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) a Pierce, J.H. et al. v Science 239, 628-631 (1988)).

13.12.01

Jako výchozí materiál pro buňky F/L-HERc sloužila buněčná linie FDC-P_1, jejíž výroba byla posána Dexterem, T.M. et al. v J.Exp.Med. 152, 1036-1047 (1980). Alternativně se také mohou použít jiné buňky závislé na růstovém faktoru (viz například Pierce, J.H. et al. v Sience 239, 628-631 (1988), Shibuya, H et al. v Cell 70, 57-67 (1992) a Alexander, W.S. et.al. v EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Pro expresi lidské EGF-R cDNA (viz Ullrich, A. et al. v nature 309, 418-425 (1984)) byly použity rekombinantní retroviry, které byly popsány v Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) s tím rozdílem, že pro expresi EGF-R cDNA byl použit retrovirální vektor LXSN (viz Miller, A.D. et al. v BioTechniques 7, 980-990 (1989)) a jako obalové buňky sloužily linie GP+E86 (viz Markowitz, D. et al. v J.Virol. 62, 1120 -1124 (1988)).

Test byl proveden následovně:

Buňky F/L-HERc byly v prostředí RPMI/1640 (BioWhittaker) doplněny 10% fetálním hovězím sérem (FCS, Boehringer mannheim), 2 mM glutaminu (BioWhittaker), standardním antibiotikem a 20 ng/ml lidského EGF (Promega) a kultivovány při teplotě 37°C a 5% CO_2. Pro zjištění inhibičního účinku sloučenin podle vynálezu bylo kultivováno 1,5 x 10^4 buněk na jamku v trojím uspřádání (triplikát) v destičkách s 96 jamkami ve výše uvedém prostředí (200 µl), přičemž byla proliferace buněk stimulována buď EGF (20 ng/ml) nebo myším IL-3. Jako zdroj pro IL-3 sloužil nadbytek kultury buněčné linie X63/0 mIL-3 (viz Karasuyma, H. et al. in Eur.J.immunol. 18, 97-104 (1988)). Sloučeniny podle vynálezu byly rozpuštěny ve 100% dimethylsulfoxidu (DMSO) a přidány v různých zředěních ke kulturám, přičemž maximální koncentrace DMSO činila 1%. Kultury se inkubovaly 48 hodin při teplotě 37°C.

Pro stanovení inhibičního účinku sloučenin podle vynálezu byl měřen relativní počet buněk testem cell titer 96^{TM} aqueous non-radioactive cell proliferation assay (Promega) v jednotkách O.D. Relativní počet buněk byl přepočten na

13.12.01

procenta kontroly (buňky F/LHERc bez inhibitoru) a byla odvozena koncentrace účinné látky, která inhibuje proliferaci buněk na 50% (IC_{50}). Tím byly získány následující výsledky:

Sloučenina (č.příkladu)	Inhibice proliferace závislé na EGF IC50 [nM]
1	< 0,35
2 (3)	0,35
1 (7)	< 0,5
3	5
3 (1)	0,2

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I tak inhibují přenos signálu tyrokinázami, jak bylo ukázáno na příkladu lidského receptoru EGF, a jsou proto požitelné pro léčbu patofyziologických procesů, které jsou vyvolány hyperfunkcí tyrozinkináz. Jsou to např. benigní nebo maligní tumory, zejména tumory epiteliálního a neuroepiteliálního původu, metastázování a abnormální proliferace vaskulárních endotelových buněk (neoangiogenese).

Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné pro prevenci a léčbu onemocnění dýchacích cest a plic, která jsou provázena zvětšenou nebo změněnou produkcí hlenu, která je vyvolaná stimulací tyrosinkináz, jako např. při zánětlivých onemocnění dýchacích cest, jako je chronická bronchitida, chronická obstruktivní bronchitida, astma nebo sinusitida, cystická fibróza, nedostatek α^1-antitrypsinu, nebo při kašli, plicním emfyzému, plicní fibróze a hyperreaktivních dýchacích cestách.

Sloučeniny jsou také vhodné pro léčbu onemocnění trávicího traktu a žlučových cest a žlučníku, které jsou spojeny s poruchou aktivity tyrosinkinázy, které například vznikají při chronických zánětlivých změnách,

13.12.01

jako je cholecystitida, Crohnova nemoc, Colitis ulcerosa, vředy v trávicím traktu, nebo které se vyskytují při onemocněních trávicího traktu spojených se zvětšenou sekrecí, jako je Menetrierova nemoc, secernujícíí adenomy a syndromy ztráty proteinu.

Kromě toho se mohou sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli použít pro léčbu jiných onemocnění, která jsou způsobena aberantní (odchylnou) funkcí tyrosinkináz, jako je např. epidermální hyperproliferace (lupénka), zánětlivé procesy, onemocnění imunitního systému, hyperproliferace hematopoetických buněk atd.

Na základě svých biologických vlastností se mohou sloučeniny podle vynálezu používat samotné nebo v kombinaci s jinými farmakologicky účinnými sloučeninami, například v tumorové terapii v monoterapii nebo v kombinaci s jinými anti-tumorovými terapeutiky, například v kombinaci s inhibitory topoizomerázy (např. etopozidy), inhibitory mitózy (např. vinblastin), se sloučeninami reagujícími s nukleovými kyselinami (např. cis-platina, cyklofosfamid. adriamycin), hormonálními protilátkami (např. tamoxifen), inhibitory metabolických procesů (např. 5-FU atd.), cytokiny (např. interferony), protilátkami atd. Tyto sloučeniny se mohou použít pro léčení onemocnění dýchacích cest buď samotné nebo v kombinaci s jinými terapeutiky dýchacích cest, jako jsou např. sekretolyticky, broncholyticky působící látky a/nebo látky potlačující zánět. Tyto látky se mohou rovněž podávat při léčbě onemocnění v oblasti trávicího traktu buď samotné nebo v kombinaci s láktami ovlivňujícími sekreci nebo motilitu. Tyto kombinace se mohou podávat buď současně nebo následně.

Použití těchto sloučenin buď samotných nebo v kombinaci s jinými účinnými látkami může probíhat intravenózně, subkutáně, intramuskulárně, intraperitoneálně, intranasálně, inhalací nebo transdermálně nebo orálně, přičemž jsou pro inhalaci vhodné zejména aerosolové formulace.

13.12.01

Při farmaceutické aplikaci se sloučeniny podle vynálezu zpravidla používají u teplokrevných obratlovců, zejména u lidí, v dávkách 0,01 -100 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodně 0,1 -15 mg/kg. Pro podávání se tyto sloučeniny zapracují do jednoho nebo více obvyklých inertních nosičů a/nebo ředidel, jako je např. kukuřičný škrob, mléčný cukr, surový cukr, mikrokrystalická celulóza, stearan hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, kyselina citronová, kyselina vinná, voda, voda/ethanol, voda/glycerol, voda/sorbit, voda/polyethylenglykol, propylenglykol, stearylalkohol, karboxymethylcelulóza nebo látky s obsahem tuku jako tvrdý tuk nebo jejich vhodné směsi v obvyklých galenických prostředcích jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášek, suspenze, roztoky, spreje nebo čípky.

Následující příklady mají předkládaný vynález blíže objasnit aniž by jej omezovaly.

13.12.01

Příklady provedení vynálezu

Výroba výchozích sloučenin:

Příklad I

6-Amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

1,00 g 4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-nitro-chinazolinu se rozpustí v 16 ml vody, 35 ml ethanolu a 1,3 ml ledové kyselině octové a zahřeje k varu. Potom se za míchání přidá 540 mg práškového železa. Reakční směs se ještě ca. 35 minut zahřívá pod zpětným tokem. Pro zpracování se ochlazená reakční směs zředí 15 ml ethanolu, alkalicky upraví 15 N hydroxidem sodným, smíchá s 20 g extrelutu a ca. 20 minut míchá. Vzniklá sraženina se odsaje a následně promyje 200 ml teplého ethanolu. Filtrát se zkoncentruje, přidá se ca. 30 ml vody a extrahuje se 3x po 70 ml methylenchloridu/methanolu (9:1). Spojené extrakty se suší nad síranem sodným a zahustí, přičemž zůstane béžově zbarvená pevná látka.

Výtěžek: 716 mg (76% teoretického výtěžku)

Teplota tání: 191-198°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 470, 472 $[M+H]^+$

Analogicky k příkladu I se mohou získat následující sloučeniny:

(1) 6-Amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)ethoxy]-chinazolin

Teplota tání: 197°C

13.12.01

Hmotnostní spektrum (ESI$^+$): m/z = 456, 458 $[M+H]^+$

(2) 6-Amino-4-[(3-bromofenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)methoxy]-chinazolin

Teplota tání: 207-208°C

Hmotnostní spektrum (ESI$^+$): m/z = 442, 444 $[M+H]^+$

(3) 6-Amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-chinazolin

Teplota tání: 170°C

Hmotnostní spektrum (ESI$^+$): m/z = 428, 430 $[M+H]^+$

(4) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 209°C

Hodnota R_f: 0,68 (silikagel, ethylacetát)

(5) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,32 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát = 3:4)

Hmotnostní spektrum (ESI$^+$): m/z = 359, 361 $[M+H]^+$

(6) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,33 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát = 1:1)

Hmotnostní spektrum (ESI$^+$): m/z = 373, 375 $[M+H]^+$

(7) 6-Amino-4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-cyklobutyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,28 (silikagel, ethylacetát)

13.12.01

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 335 $[M+H]^+$

(8) 6-Amino-4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,54 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 335 $[M+H]^+$

(9) 6-Amino-4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,20 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 349 $[M+H]^+$

(10) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,12 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 444, 446 $[M+H]^+$

(11) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)-methoxy]-chinazolin

Teplota tání: 162-164°C

Hodnota R_f: 0,55 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 387, 389 $[M-H]^-$

(12) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)-oxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,27 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 373, 375 $[M-H]^-$

13.12.01

(13) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[(tetrahedropyran-4-yl)oxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,41 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 387, 389 $[M-H]^-$

(14) 6-Amino-4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(azetidin-1-yl)-ethoxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,37 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 364 $[M+H]^+$

(15) 6-Amino-4-[(R)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(4-methylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethoxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,10 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok aminiaku = 90:10:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 421 $[M+H]^+$

(16) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(4-methylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)-propyloxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,09 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 459, 461 $[M+H]^+$

(17) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(azetidin-1-yl)-propyloxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,11 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 402, 404 $[M+H]^+$

Příklad II

4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-nitro-chinazolin

K roztoku z 1,45 g 3-(1-methyl-piperidin-4-yl)-propan-1-olu ve 40 ml tetrahydrofuranu se přidá 360 mg hydridu sodného. Vzniklá bílá suspenze se míchá 15 minut při teplotě 65°C, ochladí a přidá se 1,45 g 4-[(3-bromfenyl)-amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolinu, přičemž se směs rázem zbarví tmavě červeně. Reakční směs se nejprve ještě 10 minut míchá při pokojové teplotě, následně se zahřeje a míchá 45 minut při teplotě 65°C. Protože reakce ještě není dokončená, přidá se ještě jednou 150 mg hydridu sodného a míchá dalších 45 minut při teplotě 65°C. Na rotačním odpařováku se oddestiluje rozpouštědlo a hnědý zbytek se smíchá s 50 ml ledové vody. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí vodou, suší nad síranem sodným a zkoncentrují. Surový produkt se čistí chromatograficky na silikagelové koloně roztokem methylmethylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodným amoniak (90:10:0,05).

Výtěžek: 1,30 g (65% teoretického výtěžku)

Hodnota R_f: 0,28 (silikagel, roztok-methylenchlorid/methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 500, 502 $[M+H]^+$

Analogicky k příkladu II se získají následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Teplota tání: 152°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 486, 488 $[M+H]^+$

13.12.01

(2) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-nitro-chinazolin

Teplota tání: 205-207°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 472, 474 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin

Teplota tání: 219°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 458, 460 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Teplota tání: 211-213°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 389, 391 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklobutyloxy-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu v terc.-butylátem draselným jako baze)

Teplota tání: 235°C

Hodnota R_f: 0,65 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát = 3:4)

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopentyloxy-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Teplota tání: 230°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 403, 405 $[M+H]^+$

13.12.01

(7) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-cyklobutyloxy-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Teplota tání: 108-110°C

Hodnota R_f: 0,54 (silikagel, ethylacetát)

(8) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-6-nitro-chinazoli (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Teplota tání: 155°C

Hodnota R_f: 0,24 (silikagel, cklohexan/ethylacetát = 1:1)

(9) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-cyklopentyloxy-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethyfomamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Hodnota R_f: 0,24 (silikagel, petrolether/ethylacetát=1:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 379 $[M+H]^+$

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-nitro-7-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,30 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostníspektrum (ESI^+): m/z = 474, 476 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Hodnota R_f: 0,47 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 417, 419 $[M-H]^-$

13.12.01

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Hodnota R_f: 0,45 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 403, 405 $[M-H]^-$

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Hodnota R_f: 0,41 (silikagel, ethylacetát)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 417, 419 $[M-H]^-$

(14) 4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-athoxy]-6-nitro-chinazolin

Hodnota R_f: 0,12 (silikagel, cyklohexan/ethylacetát = 1:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 439 $[M+H]^+$

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{[(terc.-butyl-dimethylailyl)oxy]-propyloxy}-6-nitro-chinazolin (provedení v dimethylformamidu s terc.-butylátem draselným jako baze)

Hodnota R_f: 0,87 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 507, 509 $[M+H]^+$

Příklad III

4-[(R)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-6-nitro-7-fluor-chinazolin

13.12.01

Ke 108,8 g 4 chlor-6-nitro-7-fluor-chinazolinu v 800 ml methylenchloridu se za chladu po kapkách přidává roztok 74 ml (*R*)-1-fenyl-ethylaminu ve 100 ml dioxanu. Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě a potom se vytřepe vodou, organická fáze se suší a zkoncentruje. Zbytek se čistí chromatograficky na silikagelové koloně (petrolether/ethylacetát = 1:1).

Výtěžek: 52,9 g (35% teoretického výtěžku)

Teplota tání: 203°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 313 $[M+H]^+$

Příklad IV

4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(acetidin-1-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

K 600 mg 4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-[2-methylsulfonyloxy-ethoxy]-6-nitro-chinazolinu a 0,34 ml acetidinu v 5,0 ml acetonitrilu se přidá 221 mg vysušeného uhličitanu draselného a 50 mg jodidu sodného. Reakční směs se za stálého míchání zahřeje na 70°C. Po jedné hodině se přidají další 3 ml acetonitrilu a směs se ještě 40 hodin míchá při teplotě 70°C. Následně se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu, zbytek se smíchá s ledovou vodou a vypadlá sraženina se odsaje a suší. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem a extrakt se zahustí. Spojené surové produkty se za účelem čištění rozpustí v ethylacetátu a zamíchají se s malým množstvím silikagelu a 120 mg aktivního uhlí. Suspenze se zfiltruje a filtrát se zahustí, přičemž zůstane žádaný produkt jako žlutá pryskyřice.

Výtěžek: 518 mg (95% teoretického výtěžku)

Hodnota R_f: 0,40 (silikagel, roztok - methylenchlorid/methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 394 $[M+H]^+$

Analogicky k příkladu IV se získají následující sloučeniny:

13.12.01

(1) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

Hodnota R_f: 0,30 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum: (ESI^+): m/z = 451 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin

Hodnota R_f: 0,34 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 80:20:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 489, 491 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(azetidin-1-yl)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin

Hodnota R_f: 0,23 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 432, 434 $[M+H]^+$

Příklad V

4-[(R)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(methansulfonyloxy)-ethoxy]-6-nitro-chinazolin

K 8,08 g 4-[(R)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-(2-hydroxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolinu a 4,53 ml ethyldiisopropylaminu v 90 ml methylenchloridu se za chlazení ledovou lázní přidává po kapkách roztok z 1,79 ml chloridu kyseliny methansulfonové v 10 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá při pokojové teplotě asi jednu hodinu, přičemž se dále celkem přidá 0,4 ml chloridu kyseliny methansulfonové a 0,5 ml ethyldiisopropylaminu, dokud

13.12.01

reakce zcela neproběhne. Reakční směs se smíchá s ledovou vodou a nasyceným roztokem uhličitanu sodného, oddělí se organické fáze, promyje vodou, suší nad síranem hořečnatým a zkoncentruje. Smícháním s malým množstvím terc.-butylmethylethem tmavý pryskyřičný zbytek vykrystalizuje, odsaje a suší v exsikátoru.

Výtěžek: 9,72 g (99% teoretického výtěžku)

Teplota tání: 128-134°C

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 431 $[M-H]^-$

Analogicky k příkladu V se získá následující sloučenina:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(methansulfonyloxy)-propyloxy]-6-nitro-chinazolin

Hodnota R_f: 0,75 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 471, 473 $[M+H]^+$

Příklad VI

4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-(2-hydroxy-ethoxy)-6-nitro-chinazolin

K 8,05 g 4-[(R)-(1-fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-6-nitro-chinazolinu ve 120 ml methanolu se přidají 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při 50°C. Pro zpracování se reakční roztok neutralizuje nasyceným roztokem uhličitanu sodného a zkoncentruje. Pevný zahuštěný zbytek (po odpaření) se pohltí v ethylacetátu. Roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad síranem hořečnatým a zahustí. Nažloutlý zbytek se rozmíchá s 20 ml terc.-butylmethyletheru, odsaje a suší v eksikátoru.

Výtěžek: 4,53 g (91% teoretického výtěžku)

13.12.01

Teplota tání: 192-194°C

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 353 $[M-H]^-$

Příklad VII

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-(3-hydroxy-propyloxy)-6-nitro-chinazolin

Vyroben z 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-{[(terc.-butyldimethylsilyl)oxy]-propyloxy}-6-nitro-chinazolinu odštěpením ochranné skupiny silyl fluoridem tetrabutyl-amonným v tetrahydrofuranu.

Výtěžek: 94% teoretického výtěžku

Hodnota R_f: 0,61 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 391, 393 $[M-H]^-$

Výroba konečných produktů:

Příklad 1

4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinyl-karbonyl)amino]-chinazolin

K roztoku o 300 mg 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolinu v 7 ml dichlormethanu se přidá 0,28 ml triethyl-aminu. Reakční směs se ochladí v chladící lázni led/chlorid sodný přibližně na -10°C. Následně se během 10 minut po kapkách přidává roztok o 59 µl chloridu kyseliny akrylové v 1 ml tetrahydrofuranu. Chladící lázeň se odstraní a směs se ještě 15 minut míchá při pokojové teplotě. Pro zpracování se na reakční směs nalije 20 ml ledové vody a přidá se 2-3 ml 2N hydroxidu sodného, přičemž vypadne světlá sraženina. Sraženina se odsaje, následně promyje studenou vodou a rozpustí v dichlormethanu. Roztok se suší nad

13.12.01

síranem sodným a zahustí. Pryskyřičný surový produkt se čistí chromatograficky na silikagelové koloně roztokem methylenchlorid/ methanol/koncentrovaný amoniak (90:10:0,5).

Výtěžek: 118 mg (35% teoretického výtěžku)

Hodnota R_f: 0,35 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

Analogicky k příkladu 1 se získají následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinyl-karbonyl)amino]-chinazolin

Teplota tání: 129°C

Hmotnostní spektum (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(vinyl-karbonyl)amino]-chinazolin

Teplota tání: 174°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 496, 498 $[M+H]^+$

(3) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-[(vinyl-karbonyl)amino]-chinazolin

Teplota tání: 166°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 482, 484 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)oxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

13.12.01

Hodnota R_f: 0,67 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak 40:10:0,5)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 496, 498 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)-methoxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,45 (oxid hlinitý, aktivita III; ethylacetát/ methanol = 4:1)

Hmotnostní spektrum (EI): m/z = 509, 511 $[M]^+$

(6) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-ethoxylarbonyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,28 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 596, 598 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,33 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 498, 500 $[M+H]^+$

(8) 4-[(R)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(acetidin-1-yl)-ethoxy]-6-[(vinyl-karbonyl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,60 (silikagel, roztok - methylenchlorid/ methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 416 $[M-H]^-$

13.12.01

(9) 4-[(R)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-7-[2-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-ethoxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,37 (silikagel, roztok - methylenchlorid/methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 473 $[M-H]^-$

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-propyloxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,29 (silikagel, methylenchlorid/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 513, 515 $[M+H]^+$

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(acetidin-1-yl)-propyloxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,39 (silikagel, roztok - methylenchlorid/methanol/konc. vodný amoniak = 90:10:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 454, 456 $[M-H]^-$

Příklad 2

4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-chinazolin

K 31 mg kyseliny sorbové v 1 ml tetrahydrofuranu se za chlazení ledovou lázní přidá 40 µl isobutylchloromravenčanu a následně 45 µl N-methylmorfolinu. Bílá suspenze se míchá jednu minutu, potom se přidá roztok 100 mg 6-amino-4-[(3-bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolinu v 1,5 ml pyridinu. Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se míchá přes noc. Pro zpracování se reakční směs nalije na 20 ml ledové vody, míchá 30 minut a upraví několika kapkami 2N hydroxidu sodného na

13.12.01

hodnotu pH 9 -10. Vodná fáze se extrahuje methylenchloridem, spojené organické fáze se suší nad síranem sodným a zkoncentrují. Pryskyřičný surový produkt se čistí chromatograficky na koloně oxidu hlinitého (aktivita III) methylenchloridem/methanolem (99,5:0,5).

Hodnota R_f: 0,29 (oxid hlinitý, aktivita III; methylenchlorid/ methanol = 98:2)

Hmotnostní spektrum (EI): m/z = 563, 565 $[M]^+$

Analogicky k příkladu 2 se získají následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,26 (oxid hlinitý, aktivita III; methylenchlorid/ methanol = 98:2)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 538, 540 $[M+H]^+$

(2) 4-[(3-Bromfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(3-fenyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,26 (oxid hlinitý, aktivita III; methylenchlorid/ methanol = 98:2)

Hmotnostní spektrum (EI): m/z = 599, 601 $[M]^+$

(3) 4-[(3-Bromofenyl)amino]-7-[(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(1-oxo-2-butin-1-yl)amino]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,40 (oxid hlinitý, aktivita III; methylenchlorid/ methanol = 98:2)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 536, 538 $[M+H]^+$

13.12.01

Příklad 3

4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

K roztoku 640 mg kyseliny 4-brom-2-butenové v 10 ml methylenchloridu se při pokojové teplotě přidá 0,67 ml oxalylchloridu a jedna kapka dimethylformamidu. Reakční směs se ještě ca. půl hodiny míchá při pokojové teplotě, až se ukončí vývoj plynu. Ze vzniklého chloridu kyseliny se dále na rotačním odpařováku ve vakuu odstraní rozpouštědlo. Následně se surový produkt rozpustí v 10 ml methylenchloridu a za chlazení ledovou lázní se přidává po kapkách ke směsi 1,00 g 6-amino-4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-cyklopropylmethoxy-chinazolinu a 1,60 ml baze podle Hüniga v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá v ledové lázni a další 2 hodiny při pokojové teplotě. Potom se přidá 2,90 ml diethylaminu a směs se míchá 2,5 dny při pokojové teplotě. Pro zpracování se reakční směs filtruje a filtrát se zkoncentruje. Zbytek v baňce se čistí chromatograficky na silikagelové koloně ethylacetátem/methanolem (19:1).

Výtěžek: 550 mg (40% teoretického výtěžku)

Teplota tání: 114°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 498, 500 $[M+H]^+$

Analogicky k příkladu 3 se získají následující sloučeniny:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,53 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 510, 512 $[M-H]^-$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

13.12.01

Hodnota R_f: 0,44 (silikagel, ethylacetát/methanol/koncentrovaný vodný roztok amoniaku = 9:1:0,1)

Hmotnostní spektrum (EI): m/z = 538, 540 $[M]^+$

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 160°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 540, 542 $[M+H]^+$

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 137°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 470, 472 $[M+H]^+$

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(1-oxido-thiomorfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 239°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 544, 546 $[M+H]^+$

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,45 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 512, 514 $[M+H]^+$

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Teplota tání: 143°C

13.12.01

Hodnota R_f: 0,45 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

Teplota tání: 111°C

Hodnota R_f: 0,21 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Teplota tání: 105°C

Hodnota R_f: 0,23 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Teplota tání: 105°C

Hodnota R_f: 0,23 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(10) 4-[(*R*)-(1-fenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,33 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 488 $[M+H]^+$

(11) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,37 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 488 $[M+H]^+$

13.12.01

(12) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,35 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 502 $[M+H]^+$

(13) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,26 (silikagel, ethylacetát/methanol = 4:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 474 $[M+H]^+$

(14) 4-[(*R*)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopentyloxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,31 (silikagel, ethylacetát/methanol = 4:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 488 $[M+H]^+$

(15) 4-[(R)-(1-Fenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,15 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 474 $[M+H]^+$

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,28 (silikagel, ethylacetát/methanol/
konc.vodný amoniak = 80:20:2)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 553, 555 $[M+H]^+$

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino-6-){4-[(R)-2-methoxy-methyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin]

13.12.01

Hodnota R_f: 0,33 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 540, 542 $[M+H]^+$

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 120°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 540, 542 $[M+H]^+$

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,51 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 558, 560 $[M+H]^+$

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-)-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,33 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 528, 530 $[M+H]^+$

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,22 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,21 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

13.12.01

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,10 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 496, 498 $[M+H]^+$

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-cyklopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 117°C

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 565, 567 $[M+H]^+$

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 108-110°C

Hodnota R_f: 0,27 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,29 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 538, 540 $[M-H]^-$

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(cis-2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,27 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 536, 538 $[M-H]^-$

13.12.01

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,36 (silikagel, ethylester/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 522, 524 $[M-H]^-$

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,35 (silikagel, ethylacetát/methanol/konc. vodný amoniak = 9:1:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 526, 528 $[M-H]^-$

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-[(*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

Teplota tání: 119°C

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 512, 514 $[M-H]^-$

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-diethylaminomethyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,20 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 593, 595 $[M-H]^-$

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-methyl-N-cyklopropylmethyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,73 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 510, 512 $[M+H]^+$

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

13.12.01

(Použitý N-methyl-N-(2-methoxypropyl)-amin byl získán reakcí chloridu kyseliny 2-methoxy-propionové s methylaminem a následnou redukcí hydridem hlinitolithným.)

Teplota tání: 123-125°C

Hodnota R_f: 0,66 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,66 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 528, 530 $[M+H]^+$

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: 0,20 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 538, 540 $[M-H]^-$

(36) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropyl-methoxy-chinazolin

Hodnota R_f: 0,30 (silikagel, methylenchlorid/methanol/konc. vodný amoniak = 9:1:0,1)

Hmotnostní spektrum (ESI^-): m/z = 524, 526 $[M-H]^-$

(37) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin

Hodnota R_f: 0,47 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 9:1)

Hmotnoastní spektrum (ESI^-): m/z 528, 530 $[M-H]^-$

13.12.01

(38) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

Teplota tání: od 145°C (rozklad)

Hodnota R_f: 0,23 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 15:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 540, 542 $[M+H]^+$

(39) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(Použitý N-methyl-N-(3-tetrahydrofuranyl)-amin byl získán reakcí tetrahydrofuran-3-karboxylové kyseliny s difenylesterazidem kyseliny fosforečné v benzylalkoholu a následnou rekukcí vzniklého 3-(benzyloxy-karbonylamino)-tetrahydrofuranu hydridem hlinitolithným.)

Teplota tání: 157-159°C

Hodnota R_f: 0,23 (silikagel, methylenchlorid/methanol = 15:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 526, 528 $[M+H]^+$

(40) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(Použitý N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amin byl získán reduktivní aminací methoxyacetonu methylaminhydrochloridem a triacetoxyborohydridem sodným za přítomnosti octanu sodného. Reakce byla provedena v tetrahydrofuranu.)

Hodnota R_f: 0,38 (silikagel, ethylacetát/methanol = 9:1)

Hmotnostní spektrum (ESI^+): m/z = 528, 530 $[M+H]^+$

Analogicky k výše uvedeným příkladům a k jiným v literatuře známým způsobům se mohou také získat následující sloučeniny:

13.12.01

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dibutylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chianzolin

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-cyklopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[(4-{4-[(N,N-dimethylamino)karbonyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)-amino]-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-cyklopropyl-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-cyklopropylmethyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-butin-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

13.12.01

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-butin-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-butin-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-butin-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-butin-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-methylsulfonyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-butin-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(3-N,N-dimethylamino-propan-1-yl)amino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({2-[(N,N-diethylamino)methyl]-1-oxo-2-propen-1-yl}amino-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis(2-methoxyethyl)amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutylmethoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopentylmethoxy-chinazolin

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklohexylmethoxy-chinazolin

13.12.01

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-(2-cyklopropyl-ethoxy)-chinazolin

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-(3-cyklopropyl-propyloxy)-chinazolin

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[4-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[4-(morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[4-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(34) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[4-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-[(4-{N-methyl-N-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl]-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyklopropyl-methoxy-chinazolin

(36) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(37) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(38) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(39) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(40) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(41) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(42) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

13.12.01

(43) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(44) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(3-methoxypropyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7cyklopropylmethoxy-chinazolin

(45) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-mino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(46) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(47) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(48) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(49) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(50) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-cyklopropyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(51) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-cyklopropylmethyl-piperazin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(52) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-cyklopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(53) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-cyklopropylmethyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(54) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

(55) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

13.12.01

(56) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(57) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(58) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(59) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2,5-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(60) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(61) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2-methyl-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(62) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(2,6-dimethyl-pyperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(63) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(64) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(65) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[4-(2-methoxyethyl)-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(66) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(3-methyl-morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(67) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(3,5-dimethyl-morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklobutyloxy-chinazolin

(68) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin

13.12.01

(69) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin

(70) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin

(71) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(acetidin-1-yl)propyloxy]-6-[(vinyl-karbonyl)amino]-chinazolin

(72) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(4-methyl-homopiperazin-1-yl)-propyloxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin

Příklad 4

Dražé s obsahem 75 mg účinné látky

Jadno dražé (jádro) obsahuje:

účinnou látku	75,0 mg
fosforečnan vápenatý	93,0 mg
kukuřičný škrob	35,5 mg
polyvinylpyrrolidin	10,0 mg
hydroxypropylmethylcelulóza	15,0 mg
stearan hořečnatý	1,5 mg
	230,0 mg

Výroba:

Účinná látka se smíchá s fosforečnanem vápenatým, kukuřičným škrobem, polyvinylpyrrolidonem, hydroxypropylmethylcelulózou a polovinou udaného množství stearanu hořečnatého. Na tabletovacím stroji se vyrobí výlisky o

průměru ca. 13 mm, které se na vhodném zařízení rozmělní sítem o velikosti ok 1,5 mm a smíchají se zbývajícím množství stearanu hořečnatého. Tento granulát se na tabletovacím stroji lisuje na tablety žádaného tvaru.

Hmotnost (jádra) dražé: 230 mg

Raznice: 9 mm, klenutá

Takto vyrobená (jádra) dražé se potáhnou filmem, který se v podstatě skládá z hydroxypropylmethylcelulózy. Hotová dražé s filmem se leští včelím voskem.

Hmotnost dražé: 245 mg

Příklad 5

Tablety s obsahem 100 mg účinné látky

Složení:

Jadna tableta obsahuje:

účinnou látku	100,0 mg
mléčný cukr	80,0 mg
kukuřičný škrob	34,0 mg
polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
stearan hořečnatý	2,0 mg
	220,0 mg

Způsob výroby:

Účinná látka, mléčný cukr a škrob se smíchají a současně navlhčí vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu. Po prosetí vlhké hmoty (šířka ok 2,0 mm) a sušení v sušárně (Horden) při 50°C se opět sítuje (velikost ok 1,5 mm) a přimíchá se mazadlo. Směs připravená k lisování se zpracuje na tablety.

13.12.01

Hmotnost tablety: 220 mg

Průměr: 10 mm, biplan s obostrannou fasetou a dělicí ryskou na jedné straně.

Příklad 6

Tablety s obsahem 150 mg účinné látky

Složení:

Jedna tableta obsahuje:

účinnou látku	150,0 mg
mléčný cukr, prášek	89,0 mg
kukuřičný škrob	40,0 mg
koloidní kyselina křemičitá	10,0 mg
polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
stearan hořečnatý	1,0 mg
	300,0 mg

Výroba:

Účinná látka smíchaná s mléčným cukrem, kukuřičným škrobem a kyselinou křemičitou se navlhčí 20% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu a proklepe sítem o šířce ok 1,5 mm.

Granulát sušený při teplotě 45°C se ještě jednou protřepe stejným sítem a smíchá s uvedeným množstvím stearanu hořečnatého. Ze směsi se lisují tablety.

Hmotnost tablet: 300 mg

13.12.01

Raznice: 10 mm, plochá

Příklad 7

Kapsle z tvrdé želatiny s obsahem 150 mg účinné látky

Jedna kapsle obsahuje:

účinnou látku		150,0 mg
kukuřičný škrob, sušený	ca.	180,0 mg
mléčný cukr, práškový	ca.	87,0 mg
stearan hořečnatý		3,0 mg
	ca.	420,0 mg

Výroba:

Účinná látka se smíchá s pomocmými látkami, prosije sítem o velikosti ok 0,75 mm a homogenizuje ve vhodném zařízení.

Náplň kapsle: ca. 320 mg

Obal kapsle: kapsle z tvrdé želatiny, velikost 1.

Příklad 8

Čípky s obsahem 150 mg účinné látky

Jeden čípek obsahuje:

účinnou látku	150,0 mg
polyethylenglykol 1500	550,0 mg

13.12.01

polyethylenglykol 6000	460,0 mg
monostearan polyethylensorbitanu	840,0 mg
	2 000,0 mg

Výroba:

Po roztavení čípkové hmoty se v ní účinná látka homogenně rozptýlí a tavenina se nalije do předem vychlazených forem.

Příklad 9

Suspenze s obsahem 50 mg účinné látky

100 ml suspenze obsahuje:

účinnou látku		1,00 g
sodnou sůl karboxymethylcelulózy		0,10 g
methylester kyseliny p-hydroxybenzoové		0,05 g
propylester kyseliny p-hydroxybenzoové		0,01 g
surový cukr		10,00 g
glycerol		5,00 g
70% roztok sorbitu		20,00 g
aroma		0,30 g
dest. vodu	ad	100 ml

Výroba:

Destilovaná voda se zahřeje na 70°C. V ní se za stálého míchání rozpustí methylester a propylester kyseliny p-hydroxybenzoové a glycerol a sodná sůl karboxymethylcelulózy. Ochladí se na pokojovou teplotu a za stálého míchání

13.12.01

se přidává účinná látka a homogenně disperguje. Po přídavku a rozpuštění cukru, roztoku sorbitu a aroma se ze suspenze za stálého míchání odstraní vzduch.

5 ml suspenze obsahuje 50 mg účinné látky.

Příklad 10

Ampule s obsahem 10 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka		10,0 mg
Kyselina chlorovodíková 0,01N s.q.		
Voda bidest.	ad	2,0 ml

Výroba:

Účinná látka se rozpustí v požadovaném množství 0,01 N HCl, izotonicky se nastaví kuchyňskou solí, sterilně filtruje a naplní do 2 ml ampulí.

Příklad 11

Ampule s obsahem 50 mg účinné látky

Složení:

Účinná látka		50,0 mg
Kyselina chlorovodíková 0,01N s.q.		
Voda bidest.	ad	10,0 ml

13.12.01

Výroba:

Účinná látka se rozpustí v požadovaném množství 0,01N HCl, izotonicky nastaví kuchyňskou solí, sterilně filtruje a naplní do 10 ml ampulí.

Příklad 12

Kapsle pro inhalci prášku s obsahem 5 mg účinné látky

Jedna kapsle obsahuje:

účinnou látku	5,0 mg
laktózu pro inhalativní účely	15,0 mg
	20,0 mg

Výroba:

Účinná látka se smíchá s laktózou pro inhalativní účely. Směs se naplní na kapslovacím stroji do kapslí (hmotnost prázdných kapslí je ca. 50 mg).

Hmotnost kapsle:	70,0 mg
Velikost kapsle:	3

Příklad 13

Inhalativní roztok pro ruční rozprašovače s obsahem 2,5 mg účinné látky

Jedna dávka (rozprášení) obsahuje:

účinnou látku	2,500 mg

13.12.01

benzylalkoniumchlorid		0,001 mg
1N kyselinu chlorovodíkovou q.s.		
ethanol/voda (50/50)	ad	15,000 mg

Výroba:

Účinná látka a benzylalkoniumchlorid se rozpustí v ethanolu/voda (50/50). Hodnota pH roztoku se nastaví 1N kyselinou chlorovodíkovou. Nastavený roztok se filtruje a naplní se do zásobníku (kartuše), který je vhodný pro ruční rozprašovač.

Hmotnost plného zásobníku: 4,5 g

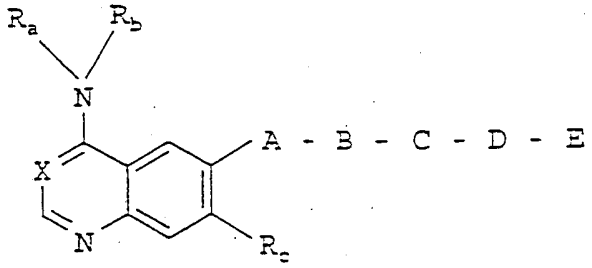
Zastupuje:

13.12.01

2001-4497

Patentové nároky

1. Bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce (I),



, (I)

kde znamená

R_a atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} -alkyl,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 až R_3, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají

atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{4-6} -cykloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl nebo C_{2-5} -alkinyl,

skupinu aryl, aryloxy, arylmethyl nebo arylmethoxy,

skupinu C_{3-5} -alkenyloxy nebo C_{3-5} -alkinyloxy, přičemž nenasycená část nemůže být vázaná atomem kyslíku,

skupinu C_{1-4} -alkylsulfenyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkylsulfonyloxy, trifluormethylsulfenyl, trifluormethylsulfinyl nebo trifluormethylsulfonyl,

skupinu methyl nebo methoxy substituovanou 1 až 3 atomy fluoru,

skupinu ethyl nebo ethoxy substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu kyano nebo nitro nebo amino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami C_{1-4} -alkyl, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, nebo

R_1 společně s R_2, pokud jsou vázané na sousedních atomech uhlíku, znamenají skupinu -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-NH- nebo -CH=N-NH- a

R_3 znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy,

X skupinu methin substituovanou skupinou kyano nebo atom dusíku,

A skupinu imino případně substituovanou skupinou C_{1-4} -alkyl,

B skupinu karbonyl nebo sulfonyl,

13.12.01

C skupinu 1,3-allenylen, 1,1- nebo 1,2-vinylen, které mohou být substituované jednou nebo dvěma skupinami methyl nebo jednou skupinou trifluormethyl,

skupinu ethinylen nebo

skupinu 1,3-butadien-1,4-ylen případně substituovanou 1 až 4 skupinami methyl nebo jednou skupinou trifluormethyl

D skupinu alkylen, -CO-alkylen nebo -SO_2-alkylen, kde část alkylen obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a navíc 1 až 4 atomy vodíku v části alkylen mohou být nahrazeny atomy fluoru, přičemž se musí skupina -CO- alkylen nebo -SO_2-alkylen vázat na sousední skupinu C skupinou karbonyl nebo sulfonyl,

skupinu -CO-O-alkylen, -CO-NR_4-alkylen nebo -SO_2-NR_4-alkylen, kde část alkylen obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž se musí na sousední skupinu C vázat skupinou karbonyl nebo sulfonyl, kde

R_4 znamená atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} -alkyl,

nebo vazbu, pokud skupina D je vázaná na atomu uhlíku zbytku E,

nebo také skupinu karbonyl nebo sulfonyl, pokud skupina D je vázaná na atomu dusíku zbytku E,

E skupinu amino, C_{1-4} -alkylamino nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde části alkyl mohou být stejné nebo rozdílné,

13.12.01

skupinu C_{2-4} -alkylamino, kde je část alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{1-4} -alkylamino nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl nebo

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo sílry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino,

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde je část C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-imino, kde jsou obě části C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituované zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejmé nebo rozdílné a R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu C_{3-7} -cykloalkylamino nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde může být atom dusíku substituován další skupinou C_{1-4} -akyl,

skupinu amino nebo C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-

13.12.01

4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl, 3-pyrrolidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 3-hexano-azepinyl nebo 4-hexano-azepinyl, které jsou případně substituované 1 až 3 skupinami C_{1-4} -alkyl,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 až 4 skupinami C_{1-2} -alkyl, která může být substituovaná skupinou R_5 buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin alkyl, přičemž R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem,

skupinu piperidino substituovanou skupinou tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl nebo tetrahydrofuranylmethyl,

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami C_{1-2} -alkyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž

R_6 znamená atom vodíku, skupinu C_{1-4} -alkyl, 2-methoxy-ethyl, 3-methoxy-propyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, formyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkyl-sulfonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl,

skupinu imidazolyl případně substituovanou 1 až 3 skupinami methyl,

skupinu C_{5-7} -cykloalkyl, kde je skupina methyl nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou

13.12.01

sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem,

nebo D společně s E

atom vodíku, fluoru nebo chloru,

skupinu C_{1-4} -alkyl případně substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu C_{3-6} -cykloalkyl,

skupinu aryl, heteroaryl, C_{1-4} -alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl,

skupinu karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkyl-aminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl nebo

skupinu karbonyl, která je substituovaná 4- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem, a

R_c skupinu C_{4-7}-cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-6} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl nahrazena skupinou C_{1-3} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, C_{1-4} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino, hydroxy-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-C_{1-2} -alkyl, amino-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkylamino-C_{1-2} -alkyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-C_{1-2} -alkyl, pyrrolidino-C_{1-2} -alkyl,

13.12.01

piperidino-C_{1-2} -alkyl, morfolino-C_{1-2} -alkyl, piperazino-C_{1-2} -alkyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino-C_{1-2} -alkyl, přičemž výše uvedené monosubstituované části cykloalkyl mohou být navíc substituované skupinou C_{1-3} -alkyl,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy, která je v poloze β, γ nebo δ k atomu kyslíku substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4-ethyl-homopiperazino,

skupinu 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkoxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-pipridinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkoxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy nebo 4-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován zbytkem R_6, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem, přičemž

při definici výše uvedených zbytků se pod uvedenými částmi aryl rozumí skupina fenyl, která může být monosubtiutovaná zbytkem R_7, mono-, di- nebo trisubstituovaná zbytkem R_8 nebo monosubstituovaná zbytkem R_7 a navíc mono- nebo disubstituovaná zbytkem R_8, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, a

R_7 znamená skupinu kyano, karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylsulfenyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, hydroxy, C_{1-4} - alkylsulfonyloxy, trifluormethyloxy, nitro, amino, C_{1-6} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, C_{1-4} -alkyl-

13.12.01

karbonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkyl-karbonylamino, C_{1-4} -alkylsulfonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkyl-sulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-4} -alkylamino-sulfonyl nebo di-(C_{1-4} - alkyl)-aminosulfonyl nebo karbonyl, která je substituovaná 5- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino, a

R_8 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinou C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkyl nebo

dva zbytky R_8, pokud jsou vázané na sousedních atomech uhlíku, znamenají společně skupinu C_{3-5} -alkylen, methylendioxy nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

a při definici výše uvedených zbytků se pod uvedenými skupinami heteroaryl rozumí

5-členná heteroaromatická skupina, která obsahuje skupinu imino, atom kyslíku nebo síry nebo skupinu imino, atom kyslíku nebo síry a jeden nebo dva atomy dusíku, nebo

6-členná heteroaromatická skupina, která obsahuje jeden, dva nebo tři atomy dusíku,

přičemž výše uvedené 5-členné heteroaromatické skupiny mohou být substituované 1 nebo 2 skupinami methyl nebo ethyl a výše uvedené 6-členné heteroaromatické skupiny mohou být substituované 1 nebo 2 skupinami methyl nebo ethyl nebo atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinou trifluormethyl, hydroxy, methoxy nebo ethoxy,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

13.12.01

2. Bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde znamená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 až R_3, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají

atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{4-6} -cykloalkoxy, C_{2-5} -alkenyl nebo C_{2-5} -alkinyl,

skupinu aryl, aryloxy, arylmethyl nebo arylmethoxy,

skupinu methyl nebo methoxy substituovanou 1 až 3 atomy fluoru,

skupinu kyano nebo nitro a

R_3 znamená atom vodíku, fluoru nebo bromu,

skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy,

X skupinu methin substituovanou skupinou kyano nebo atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl nebo sulfonyl,

C skupinu 1,3-allenylen, 1,1- nebo 1,2-vinylen,

skupinu ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

D skupinu alkylen, -CO-alkylen nebo -SO_2-alkylen, kde část alkylen obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a navíc 1 až 4 atomy vodíku v části alylen mohou být nahrazeny atomy fluoru, přičemž se musí vazba skupina -CO- alkylen nebo -SO_2-alkylen vázat na sousední skupinu C skupinou karbonyl nebo sulfonyl,

skupinu -CO-O-alkylen, -CO-NR_4-alkylen nebo-SO_2-NR_4-alkylen , kde část alkylen obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž se musí na sousední skupinu C vázat skupinou karbonyl nebo sulfonyl, kde

R_4 znamená atom vodíku nebo skupinu C_{1-4} -alkyl,

nebo také vazbu, pokud je skupina D vázaná na atomu uhlíku zbytku E

nebo skupinu karbonyl nebo sulfonyl, pokud je skupina D vázaná na atomu dusíku zbytku E,

13.12.01

E skupinu di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde části alkyl mohou být stejné nebo rozdílné,

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde je část C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-4} -alkoxy nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-amino,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl nebo

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino,

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde jsou obě části C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituované zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu C_{3-7} -cykloalkylamino nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován další skupinou C_{1-4} -alkyl,

skupinu C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetra-

13.12.01

hydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl, N-(C_{1-2} -alkyl)-3-pyrrolidinyl, N-(C_{1-2} -alkyl)-3-piperidinyl, N-(C_{1-2} -alkyl)-4-piperidinyl, N-(C_{1-2} -alkyl)-3-hexahydro-azepinyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-4-hexahydro-azepinyl,

4- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 až 4 skupinami methyl, která může být substituovaná skupinou R_5 buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin methyl, přičemž R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem,

skupinu piperidino substituovanou skupinou tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl nebo tetrahydrofuranylmethyl,

6- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž

R_6 znamená skupinu C_{1-4} -alkyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, C_{3-7} -cykloalkyl, C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, formyl, C_{1-4} -alkylkarbonyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl,

skupinu C_{5-7} -cykloalkyl, kde je skupina methyl nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem,

13.12.01

nebo D společně s E

atom vodíku, fluoru nebo chloru,

skupinu C_{1-4} -alkyl případně substituovanou 1 až 5 atomy fluoru,

skupinu C_{3-6} -cykloalkyl,

skupinu aryl, C_{1-4} -alkylkarbonyl nebo arylkarbonyl,

skupinu karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-6} -alkyl-aminokarbonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl nebo

skupinu karbonyl, která je substituovaná 4- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedných 6- až 7-členných skupin alkylenimino může být skupina methyl v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem, a

R_c skupinu C_{4-7} -cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-6} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl substituovaná skupinou C_{1-3} -alkyl, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino, hydroxy-C_{1-2} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy-C_{1-2} -alkyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-C_{1-2} -alkyl, pyrrolidino-C_{1-2} -alkyl, piperidino-C_{1-2} -alkyl, morfolino-C_{1-2} -alkyl nebo N-(C_{1-2} -alkyl)-piperazino-C_{1-2} -alkyl, přičemž výše uvedené monosubstituované části cykloalkyl monou být navíc substituované skupinou C_{1-3} -alkyl,

13.12.01

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy, která je v poloze β, γ nebo δ k atomu kyslíku substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4-ethyl-homopiperazino,

skupinu 3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkoxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy nebo 4-hexahydro-azepinyl-C_{1-4} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován zbytkem R_6, přičemž R_6 je definován výše uvedeným způsobem, přičemž

při definici výše uvedených zbytků se pod uvedenými částmi alkyl rozumí skupina fenyl, která může být monosubstituovaná zbytkem R_7, mono-, di- nebo trisubstituovaná zbytkem R_8 nebo monosubstituovaná zbytkem R_7 a navíc mono- nebo disubstituovaná zbytkem R_8, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, a

R_7 znamená skupinu kyano, karboxy, C_{1-4} -alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, C_{1-4} -alkylaminokarbonyl, di-(C_{1-4} -alkyl)-aminokarbonyl, C_{1-4} - alkylsulfenyl, C_{1-4} -alkylsulfinyl, C_{1-4} -alkylsulfonyl, hydroxy, C_{1-4} -alkyl- sulfonyloxy, trifluormethyloxy, nitro, amino, C_{1-4} -alkylamino, di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, C_{1-4} -alkylkarbonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkyl-karbonylamino, C_{1-4} -alkylsulfonylamino, N-(C_{1-4} -alkyl)-C_{1-4} -alkylsulfonylamino, aminosulfonyl, C_{1-4} -alkyl-aminosulfonyl nebo di-(C_{1-4} -alkyl)-aminosulfonyl nebo skupinu karbonyl, která je substituovaná 5- až 7-člennou skupinou alkylenimino, přičemž u výše uvedených 6- až 7-členných skupin

13.12.01

alkylenimino může být skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl, sulfonyl, imino nebo N-(C_{1-4} -alkyl)-imino, a

R_8 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy nebo

dva zbytky R_8, pokud jsou vázané na sousedních atomech uhlíku, společně znamenají skupinu C_{3-5} -alkylen, methylendioxy nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

3. Bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde znamená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 a R_2, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají

atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

skupinu methyl, trifluormethyl nebo methoxy,

13.12.01

X atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl,

C skupinu 1,2-vinylen,

skupinu ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

D skupinu C_{1-4} -alkylen,

nebo také vazbu, pokud skupina D je vázaná na atom uhlíku zbytku E,

nebo také skupinu karbonyl, pokud skupina D je vázaná na atom dusíku zbytku E,

E skupinu di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde mohou být části alkyl stejné nebo rozdílné,

skupinu N-(C_{1-4} -alkyl)-N-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde je část C_{2-4} -alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituovaná zbytkem R_5, přičemž

R_5 znamená skupinu hydroxy, C_{1-3} -alkoxy nebo di-(C_{1-3} -alkyl)-amino,

skupinu pyrrolidino, piperidino nebo morfolino,

[illegible] C_{1-3} -alkyl, 2-methoxyethyl, 3-methox[illegible]

skupinu di-(C_{2-4} -alkyl)-amino, kde jsou obě části C_{2-4} alkyl v poloze β, γ nebo δ k atomu dusíku skupiny amino substituované zbytkem R_5, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné a R_5 je definován výše uvedeným způsobem,

skupinu C_{1-4} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, 1-(C_{1-2} -alkyl)-pyrrolidin-3-yl, 1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-3-yl, 1-(C_{1-2} -alkyl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl nebo 1-(tetrahydropyran-4-yl)- piperidin-4-yl,

skupinu C_{3-5} -cykloalkylamino nebo C_{3-5} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkylamino, kde je atom dusíku substituován další skupinou C_{1-3} -alkyl,

5- až 7-člennou skupinu alkylenimino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami methyl, která může být substituovaná skupinou R_5 buď na atomu uhlíku kruhu nebo na jedné ze skupin methyl, přičemž R_5 je definovaná výše uvedeným způsobem, nebo

skupinu piperidino substituovanou skupinou tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl nebo tetrahydrofuranylmethyl,

[illegible] nebo k atom[illegible] kyslíku

skupinu piperidino případně substituovanou 1 nebo 2 skupinami methyl, kde je skupina methylen v poloze 4 nahrazena atomem kyslíku nebo síry, skupinou sulfinyl nebo sulfonyl nebo skupinou imino substituovanou zbytkem R_6, přičemž

13.12.01

R_6 znamená skupinu C_{1-3} -alkyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl-C_{1-3} -alkyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranylmethyl, C_{1-3} -alkylkarbonyl, C_{1-3} -alkylsulfonyl, aminokarbonyl, C_{1-3} -alkylaminokarbonyl nebo di-(C_{1-3} -alkyl)-aminokarbonyl,

nebo D společně s E

atom vodíku,

skupinu C_{1-3} -alkyl,

skupinu aryl nebo C_{1-4} -akylkarbonyl nebo

skupinu C_{1-4} -alkoxykarbonyl,

R_c skupinu C_{4-7} -cykloalkoxy nebo C_{3-7} -cykloalkyl-C_{1-4} -alkoxy, kde může být část cykloalkyl substituovaná skupinou C_{1-3} -alkyl nebo C_{1-3} -alkoxy,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuranylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy, která je v poloze β, γ nebo δ k atomu kyslíku substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino 4-ethyl-homopiperazino,

13.12.01

skupinu3-pyrrolidinyloxy, 2-pyrrolidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-pyrrolidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyloxy, 4-piperidinyloxy, 2-piperidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-piperidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 4-piperidinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyloxy, 4-hexahydro-azepinyloxy, 2-hexahydro-azepinyl-C_{1-3} -alkyloxy, 3-hexahydro-azepinyl-C_{1-3} -alkyloxy nebo 4-hexahydro-azepinyl-C_{1-3} -alkyloxy, kde je atom dusíku kruhu substituován skupinou methyl nebo ethyl, přičemž

při definici výše uvedených zbytků se pod uvedenými částmi aryl rozumí skupina fenyl, která může být mono-, di nebo trisubstituovaná zbytkem R_8, přičemž substituenty mohou být stejné nebo rozdílné, a

R_6 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, skupinu C_{1-4} -alkyl, trifluormethyl nebo C_{1-4} -alkoxy,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

4. Bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde znamená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu fenyl, benzyl nebo 1-fenylethyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 a R_2, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

X atom dusíku,

13.12.01

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl,

C skupinu 1,2-vinylen, ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

D skupinu C_{1-3} -alkylen,

E skupinu di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, kde mohou být části alkyl stejné nebo rozdílné,

skupinu methylamino nebo ethylamino, kde je atom dusíku substituován skupinou 2-methoxyethyl, 1-methoxy-2-propyl, 2-methoxypropyl, 3-methoxypropyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 1-methyl-piperidin-4-yl, 1-ethyl-piperidin-4-yl, 1-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl, cyklopropyl nebo cyklopropylmethyl,

skupinu bis-(2-methoxyethyl)-amino,

skupinu pyrrolidino, piperidino nebo morfolino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl,

skupinu piperazino, která je v poloze 4 substituovaná skupinou methyl, ethyl, cyklopropyl, cyklopropylmethyl, 2-methoxyethyl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl nebo tetrahydrofuran-2-ylmethyl,

13.12.01

skupinu thiomorfolino, *S*-oxodo-thiomorfolino nebo *S,S*-dioxidothiomorfolino,

skupinu 2-(methoxymethyl)-pyrrolidino, 2-(ethoxymethyl)-pyrrolidino, 4-hydroxy-piperidino, 4-methoxy-piperidino, 4-ethoxy-piperidino, 4-(tetrahydrofuran-3-yl)-piperidino nebo 4-morfolino-piperidino,

nebo D společně s E znamenají atom vodíku, skupinu methyl, fenyl, methoxykarbonyl nebo ethoxykarbonyl a

R_c skupinu cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethyoxy, cyklopentylmethoxy nebo cyklohexylmethoxy,

skupinu cyklobutyloxy, cyklopentyloxy nebo cyklohexyloxy,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuran-2-ylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy s přímým řetězcem, která je koncově substituovaná skupinou acetidin-1-yl, 4-methyl-homopiperazino nebo 4-ethyl-homopiperazino,

skupina 1-methyl-piperidin-4-yloxy nebo 1-ethyl-piperidin-4-yloxy,

skupina (1-methyl-piperidin-4-yl)-C_{1-3} -alkyloxy nebo (1-ethyl-piperidin-4-yl)-C_{1-3} -alkyloxy,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

13.12.01

5. Bicyklické heterocyklické sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde zanmená

R_a atom vodíku,

R_b skupinu1-fenylethyl nebo fenyl, kde je fenylové jádro substituované zbytky R_1 a R_2, přičemž

R_1 a R_2, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

X atom dusíku,

A skupinu imino,

B skupinu karbonyl,

C skupinu 1,2-vinylen, ethinylen nebo 1,3-butadien-1,4-ylen,

D skupinu methylen,

E skupinu dimethylamino, diethylamino, bis-(2-methoxy-ethyl)-amino, N-methyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino, N-ethyl-N-(2-methoxy-ethyl)-amino, N-methyl-N-cyklopropyl-amino, N-methyl-N-cyklopropylmethyl-amino, N-methyl-N-(1-methoxy-2-propyl)-amino, N-methyl-N-(2-methoxy-propyl)-amino, N-methyl-N-(3-methoxy-propyl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydropyran-

13.12.01

4-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino nebo N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amino,

skupinu pyrrolidino, piperidino nebo morfolino případně substituovanou jednou nebo dvěma skupinami methyl,

skupinu piperazino, která je v poloze 4 substituovaná skupinou methyl, ethyl, cyklopropylmethyl nebo 2-methoxyethyl,

skupinu *S*-oxido-thiomorfolino,

skupinu 2-(methoxy-methyl)-pyrrolidino, 4-hydroxy-piperidino nebo 4-methoxy-piperidino,

nebo D společně s E znamenají atom vodíku, skupinu methyl, fenyl nebo ethoxykarbonyl a

R_c skupinu cyklopropylmethoxy, cyklobutyloxy nebo cyklopentyloxy,

skupinu tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy nebo tetrahydrofuran-2-ylmethoxy,

skupinu C_{2-4} -alkoxy s přímým řetězcem, která je koncově substituovaná skupinou acetidin-1-yl nebo 4-methyl-homopiperazino,

skupinu 1-methyl-piperidin-4-yloxy nebo

13.12.01

skupinu (1-methyl-piperidin-4-yl)-C_{1-3} -alkyloxy,

jejich tautomery, stereoizomery a jejich soli.

6. Následující sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(1-methyl-piperidin-4-yl)propyloxy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin a

(c) 4-[(3-Chlor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyklopropylmethoxy-chinazolin

a jejich soli.

7. Fyziologicky přijatelné soli sloučenin podle alespoň některého z nároků 1 až 6 s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo bazemi.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje ; sloučeninu podle alespoň některého z nároků 1 až 6 nebo fyziologicky přijatelnou sůl podle nároku 7 a případně jeden nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel.

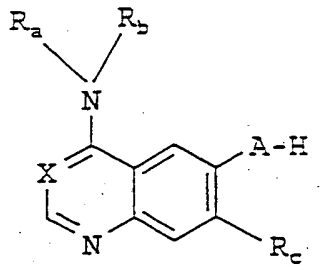
9. Použití sloučeniny podle alespoň některého z nároků 1 až 7 pro výrobu farmaceutického prostředku, který je vhodný pro léčbu benigních nebo maligních tumorů, pro prevenci a léčbu onemocnění dýchacích cest a plic a pro léčbu onemocnění trávicího traktu a žlučových cest a žlučníku.

13.12.01

10. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina podle alespoň některého z nároků 1 až 7 zapracuje nechemickou cestou do jednoho nebo více inertních nosičů a/nebo ředidel.

11. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) provede reakce sloučeniny obecného vzorce (II),



, (II)

kde

R_a až R_c, A a X jsou definované způsobem uvedeným v nárocích 1 až 6,

se sloučeninou obecného vzorce (III),

$$Z_1 - B - C - D - E \qquad (III)$$

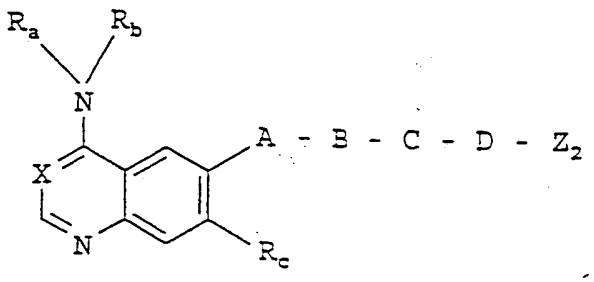
kde

B až E jsou definované způsobem uvedeným v nárocích 1 až 6 a

Z_1 znamená odštěpitelnou skupinu, nebo

13.12.01

b) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, kde je zbytek E vázán na zbytek D atomem dusíku, provede reakce sloučeniny obecného vzorce (IV),



, (IV)

kde

R_a až R_c, A až D a X jsou definované způsobem uvedeným v nárocích 1 až 6 a

Z_2 znamená odštěpitelnou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce (V),

H - E´ (V)

kde

E´ znamená jeden ze zbytků uvedených v nárocích 1 až 6, který je vázán na zbytek D atomem dusíku,

a podle potřeby se takto získaná sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu amino, alkylemino nebo imino, převede acylací nebo sulfonylací na odpovídající acylovou nebo sulfonylovou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu amino, alkylamino nebo imino, převede alkylací nebo reduktivní alkylací na odpovídající alkylovou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo

13.12.01

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu karboxy nebo hydroxyfosforyl, převede esterifikací na odpovídající ester obecného vzorce I a/nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu karboxy nebo esterovou skupinu, převede reakcí s odpovídajícím aminem na odpovídající amid obecného vzorce I a/nebo

se u výše uvedených reakcí podle potřeby opět odštěpí použitý ochranný zbytek a/nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I podle potřeby rozdělí na své stereoizomery a/nebo

se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na své soli, zejména na své fyziologicky přijatelné soli pro farmaceutické použití.

Zastupuje: