

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 1293**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.10.1999 25.10.1999**  
**21.06.2000 21.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9903838 1999/161407**  
**2000/0002320 2000/212816**

(33) Země priority: **SE US SE US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**  
**(Věstník č. 7/2002)**

(86) PCT číslo: **PCT/SE00/02055**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/30758**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 215/54**

**C 07 D 215/56**

**A 61 K 31/47**

**A 61 K 31/4704**

**A 61 K 31/4706**

**A 61 P 35/00**

(71) Přihlašovatel:

**ACTIVE BIOTECH AB, Lund, SE;**

(72) Původce:

**Hedlund Gunnar, Lund, SE;**

**Jansson Karl, Dalby, SE;**

**Jönsson Stig, Lund, SE;**

**Björk Anders, Bjärred, SE;**

(74) Zástupce:

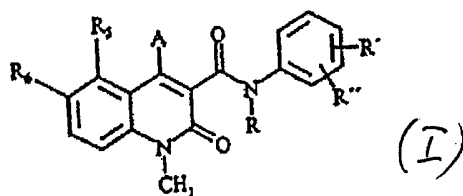
**Kubíčková Květoslava Ing., Žikova 4, Praha 6, 16635;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Léčivo k léčbě maligních nádorů**

(57) Anotace:

Řešení se týká využívání sloučenin obecného vzorce I nebo kteréhokoliv jejich tautomeru, optického isomeru či racemátu k výrobě medikamentu k léčbě rakoviny. Řešení také obsahuje nové sloučeniny, farmaceutické přípravky a postupy přípravy sloučenin obecného vzorce I.



Léčivo k léčbě maligních nádorů

### Oblast vynálezu

Předložený vynález se týká využívání chinolinových derivátů k výrobě medikamentu ke klinické léčbě četrných, zvláště tuhých maligních nádorů. Dále se předložený vynález týká strukturně nových chinolinových derivátů, postupů k jejich přípravě a přípravků, které je obsahují. Mezi určité typy rakoviny, které jsou inhibovány zvláště chinolinovými deriváty podle předloženého vynálezu, například patří rakovina prsu, rakovina střev, Kaposiho sarkom, rakovina plic, rakovina vaječníků, rakovina prostaty a rakovina kůže. Předložený vynález se zvláště týká chinolinových derivátů vhodných k léčbě a prevenci vyvíjející se rakoviny prostaty a k prevenci a léčbě metastáz rakoviny prostaty.

### Dosavadní stav

Primární tuhé nádory či metastázy se skládají z několika typů buněk; tyto nádorové buňky mají klíčivý charakter a jsou řídicí silou. Pokud mikronádor dosáhne určité velikosti, nemůže jeho požadavkům na výživu postačit prostá difúze. V mikroprostředí tvořícího nádoru začne prolínáním vznikat oblast způsobující nádor vyžadující k další proliferaci a růstu optimální výživu. Tento nádor vyvolaný angiogenezí způsobuje proliferaci, migraci a diferenciaci normálních endotheliálních buněk z okolních malých oblastí krevního řečiště, což je předpoklad k růstu tuhých nádorů. Ve shodě s tím inhibice angiogeneze vede k účinné inhibici růstu tuhých nádorů.

Tuhé nádory penetrací rozšiřují hranice tkáně a dávají vznik koloniím dceřiných buněk či metastáz. Jednotlivé nádorové buňky či malé agregáty buněk se krví či lymfatickým systémem šíří do vzdálených míst. V tomto procesu jsou nádorové buňky napadnutelné a mohou se zničit přirozenými buňkami - zabíječi (NK), což jsou výrazné typy cytotoxických lymfocytů. Zvýšená aktivita nebo zvýšený počet NK buněk omezuje nebo inhibuje metastázový proces v nemocných tuhých nádorech.

Rakovina prostaty je maligní nádorové onemocnění, které se šíří do vzdálených míst jako nádorové metastázy a vytváří nádory s velkou neovaskularizační závislostí. Rakovina prostaty byla u mužů dlouho pohromou a stárnutím se stává běžnější a nebezpečnější. Adenokarcinom je po rakovině plic druhou nejčastější příčinou úmrtí. V samotných Spojených státech má rakovina prostaty na svědomí ročně okolo 35000 mrtvých. Až dosud neexistují žádné preventivní či léčebné postupy proti rakovině prostaty. Pokud je ještě rakovina v časném stadiu závislém na hormonech, léčí se obvykle orchidektomií nebo chemickou kastrací. V pozdějších stadiích se rakovina prostaty stává onemocněním nezávislým na hormonech a silně metastázuje, nejprve obvykle do kostry. Léčba pokročilého onemocnění se provádí nejprve hormonální manipulací a paliativní radioterapií nebo cytostatiky. Bylo prokázáno, že tato strategie má významný klinický účinek co se týká symptomatické úlevy, avšak neexistují žádné účinné metody, které by v této fázi uvedly rakovinu prostaty k dočasnému vymizení onemocnění. Využití cytostatik na hormonálně odolnou postupující rakovinu prostaty je nedokonale vymezeno. Několik jednotlivých látek se stalo „standardní terapií“, i když chybí prokázání jejich účinnosti podle současných norem. Rakovina prostaty je tedy nejen relativně běžná, ale odolná léčbě, pokud už jednou onemocnění dosáhlo stadia nezávislosti na hormonech.

V americkém patentu č. 4,547,511 a EP 59,698 jsou jako látky zprostředkující zlepšení imunity buněk nárokovány některé deriváty N-aryl-1,2-dihydro-4-amino-1-alkyl-2-oxychinolin-3-karboxamidu a N-aryl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-alkyl-2-oxychinolin-3-karboxamidu. Bylo oznámeno, že Roquinimex (Merck Index 12. vyd., č. 8418; Linomide®, N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid) má protinádorové účinky na rakovinu prostaty Dunning R-3327 u krys (1).

Některé N-aryl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-alkyl-2-oxychinolin-3-karboxamidy substituované v poloze 5 známé z WO 99/55678, PCT/SE99/01270 a PCT/SE99/01271 jsou účinné při léčbě onemocnění, která jsou důsledkem autoimunity a patologických zánětů.

Roquinimex – sloučenina vykazující antiangiogenní a proNK lymfocytové účinky - vyvolává také vedlejší prozánětlivé účinky, které jsou při jeho podávání zdůrazněny u

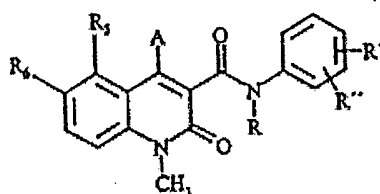
pacientů s renální rakovinou buněk (2). V této studii byl Roquinimex špatně tolerován, a u 40 % pacientů byl vysazen nebo sníženy dávky pro nepříznivé příhody, většinou typu podobnému chřipkovým symptomům myalgie, arthralgie a únavy. Byly také pozorovány četné případy perikarditidy a neuropatie.

Prozánětlivé účinky vyvolané roquinimexem se dobře sledují na psech beaglech. Roquinimex vyvolává u beaglů syndrom bolestivosti charakterizovaný horečkou, myalgií, arthralgií, rovněž tak jako arteritidu (3,4).

#### Podstata vynálezu

Základním předmětem předloženého vynálezu je použití chinolinových derivátů k výrobě léčiva k léčbě četných maligních nádorů, zvláště tuhých. Dalším předmětem je zajištění strukturně nových derivátů chinolinu majících farmakologický profil odlišující se na pokusných modelech vysokou potencí a nízkou úrovní vedlejších účinků. Mezi typy rakoviny, které jsou těmito chinolinovými deriváty zvláště inhibovány, patří například rakovina prsu, rakovina střev, Kaposiho sarkom, rakovina plic, rakovina vaječníků, rakovina prostaty a rakovina kůže. Předložený vynález se týká chinolinových derivátů vhodných zvláště k prevenci vývoje maligních nádorů, zvláště rakoviny prostaty a k prevenci a léčbě metastáz maligních nádorů, zvláště rakoviny prostaty. Ke zvýšení rychlosti léčebných účinků na metastázové maligní nádory, zvláště rakoviny prostaty, je nutná účinná terapie maligních nádorových buněk, zvláště maligních nádorových buněk nezávislých na androgenu. Zjištěným přínosem je inhibice nádory vyvolané angiogeneze a stimulace hostitelského imunitního systému k vyvolání a zlepšení protinádorové odezvy. V předloženém vynálezu byla zkoušena schopnost chinolinových sloučenin vykazat protinádorové účinky proti rakovině prostaty Dunning R-3327 u krys nezávislé na androgenu.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce (I),



(I)

kde

A se vybírá z  $OR_{41}$  a  $NR_{42}R_{43}$ , kde

$R_{41}$  se vybírá z vodíku a farmaceuticky přijatelných anorganických kationtů jako je sodík, draslík a vápník a organických kationtů jako je monoethanolamin, diethanolamin, dimethylaminoethanol, morfolin a podobných; a  $COR_A$ , kde se  $R_A$  vybírá z alkylových a arylových skupin jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tercbutyl, neopentyl, fenyl, benzyl, fenetyl a podobných;

$R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou stejné nebo různé a vybírají se z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, n-butylu, cyklopropylu, cyklopentylu a cyklohexylu; nebo se

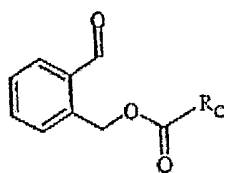
$R_{42}$  vybírá z benzylu a fenetylu, případně mono či disubstituovaných skupin vybíraných z methylu, isopropylu, methoxylu, fluoru, chloru, bromu, dimethylaminové, trifluormethylové a nitro skupiny a  $R_{43}$  je vodík; nebo

$R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou společně dusíkem, na který je vázán 5 nebo 6 členný kruh; nebo

$R_{42}$  je  $COR_B$ , kde se

$R_B$  vybírá z alkylových a arylových skupin jako je  $C_1$ – $C_4$  alkyl, fenyl, benzyl a podobných; nebo z  $-CH_2N(CH_3)_2$  a  $-CH_2CH_2COOH$ ; nebo

$COR_B$  je 2-acyloxymethylbenzoylová skupina,



kde se  $R_C$  vybírá z methylu, ethylu, fenylu a benzylu a podobných; nebo

$R_{42}$  je  $COOR_D$ , kde se

$R_D$  vybírá z  $C_1$ - $C_4$ -alkylu, fenylu a benzylu; nebo

$R_{42}$  je  $-CH_2OCO$ -tercbutyl; nebo

$R_{42}$  je  $CONR_F R_G$ , kde

$R_F$  a  $R_G$  jsou stejné nebo různé, a to  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; nebo

$R_{42}$  je  $CXNHR_E$ , kde se

$X$  vybírá z  $O$  nebo  $S$  a  $R_E$  se vybírá z  $C_1$ - $C_4$ -alkylu,  $C_2$ - $C_4$ -alkylu s funkční terciární aminoskupinou a fenylu, případně s chlor- funkční skupinou v para poloze; nebo

$R_{42}$  je  $CH_2NR_H R_I$ , kde

$R_H$  a  $R_I$  jsou stejné nebo různé, a to  $C_1$ - $C_4$ -alkyl nebo  $R_H$  a  $R_I$  společně s dusíkem, na který jsou vázány vytvářejí morfolinový kruh; a

$R_{43}$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu a cyklopropylu;

$R$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu,  $n$ -propylu, isopropylu,  $n$ -butylu, isobutylu, sekbutylu a allylu; s tou výjimkou, že pokud  $R$  není vodík, pokud  $A$  je  $OR_{41}$ ;

$R'$  se vybírá z vodíku, methylu, methoxylu, fenylu, fluoru, chloru, bromu, kyanoskupiny, nitroskupiny, azidoskupiny, trifluormethylu a  $OCH_x F_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$

$y = 1$  až  $3$  s tou výjimkou, kdy

$x + y = 3$ ;

a s výjimkou, že  $R'$  není vodík, pokud  $R$  je methyl a  $A$  je  $OR_{41}$ ;

$R''$  se vybírá z vodíku, fluoru a chloru s výjimkou, kdy se  $R''$  vybírá z fluoru a chloru pokud se  $R'$  vybírá pouze z fluoru a chloru;

$R_5$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu,  $n$ -propylu, isopropylu, methoxylu, ethoxylu, thiomethylu, thioethylu, thio- $n$ -propylu, thioisopropylu, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylu, nitroskupiny, aminoskupiny, diethylaminoskupiny a  $OCH_x F_y$  a  $OCH_2CH_x F_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$ ,

$y = 1$  až  $3$  s tou výjimkou, kdy

$x + y = 3$ , a

s další výjimkou, že  $R_5$  není fluor nebo aminoskupina, když  $A$  je  $OR_{41}$ ; a že  $R_5$  je vodík pouze pokud  $A$  je  $NR_{42}R_{43}$  a  $R'$  je trifluormethyl;

$R_6$  je vodík; nebo

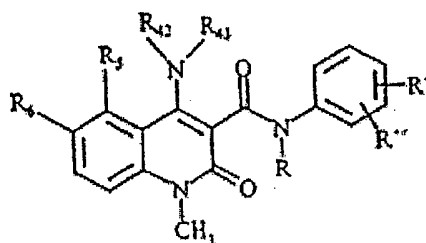
$R_5$  a  $R_6$  tvoří společně methyldioxylovou skupinu;

jsou neočekávaně účinné a specifické při léčbě jedinců postižených pokročilou rakovinou.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou existovat v různých tautomerních formách a v takových případech, kdy takové formy mohou existovat sem všechny tyto formy patří. Zahrnuty sem jsou také ty optické isomery a racemáty sloučenin obecného vzorce (I), které mohou existovat.

U řešení, kterému se ve vynálezu dává přednost, se  $R_5$  vybírá z methylu, ethylu, methoxyly, ethoxyly, thiomethylu, thioethylu, chloru a bromu nebo mohou  $R_5$  a  $R_6$  společně tvořit methyldioxylovou skupinu,  $A$  se vybírá z  $OR_{41}$  a  $NR_{42}R_{43}$ , kde se  $R_{41}$  vybírá z vodíku a sodíku a kde  $R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou stejné i různé a vybírají se z vodíku, methylu a ethylu,  $R$  se vybírá z vodíku, ethylu a n-propylu, zvláště pak methylu a ethylu, a  $R'$  se vybírá z vodíku, p-methylu, fenylu, methoxyly, chloru, trifluormethylu a azidoskupiny, zvláště pak z methoxyly, chloru a trifluormethylu, pokud je  $R''$  vodík, a  $R''$  se vybírá z fluoru vázaného v meta a para poloze, za předpokladu, že  $R'$  je fluor v ortho poloze.

Vynález také zahrnuje nové sloučeniny obecného vzorce (I')



(I')

kde

$R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou stejné i různé a vybírají ze z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, n-butylu, cyklopropylu, cyklopentylu a cyklohexylu; nebo se

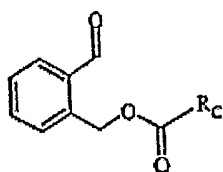
$R_{42}$  vybírá z benzylu a fenetylu, případně monosubstituovaných skupinou vybíranou z methylu, isopropylu, methoxyly, fluoru, chloru, bromu, dimethylaminoskupiny, trifluormethylu a nitroskupiny a  $R_{43}$  je vodík; nebo tvoří

$R_{42}$  a  $R_{43}$  společně s dusíkem, na který jsou vázány 5 nebo 6 členný kruh; nebo

$R_{42}$  je  $COR_B$ , kde se

$R_B$  vybírá z alkylových nebo arylových skupin jako je  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, fenyl, benzyl a podobných; nebo z  $-CH_2N(CH_3)_2$  a  $-CH_2CH_2COOH$ ; nebo

$COR_B$  je 2-acyloxymethylbenzoylová skupina



kde se  $R_C$  vybírá z methylu, ethylu, fenylu a benzylu a podobných; nebo

$R_{42}$  je  $COOR_D$ , kde se

$R_D$  vybírá z  $C_1$ - $C_4$ -alkylu, fenylu a benzylu; nebo

$R_{42}$  je  $-CH_2OCO$ -tercbutyl; nebo

$R_{42}$  je  $CONR_F R_G$ , kde

$R_F$  a  $R_G$  jsou stejné nebo různé, a to  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; nebo

$R_{42}$  je  $CXNHR_E$ , kde se

$X$  vybírá z  $O$  nebo  $S$  a  $R_E$  se vybírá z  $C_1$ - $C_4$ -alkylu,  $C_2$ - $C_4$ -alkylu s funkční terciární aminoskupinou a fenylu, případně s chlor- funkční skupinou v para poloze; nebo

$R_{42}$  je  $CH_2NR_H R_I$ , kde

$R_H$  a  $R_I$  jsou stejné nebo různé, a to  $C_1$ - $C_4$ -alkyl nebo  $R_H$  a  $R_I$  společně s dusíkem, na který jsou vázány vytvářejí morfolinový kruh; a

$R_{43}$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu a cyklopropylu;



R se vybírá z vodíku, methyly, ethyly, n-propyly, isopropyly, n-butyly, isobutyly, sek-butyly a allyly;

R' se vybírá z vodíku, methyly, methoxyly, fenylu, fluoru, chloru, bromu, kyanoskupiny, nitroskupiny, azidoskupiny, trifluormethyly a  $\text{OCH}_x\text{F}_y$ ,

kde  $x = 0$  až 2

$y = 1$  až 3 s tou výjimkou, kdy

$x + y = 3$ ;

R'' se vybírá z vodíku, fluoru a chloru s tou výjimkou, kdy se R'' vybírá z fluoru a chloru pokud se R' vybírá pouze z fluoru a chloru;

R<sub>5</sub> se vybírá z vodíku, methyly, ethyly, n-propyly, isopropyly, methoxyly, ethoxyly, thiomethyly, thioethyly, thio-n-propyly, thioisopropyly, fluoru, chloru, bromu, trifluormethyly, nitroskupiny, aminoskupiny, dimethylaminoskupiny a  $\text{OCH}_x\text{F}_y$  a  $\text{OCH}_2\text{CH}_x\text{F}_y$ ,

kde  $x = 0$  až 2,

$y = 1$  až 3 s tou výjimkou, kdy

$x + y = 3$ , a

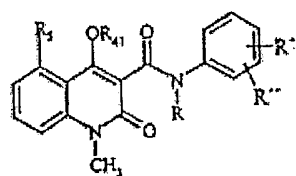
s další výjimkou, že R<sub>5</sub> je vodík pouze pokud je R' trifluormethyl;

R<sub>6</sub> je vodík; nebo

R<sub>5</sub> a R<sub>6</sub> tvoří společně methylendioxyly;

nebo jakýkoliv jejich tautomer, optický isomer nebo racemát;

rovněž tak jako nové sloučeniny obecného vzorce (I')



(I')

kde se

R vybírá z methyly, ethyly, n-propyly, isopropyly, n-butyly, isobutyly, sec-butyly a allyly;

R<sub>41</sub> se vybírá z vodíku a farmaceuticky přijatelných anorganických kationtů jako je sodík, draslík a vápník a organických kationtů jako je monoethanolamin, diethanolamin, dimethylaminoethanol, morfolin a podobných; a COR<sub>A</sub>, kde se

$R_A$  vybírá z alkylových a arylových skupin jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tercbutyl, neopentyl, fenyl, benzyl, fenetyl a podobných;

$R'$  se vybírá z vodíku a fenylu;

$R''$  je vodík;

$R_5$  je vodík, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, methoxyl, ethoxyl, thiomethyl, thioethyl, thio-n-propyl, thioisopropyl, chlor, brom, trifluormethyl, diethylaminoskupina a  $OCH_xF_y$  a  $OCH_2CH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$ ,

$y = 1$  až  $3$  s tou výjimkou, kdy

$x + y = 3$ , a

s další výjimkou, že  $R'$  je vodík pouze pokud je  $R_5$  dimethylaminoskupina a  $R$  není methyl;

nebo jejich tautomery, optické izomery nebo racemáty.

Mezi sloučeniny, kterým se dává zvláště přednost, patří: N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-ethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid nebo jeho sodná sůl, N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-brom-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5,6-methylendioxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-dimethylamino-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-(3-fluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-chlorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-methylfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-fenylfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,5-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-ethyl-N-(3-methoxyfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-ethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,5-

difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5,6-methylendioxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-chlorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-ethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-n-propyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-thiomethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-chlorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-thiomethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-thiomethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-thiomethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,5-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-thiomethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-methoxyfenyl)-1,2-dihydro-5-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-fenyl-5-chlor-1,2-dihydro-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(N-methylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-methoxy-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.

Vysoká mřížková energie krystalu pevných sloučenin má za důsledek slabou rozpustnost, například ve vodě. Snaha o snížení této energie vyústí ve zlepšenou rozpustnost ve vodě. Prekurzor léčiva per se je inaktivní látkou. Základním požadavkem na úspěch prekurzoru léčiva je jeho opětné převedení na mateřskou látku in vivo. Konverze prekurzoru léčiva na léčivo může nastat před absorbcí, během ní, nebo po absorpci. Nezbytná konverze prekurzoru na molekuly mateřského léčiva v těle může nastávat různými reakcemi. Nejobvyklejšími prekurzory jsou ty, které vyžadují hydrolytické štěpení zprostředkované enzymatickou hydrolýzou. V jiných případech se molekuly léčiva regenerují z jejich prekurzorů biochemickým redukčním nebo oxidačním procesem.

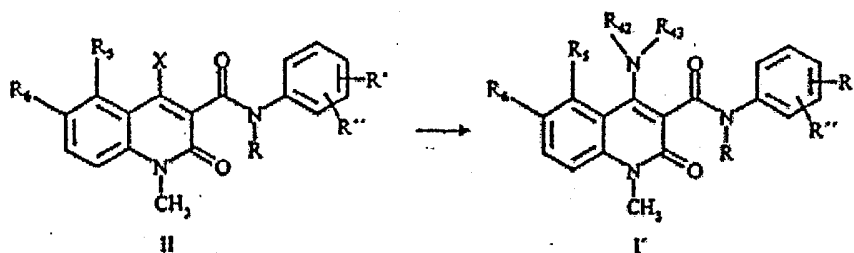
Estery léčiva obsahující hydroxylovou funkční skupinu se považují za prekurzorové typy hlavně z toho důvodu, že organismus je bohatý na enzymy schopné estery hydrolyzovat. Sloučeniny podle předloženého vynálezu obsahují enolizovanou karbonylovou skupinu jakožto význačnou funkční skupinu. Za určitých podmínek může být enolická forma zachycena acylací enolové skupiny. Stérické a elektronové působení v acylové skupině má podstatný vliv na rychlost jak hydrolýzy vodou, tak enzymy. Vedle fyzikálně-chemických vlastností jako je rozpustnost ve vodě, lze upravovat i lipofilitu a rychlost rozpouštění mateřské sloučeniny.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obsahují funkční 4-aminoskupinu. N-acylace aminů na aktivované amidy může být slibným prostředkem k získání prekurzorové formy léčiva. 2-hydroxymethylbenzamidů procházejí cyklizací (laktonizace) ve vodném roztoku za vzniku ftalidu a volného aminu. Substituce dvou methylenových vodíkových atomů 2-hydroxymethylbenzamidů například methylovou a fenylovou skupinou velmi ovlivní rychlost laktonizace. Také blokování laktonizace acylací 2-hydroxymethylbenzamidů na 2-acyloxymethylbenzamidů ovlivní laktonizaci, které musí předcházet hydrolýza esterové skupiny. Acylace také umožní řízení lipofilicity a hydrofilicity prekurzoru léčiva podle příslušného výběru acylové skupiny. Použití různých karbamátových derivátů, rovněž tak jako N-manichových bází lze také považovat za prostředek pro tvorbu prekurzorů léčiva.

Sloučeniny obecného vzorce (I) byly zkoumány na schopnost inhibovat růst nádoru Dunning R-3327 AT-1 rakoviny prostaty krys. Jako kontrolní látka pro zkoušky byl použit Roquinimex, který vykázal 30 % inhibiční účinek při dávce  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ .

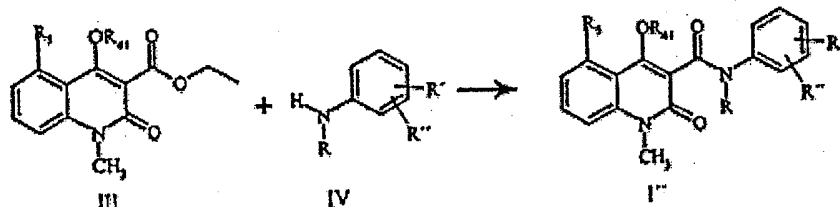
Sloučeniny obecného vzorce (I), kde A je  $\text{NR}_{42}\text{R}_{43}$  se připravují tímto způsobem:

Způsob A



Sloučeniny obecného vzorce (I') lze připravovat známými způsoby, například reakcí 4-chlor-1,2-dihydro-2-oxychinolin-3-karboxamidových derivátů ( $X = Cl$ ; II) známých z US patentu 4,547,511 s amino sloučeninami ve vhodném rozpouštědle jako je alkohol, například ethanol. Všechny sloučeniny mají uspokojivá  $^1H$ -NMR a hmotnostní spektra, i když jsou NMR spektra komplikována přítomností E a Z amidových isomerů. Dále jsou popsány pouze posuny NMR hlavního isomeru.

#### Způsob B



Sloučeniny obecného vzorce (I'') lze připravovat způsoby známými z US patentu č. 6,077,851 a například tak, jak to je uvedeno výše reakcí esterových derivátů chinolinkarboxylové kyseliny s anilinem ve vhodném rozpouštědle jako je toluen, xylen a podobných. Obecné způsoby přípravy esterových derivátů kyseliny chinolinkarboxylové obecného vzorce (III) jsou známy z US patentu č. 4,547,511. N-alkylované aniliny obecného vzorce (IV) jsou komerčně dostupné nebo známé z literatury, např. v Johnstone, et al., J. Chem. Soc., 2223 – 2224, 1969. Sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce (IV) mohou být připravovány způsoby, které jsou obecně analogické s postupy známými z literatury.

Rozsah vynálezu je definován v patentových nárocích, na které zde odkazujeme a jsou dále uvedeny.

Následující příklady jsou uvedeny jako ilustrace, aniž by nějak omezovaly rozsah vynálezu.

#### Příklad 1

N-methyl-N-fenyl-4-chlor-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid (3,5 g) byl po dobu 2 hodin zahříván v chloridu fosforitém (7 ml) při 100 °C. Směs byla zkoncentrována, rozpuštěna v dichlormethanu a promyta vodou. Organická fáze byla vysušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zkoncentrována. Zbytek byl rozetřen s ethylacetátem, zfiltrován a získána sloučenina uvedená v nadpisu (2,3 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 – 7,00 (8H, aromatické protony), 3,60 (N-Me, s), 3,48 (N-Me, s), 2,80 (PhMe, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z) [M + H]<sup>+</sup>: 341

Zcela stejným způsobem byly z odpovídajících výchozích látek získány následující sloučeniny:

N-methyl-N-fenyl-4,5-dichlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + TFA): δ 7,55 – 7,15 (8H, aromatické protony), 3,60 (N-Me, s), 3,47 (N-Me, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z) [M + H]<sup>+</sup>: 361

N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-4-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 – 7,22 (8H, aromatické protony), 3,60 (N-Me, s), 3,47 (N-Me, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z) [M + H]<sup>+</sup>: 395.

#### Příklad 2

N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-(N,N-dimethylamino)-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

N-methyl-N-fenyl-4-chlor-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid (0,52 g) ve směsi s dimethylaminem a ethanolem byly zahřívány v tlustostěnné skleněné baňce uzavřené šroubovacím uzávěrem. Reakce byla sledována TLC (jako elučňi činidlo byly použity směs dichlormethanu s methanolem). Po 8 hodinách zahřívání

byla baňka ochlazena, otevřena a zředěno vodou. Výsledný precipitát byl zfiltrován, promyt vodou, ve vakuu vysušen a získána sloučenina uvedená v nadpisu (0,39 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,50 – 6,70 (8H, aromatické protony), 3,70 (N-Me, s), 3,58 (N-Me, s), 3,50 (N-Me, s), 3,43 (N-Me, s)

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : nalezeno 350, předpokládáno 350.

Zcela stejným způsobem byly z odpovídajících výchozích látek získány následující sloučeniny:

N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(N-methylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,80 – 6,80 (8H, aromatické protony), 3,82 (N-Me, s), 3,59 (N-Me, s), 3,10 (N-Me, s), 1,85 (PhMe, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 336

N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,80 – 6,40 (8H, aromatické protony), 3,80 (N-Me, s), 3,57 (N-Me, s), 2,28 (PhMe, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 322

N-methyl-N-fenyl-5-chlor-1,2-dihydro-4-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,70 – 7,00 (8H, aromatické protony), 3,68 (N-Me, s), 3,50 (N-Me, s), 3,18 (N-Me<sub>2</sub>, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 370

N-methyl-N-fenyl-5-chlor-1,2-dihydro-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,60 – 7,00 (8H, aromatické protony), 3,73 (N-Me, s), 3,57 (N-Me, s), 3,15 (N-Me, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 356

N-methyl-N-fenyl-4-amino-5-chlor-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,62 – 7,23 (8H, aromatické protony), 3,63 (N-Me, s), 3,50 (N-Me, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 342.

N-ethyl-N-fenyl-5-brom-1,2-dihydro-4-(N-ethylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-ethyl-N-fenyl-5-chlor-4-(N-cyklopentylamino)-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-ethyl-N-fenyl-5-chlor-1,2-dihydro-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-ethyl-4-(N-ethylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-(N,N-dimethylamino)-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-ethyl-N-fenyl-4-(N,N-diethylamino)-1,2-dihydro-1-methyl-5-trifluormethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-fluor-1-methyl-4-(1-pyrrolidiny)-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-ethyl-1-methyl-4-(1-piperidiny)-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(N-ethylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-(N,N-dimethylamino)-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-4-(N-benzylamino)-1,2-dihydro-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-methoxy-1-methyl-4-(N-methylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid,  
N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-5-trifluormethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,



N-methyl-N-fenyl-4-[(4-chlorfenyl)amino]-1,2-dihydro-1-methyl-5-trifluormethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,

N-(n-propyl)-N-fenyl-5-chlor-1,2-dihydro-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid,

N-isopropyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-ethyl-4-(N-ethylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.

Následující dva 4-aminoderiváty byly připraveny malou úpravou postupu uvedeného výše. Po ochlazení byla reakční směs zkoncentrována a rozpuštěna v dichlormethanu. Organická fáze byla extrahována vodou, vysušena a pro získání produktu zkoncentrována.

N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-1-methyl-4-(N-methylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,82 – 7,24 (8H, aromatické protony), 3,85 (N-Me, s), 3,52 (N-Me, s), 3,18 (N-Me, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 390.

N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-4-(N,N-dimethylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$ ):  $\delta$  7,80 – 6,87 (8H, aromatické protony), 3,78 (N-Me, s), 3,58 (N-Me, s), 3,25 (N-Me<sub>2</sub>, s).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 404.

### Příklad 3

Ethylester kyseliny 1,2-dihydro-4-hydroxy-5-dimethylamino-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxylové

Roztok 2,6-difluorbenzonitrilu (35,7 g, 0,26 mol) a dimethylaminu (17,5 g, 0,39 mol) ve 100 ml bezvodého isopropanolu byl v autoklávu zahříván na 110 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení bylo rozpouštědlo odpařeno a na zbytek působeno vodou a diethyletherem za vzniku nažloutlé olejovité hmoty 2-dimethylamino-6-fluorbenzonitrilu (41 g) znečištěného 2 až 4 % 2,6-di(dimethylamino)benzonitrilu.

Tato surová směs byla rozpuštěna ve 40 % vodném methylaminu (130 ml, 1,5 mol) a ethanolu (100 ml) a v autoklávu zahřívána na 110 °C po dobu 18 hodin. Produkt byl zpracován stejně jako výše a získáno 44 g 2-dimethylamino-6-methylaminobenzonitrilu (>95 % čistoty). Tato látka byla hydrolyzována koncentrovanou kyselinou sírovou (170 ml) a vodou (34 ml) při 120 °C po dobu 3 hodin. Hnědý roztok byl ochlazen a zneutralizován 5 M NaOH. Výsledná zakalená směs byla zfiltrována přes celit a promyta 30 ml diethyletheru. Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem (3 x 50 ml), extrakty promyty vodou a odpařeny na kyselinu 6-dimethylamino-N-methyl-anthranilovou. Kyselina anthranilová (21,5 g, 0,11 mol) byla rozpuštěna v 250 ml 1,4-dioxanu. Za chlazení v ledové lázni byl pomalu přidáván fosgen (25 ml, 0,45 mol). Směs byla zahřívána při 40 °C po dobu 1 hodiny, ochlazená na 15 °C a produkt oddělen filtrací. Ten byl zpracován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethanu, organická fáze pečlivě vysušena a odpařena za získání čistého anhydridu kyseliny 5-dimethylamino-N-methyl-isatoové. Anhydrid (22 g, 0,10 mol) byl rozpuštěn v bezvodém methanolu (150 ml) a přidán methoxid sodný (5,4 g, 0,10 mol). Po míchání po dobu 3 hodin při 50 °C bylo rozpouštědlo odstraněno a na zbytek působeno vodou a etherem za získání žlutého oleje (15 g). Olej – methylester kyseliny 6-dimethylamino-N-methyl-anthranilové (10,4 g, 0,05 mol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (100 ml) a ochlazen v ledové lázni. Byl přidán malonylchlorid (10 g, 0,07 mol). Po zamíchání po dobu 1 hodiny při laboratorní teplotě byla zakalená směs promyta vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla opatrně vysušena a ve vakuu zkoncentrována. Zbytek byl rozpuštěn v suchém ethanolu (100 ml) a přidán methoxid sodný (9 g, 0,16 mol). Směs byla míchána po dobu 1 hodiny a zneutralizována kyselinou chlorovodíkovou. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek zpracován vodou a dichlormethanem. Organická fáze byla vysušena a po odstranění rozpouštědla získány čisté našedlé krystalky sloučeniny uvedené v nadpise (11 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,36 (3H, t), 2,78 (6H, s), 3,59 (3H, s), 4,39 (2H, q), 7,17 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,54 (1H, t), 17,1 (1H, s).

Příklad 4

N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid (způsob B)

N-ethylanilin (4,4 g, 0,036 mol) byl rozpuštěn v 80 ml toluenu. K získání bezvodého roztoku bylo přibližně 30 ml rozpouštědla oddestilováno. Ke vřícímu roztoku byl přidán ethylester kyseliny 1,2-dihydro-4-hydroxy-5-dimethylamino-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxylové (3,5 g, 0,012 mol). Ethanol vytvořený během reakce byl společně s částí toluenu po dobu 10 hodin oddestilován. Směs byla ochlazená na laboratorní teplotu. Sraženina byla shromážděna, promyta studeným toluenem a hexanem a vysušena za získání sloučeniny uvedené v nadpisu s výtěžkem 71 % (3,1 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (3H, t), 2,63 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,87 – 4,07 (2H, m), 7,07 – 7,19 (5H, m), 7,39 – 7,48 (3H, m).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ , 13,2 ( $\text{CH}_3$ ), 29,4 ( $\text{CH}_3$ ), 43,7 ( $\text{CH}_2$ ), 45,2 ( $\text{CH}_3$ ), 46,5 ( $\text{CH}_3$ ), 109,6 (C), 110,4 (C), 113,0 (CH), 114,0 (CH), 127,3 (CH), 127,5 + 127,5 (CH), 128,3 + 128,3 (CH), 130,8 (CH), 140,7 (C), 142,3 (C), 150,6 (C), 159,7 (C), 160,6 (C=O), 165,0 (C=O).

Hmotnostní spektrum (ESI, m/z)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 366, fragment 245.

#### Příklad 5

##### N-methyl-4-aminodifenyl

K chlazenému roztoku 4-bromanilinu (3,4 g, 0,02 mol) a triethylaminu (5,5 ml, 0,04 mol) v dichlormethanu (50 ml) se pomalu přidával anhydrid kyseliny trifluoroctové (3,4 ml, 0,024 mol). Po 1 hodinovém míchání se směs zpracovala vodnou kyselinou chlorovodíkovou (0,5 M) a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla vysušena a odpařena do sucha. Vytvořené krystaly (5,2 g) byly rozpuštěny v suchém tetrahydrofuranu (40 ml), ochlazen a na roztok se působilo tercbutoxidem draselným (3,4 g, 0,03 mol). Po 1 hodinovém míchání byl přidán methyljodid (3,8 ml, 0,06 mol) a směs ponechána stát přes noc. Potom byla směs zpracována stejným způsobem vodnou kyselinou chlorovodíkovou (0,5 M), vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena, odpařena k suchu a získáno 4,6 g meziprojektu N-(4-bromfenyl)-2,2,2-trifluor-N-methylacetamidu. Pro Suzukiho kopulační reakci byla tato látka (4,6 g, 0,016 mol) opatrně naplněna do pečlivě dusíkem vypláchnuté reakční nádoby společně s toluenem (40 ml), hydrogenuhličitanem sodným (5,4 g, 0,064 mol), tetrakis(trifenylfosfin)paladiem(0) (0,6 g, 0,048 mol) a vodou (15 ml). Do reakční nádoby byla přidána kyselina

benzenboritá (2,2 g, 0,017 mol) rozpuštěná v ethanolu (8 ml) a černá směs zahřívána pod refluxem za silného míchání po dobu 10 hodin. Směs byla ochlazena, zfiltrována přes celit a organická fáze odpařena k suchu. Zbytek byl zrekrystalizován z ethanolu za získání béžových krystalů (2,4 g, výtěžek 54 %). Krystaly byly zhydrolyzovány ve směsi methanolu a amoniaku 1 : 1 (50 ml) při krátkém zahřátí (1 hodinu). Rozpouštědla byla odpařena a zbytek rozpuštěn v dichlormethanu (25 ml), vysušen, odpařen k suchu a získáno 1,3 g sloučeniny označené v nadpisu jako sirupovitá látka.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,88 (3H, s), 6,70 (2H, d), 7,27 (1H, t), 7,41 (2H, t), 7,48 (2H, d), 7,57 (2H, d).

#### Příklad 6

#### N-(4-fenylfenyl)-N-methyl-5-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid

K ledem chlazenému roztoku kyseliny 5-chlor-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxylové (1,6 g, 6,5 mmol), triethylaminu (3 ml, 22,7 mmol), N-methyl-4-aminodifenylu (1,3 g, 7 mmol) v methylenchloridu (25 ml) byl během 10 minut po kapkách přidáván roztok thionylchloridu (1,0 g, 8,4 mmol) v methylenchloridu (10 ml). V míchání se při 4 °C pokračovalo po dobu 4 hodin. Roztok byl zředěn methylenchloridem (10 ml), promyt studenou 1M kyselinou sírovou a potom extrahován 1 M hydroxidem sodným. pH vodného roztoku bylo nastaveno na hodnotu 8 až 8,5, roztok vyčiřen filtrací a potom dále okyselen roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 4. Po stání se vytvořená krystalická sraženina odfiltrovala, promyla vodou, vysušila a byla získána sloučenina uvedená v nadpisu (1,9 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,33 (3H, s), 3,52 (3H, s), 7,13 (1H, d), 7,20 – 7,35 (4H, m), 7,36 – 7,56 (7H, m).

V této specifikaci jsou uvedena všechna řešení vynálezu, jak jsou popsána v nárocích.

#### Farmakologické metody

#### Primární postupy a metody

Rakovina prostaty R-3327 AT-1 u mužů je tuhý nádor angiogenního typu. Dunning R-3327 AT-1 je rakovina prostaty krys a hodí se jako pokusný zvířecí model tohoto onemocnění. Nádor AT-1 je seriově subkutánně (sc) transplantován syngenickým

krysám chovu Copenhagen. Malé kousky nádoru jsou sc transplantovány krysím příjemcům a léčba vývoje nádoru u krysy začne v okamžiku, kdy jsou nádory snadno měřitelné, tedy přibližně 10. den po transplantaci. Dávky sloučenin se podávají jak orálně nebo parenterálně 5 dnů v týdnu po dobu 4 týdnů. Během pokusu se sleduje růst nádoru a změna tělesné hmotnosti.

#### Zkoušky k hodnocení prozánětlivých účinků

##### Syndrom bolestivosti u beaglů

Syndrom bolestivosti u beaglů (BPS) se odráží v klinických a laboratorních projevech, např. horečce, zvýšené rychlosti sedimentace erythrocytů (ESR), alkalických fosfátů (AP), navození akutní fáze proteinů a vaskulitidy, dává oprávnění považovat BPS jako model syndromu podobného chřipce vyvolaného u člověka roquinimexem. Onemocnění BPS je původem akutním zánětem. Nastávají četné změny v hematologickém složení a klinických chemických hodnotách. Sloučeniny byly beaglům podávány intravenózně. Dávky byly podávány po dobu 5 po sobě jdoucích dnů. Psi byli hodnoceni na prozánětlivou reakci, tj. zvýšenou ESR a AP. Byly stanoveny procentuální změny laboratorních hodnot mezi 8. dnem a počátkem.

##### Neurofilní zánět

Neurofilní zánět (NI) je vyvolán intradermální injekcí karrageninu nebo zymosanu. Akumulace neurofilů se hodnotí měřením aktivity neurofilního enzymu myeloperoxidázy z čelenžované kůže.

##### Tvorba edému

Tvorba edému je vyvolána intradermální injekcí karrageninu. Rozsah edému se hodnotí měřením extravazace plasmy intravenózně injikované Evansovy modře do čelenžované kůže.

##### Hypersenzitivita opožděného typu

Typ reakce opoždění hypersenzitivity (DTH) je zánětlivá reakce specifická na antigen a zprostředkovaná T-buňkami, která je vhodná ke studiu modulace imunologických a zánětlivých příhod. Myši jsou senzitivovány kutánním podáváním oxazolonu. Čelenžování se provádí lokálně na uších a zánětlivá reakce se kvantifikuje měřením změn tloušťky ucha.

K ilustraci vynálezu jsou uvedeny následující příklady, které však nijak neomezují jeho rozsah.

Mezi sloučeniny, kterým se dává přednost patří N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(4-chlorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid, N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-thiomethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid a N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid zde nazývané sloučenina A, B, C a D. Do toho je zahrnut i roquinimex jako referenční sloučenina zde nazvaná sloučenina E. Vedle toho byly jako referenční sloučeniny použity antineoplastické látky vinblastin (Meck index 12. vyd., č. 10119) a doxorubicin (Meck index 12. vyd., č. 3495).

#### Inhibice růstu nádoru

Sloučenina	dávka (mg.kg <sup>-1</sup> )	% snížení hmotnosti nádoru
A (vynález)	2 (sc)	37
B (vynález)	2 (po)	28
C (vynález)	2 (po)	39
D (vynález)	2 (sc)	38
E (referenční)	4 (sc)	30
vinblastin (referenční)	1 (iv) <sup>a)</sup>	0
vinblastin (referenční)	4 (iv) <sup>a)</sup>	toxický
doxorubicin (referenční)	4 (ip) <sup>a)</sup>	0
doxorubicin (referenční)	8 (ip) <sup>a)</sup>	31 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> léčba zahájena 11. den

<sup>b)</sup> 8 mg.kg<sup>-1</sup> doxorubicinu způsobilo ztrátu tělesné hmotnosti

## Syndrom bolestivosti u beaglů – procentuální změny (8. den proti počátku)

dávka, mg.kg <sup>-1</sup> p.o.	sloučenina A (vynález)		sloučenina E (referenční)	
	ESR	AP	ESR	AP
1	177	25	700	103
10	515	109		

Podávání sloučenin obecného vzorce I podle praktik předloženého způsobu terapie se provádí podáváním účinného množství zvolené sloučeniny pacientům, kteří takovou léčbu nebo profylaxi potřebují. Účinné množství jednotlivé sloučeniny stanoví lékař a závisí na takových faktorech, jako je onemocnění, které má být léčeno, závažnosti onemocnění nebo stavu, kterým pacient trpí a dalšími faktory podle lékařovy úvahy. Zjišťuje se, že sloučeniny jsou aktivní v nízkých dávkových hladinách a tudíž umožňují účinnou léčbu nebo profylaxi s malou pravděpodobností vedlejších účinků nebo zkřížených reakcí s další léčbou či léčivý. Uvažuje se o pohybu vhodné denní dávky k použití pro léčbu onemocnění mezi 0,002 mg.kg<sup>-1</sup> a přibližně 100 mg.kg<sup>-1</sup> tělesné hmotnosti, zvláště pak mezi 0,02 mg.kg<sup>-1</sup> a 10 mg.kg<sup>-1</sup> tělesné hmotnosti, v závislosti na specifických podmínkách, např. u rakoviny prostaty, která má být léčena, na stáří a hmotnosti určitého pacienta a určité pacientovy odezvy na medikaci. Přesné individuální dávky, rovněž tak jako denní dávky se stanoví podle standardních lékařských principů podle pokynů lékaře.

Účinná množství sloučenin obecného vzorce (I) se přednostně podávají pacientům, kteří takovou léčbu potřebují obvyklými způsoby a připravené jako obvyklé farmaceutické přípravky obsahující účinné množství účinné složky a vhodného farmaceuticky přijatelný nosič. „Farmaceuticky přijatelným“ se míní takový nosič, ředidlo či excipient, který musí být kompatibilní s dalšími složkami přípravku a nepoškozující jejich příjemce. Takové přípravky mohou mít různou formu, mohou být např. v roztocích, suspenzích, emulzích, tabletách, tobolkách a práscích, připravených k orálnímu podávání, jako sterilní roztoky k parenterálnímu podávání, čípky k rektálnímu zavádění nebo jako vhodné lokální přípravky. Při přípravě přípravků podle předloženého vynálezu je obvykle účinná složka přimísena k nosiči,

nebo nosičem zředěna, či do nosiče vložena, což může být forma tobolky, sáčku, papíru nebo jiného zásobníku. Pokud nosič slouží jako ředící látka, může to být tuhá, polotuhá či kapalná látka, která působí jako vehikulum, excipient nebo médium pro účinnou složku. Je možno též počítat s různými aditivami ke zlepšení stability či ke snadnějšímu podávání léčiva. Přípravek tedy může mít formu tablet, pilulek, prášků, pastilek, sáčků, prášků v oplatce, elixírů, suspenzí, emulgovaných roztoků, sirupů, aerosolů (jako pevných či v kapalném mediu), měkkých či tvrdých želatinových tobolek, čípků, sterilních injikovatelých roztoků, sterilně balených prášků a podobně. Běžné postupy pro výběr a přípravu vhodných farmaceutických přípravků jsou popsány například ve „Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Design“ od Aultona, M. B., Churchill Livingstone, 1988. Farmaceutické přípravky mohou také obsahovat přídatné terapeuticky vhodné látky jiné než je sloučenina obecného vzorce (I).

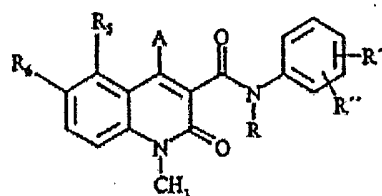
#### Literatura

1. Ichikawa, T., et al., The antitumor effects of the quinoline-3-carboxamide Linomide on Dunning R-3327 rat prostatic cancers. *Cancer Research* 52, 3022 – 3028, 1992
2. de Wit, R., et al., EORTC phase II study of daily oral linomide in metastatic renal cell carcinoma patients with good prognostic factors. *Eur. J. Cancer*, 33, 493 – 495, 1997
3. Kelly, D. F., Grimsell, C. S. G. a Kenyon, C. J., Polyarteritis in the dog: A case report. *Vet Record*, 92, 363 – 366, 1973
4. Harcourt, R.A., Polyarteritis in a colony of beagles. *Vet Record*, 102, 519 – 522, 1978



## Patentové nároky

## 1. Použití sloučenin obecného vzorce (I)



(I)

A se vybírá z  $OR_{41}$  a  $NR_{42}R_{43}$ , kde se

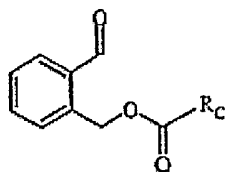
$R_{41}$  vybírá z vodíku a farmaceuticky přijatelných anorganických kationtů jako je sodík, draslík a vápník a organických kationtů jako je monoethanolamin, diethanolamin, dimethylaminoethanol, morfolin a podobných; a  $COR_A$ , kde se  $R_A$  vybírá z alkylových a arylových skupin jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tercbutyl, neopentyl, fenyl, benzyl, fenetyl a podobných;

$R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou stejné nebo různé a vybírají se z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu a cyklopropylu; nebo

$R_{42}$  je  $COR_B$ , kde

$R_B$  se vybírá  $C_1$ – $C_4$  alkyl, nebo

$COR_B$  je 2-acyloxymethylbenzoylová skupina



kde se  $R_C$  vybírá z methylu, ethylu, fenylu a benzylu a podobných;

$R$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, n-butylu, isobutylu, sek-butylu a allylu; s tou výjimkou, že  $R$  není vodík, pokud  $A$  je  $OR_{41}$ ;

$R'$  se vybírá z vodíku, methylu, methoxyly, fluoru, chloru, bromu, kyanoskupiny, trifluormethylu a  $OCH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$

$y = 1$  až  $3$  s výjimkou, kdy

$x + y = 3$ ;

a s výjimkou, že  $R'$  není vodík, pokud je  $R$  methyl a  $A$  je  $OR_{41}$ ;

$R''$  se vybírá z vodíku, fluoru a chloru s výjimkou, kdy se  $R''$  vybírá z fluoru a chloru pouze pokud se  $R'$  vybírá z fluoru a chloru;

$R_5$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, methoxyly, ethoxyly, fluoru, chloru, bromu, trifluormethylu, dimethylaminoskupiny a  $OCH_xF_y$  a  $OCH_2CH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$ ,

$y = 1$  až  $3$  s výjimkou, kdy

$x + y = 3$ , a

s dalšími výjimkami, kdy  $R_5$  není fluor, pokud  $A$  je  $OR_{41}$ ; a že  $R_5$  je vodík pouze pokud  $A$  je  $NR_{42}R_{43}$  a  $R'$  je trifluormethyl;

$R_6$  je vodík; nebo

$R_5$  a  $R_6$  tvoří společně methyldioxyskupinu;

nebo kteréhokoliv jejich tautomeru;

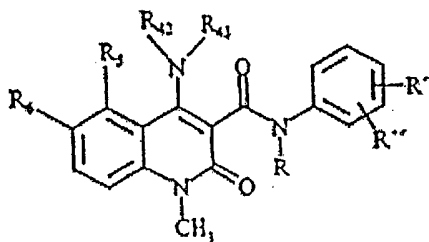
k výrobě medikamentu k léčbě rakoviny prsu a prostaty.

2. Použití sloučenin podle nároku 1 vyznačující se tím, že  $A$  je  $OR_{41}$ .
3. Použití sloučenin podle nároku 1 vyznačující se tím, že  $A$  je  $NR_{42}R_{43}$ .
4. Použití sloučenin podle nároku 1 a 2 vyznačující se tím, že  $R_5$  je methyl, ethyl, methoxyl, chlor, brom, a  $R_5$  a  $R_6$  jsou společně methyldioxylem.
5. Použití sloučenin podle nároku 1, 2 a 4 vyznačující se tím, že  $R$  je methyl a ethyl.
6. Použití sloučenin podle nároku 1, 2 a 5 vyznačující se tím, že  $R$  je ethyl a  $R'$  je vodík.

7. Použití sloučenin podle nároku 1, 2 a 4 vyznačující se tím, že R' se vybírá z paramethylu, methoxyly, chloru a trifluormethylu.
8. Použití sloučenin podle nároku 1, 2 a 4 vyznačující se tím, že se R' vybírá z meta- a parafluoru za předpokladu, že R' je orthofluor.
9. Použití sloučenin podle nároku 2 vyznačující se tím, že se R<sub>41</sub> vybírá z vodíku a sodíku.
10. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
11. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-ethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
12. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
13. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid nebo její sodné sole.
14. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-brom-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
15. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5,6-methylenedioxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
16. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-dimethylamino-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
17. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-(3-fluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
18. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(4-chlorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
19. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(4-methylfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
20. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.

21. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(2,5-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-chlor-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
22. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-(3-methoxyfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-ethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
23. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-ethyl-N-(4-chlorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
24. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-ethyl-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
25. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
26. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(2,5-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
27. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(4-trifluormethylfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
28. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(2,4-difluorfenyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-5,6-methylendioxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
29. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(4-methoxyfenyl)-1,2-dihydro-5-dimethylamino-4-hydroxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
30. Použití podle nároku 2 vyznačující se tím, že sloučeninou je  $R_5$  vybírá z methylu, ethylu, methoxyly, ethoxyly, chloru a bromu, nebo jsou  $R_5$  a  $R_6$  společně methylendioxyly.
31. Použití podle nároku 1.3, a 30 vyznačující se tím, že se R vybírá z methylu, ethylu a n-propylu.

32. Použití podle nároku 1,3 a 30 vyznačující se tím, že R je vodík.
33. Použití podle nároku 1,3 a 30 vyznačující se tím, že R je methyl a R' je vodík.
34. Použití podle nároku 1,3 a 30 vyznačující se tím, že R<sub>42</sub> a R<sub>43</sub> je vodík.
35. Použití podle nároku 1,3 a 30 vyznačující se tím, že R' se vybírá z vodíku, p-methylu, methoxyly, chloru a trifluormethylu.
36. Použití podle nároku 1,3 a 30 vyznačující se tím, že se R'' vybírá z m-fluoru a p-fluoru, za předpokladu, že R' je o-fluor.
37. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
38. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
39. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(N-methylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid.
40. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-methoxy-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
41. Použití podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučeninou je N-methyl-N-(4-trifluormethyl)fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
42. Sloučenina obecného vzorce (I'),



(I')

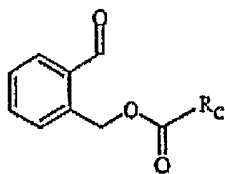
kde

$R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou stejné i různé a vybírají ze z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu a cyklopropylu; nebo

$R_{42}$  je  $COR_B$ , kde se

$R_B$  vybírá z  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; nebo

$COR_B$  je 2-acyloxymethylbenzoylová skupina



kde se

$R_C$  vybírá z methylu, ethylu, fenylu a benzylu a podobných;

$R$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, n-butylu, isobutylu, sek-butylu a allylu;

$R'$  se vybírá z vodíku, methylu, methoxylu, fluoru, chloru, bromu, kyanoskupiny, trifluormethylu a  $OCH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$

$y = 1$  až  $3$  s výjimkou, kdy

$x + y = 3$ ;

$R''$  se vybírá z vodíku, fluoru a chloru s výjimkou, kdy se  $R''$  vybírá z fluoru a chloru pouze pokud se  $R'$  vybírá z fluoru a chloru;

$R_5$  se vybírá z vodíku, methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, methoxylu, ethoxylu, fluoru, chloru, bromu, dimethylaminoskupiny a  $OCH_xF_y$  a  $OCH_2CH_xF_y$ ,

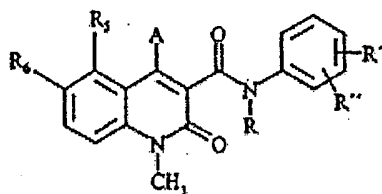
kde  $x = 0$  až  $2$ ,

$y = 1$  až  $3$  s výjimkou, kdy

$x + y = 3$ , a

- s další výjimkou, že  $R_5$  je vodík pouze pokud  $R'$  je trifluormethyl;  
 $R_6$  je vodík; nebo  
 $R_5$  a  $R_6$  tvoří společně methyldioxy;  
nebo kterýkoliv její tautomer.
43. Sloučeniny podle nároku 42, vyznačující se tím, že se  $R_5$  vybírá z methylu, ethylu, methoxyly, ethoxyly, a  $R_5$  a  $R_6$  jsou společně methyldioxylyem.
44. Sloučenina podle nároků 42 a 43, vyznačující se tím, že se  $R$  vybírá z methylu, ethylu a n-propylu.
45. Sloučenina podle nároků 42 a 43, vyznačující se tím, že  $R$  je vodík.
46. Sloučenina podle nároků 42 a 43, vyznačující se tím, že  $R$  je methyl a  $R'$  je vodík.
47. Sloučenina podle nároků 42 a 43, vyznačující se tím, že  $R_{42}$  a  $R_{43}$  jsou vodík.
48. Sloučenina podle nároků 42 a 43, vyznačující se tím, že  $R'$  se vybírá z vodíku a trifluormethylu.
49. Sloučeninou podle nároku 42 je N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
50. Sloučeninou podle nároku 42 je N-methyl-N-fenyl-4-amino-1,2-dihydro-5-methoxy-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
51. Sloučeninou podle nároku 42 je N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-4-(N-methylamino)-2-oxychinolin-3-karboxamid.
52. Sloučeninou podle nároku 42 je N-methyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-methoxy-4-(N-methylamino)-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.
53. Sloučeninou podle nároku 42 je N-methyl-N-(4-trifluormethyl)fenyl-4-amino-1,2-dihydro-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.

## 54. Sloučeniny obecného vzorce (I''')



(I''')

kde

A je  $OR_{41}$ , kde $R_{41}$  je  $COR_A$ , kde

$R_A$  se vybírá z alkylových a arylových skupin jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tercbutyl, neopentyl, fenyl, benzyl, fenetyl a podobných;

R se vybírá z methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, n-butylu, isobutylu, sek-butylu a allylu;

$R'$  se vybírá z vodíku, methylu, methoxyly, fluoru, chloru, bromu, kyanoskupiny, trifluormethylu a  $OCH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až 2 $y = 1$  až 3 s výjimkou, kdy $x + y = 3$ ;a s výjimkou, že  $R'$  není vodík, pokud je R methyl;

$R''$  se vybírá z vodíku, fluoru a chloru s výjimkou, kdy se  $R''$  vybírá z fluoru a chloru pokud je  $R'$  vybrán pouze z fluoru a chloru;

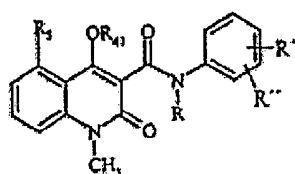
$R_5$  se vybírá z methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, methoxyly, ethoxyly, chloru, bromu, trifluormethylu, dimethylaminoskupiny a  $OCH_xF_y$  a  $OCH_2CH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až 2, $y = 1$  až 3 s výjimkou, kdy $x + y = 3$ , $R_6$  je vodík; nebo



$R_5$  a  $R_6$  jsou společně methylenedioxyem.

55. Sloučeniny obecného vzorce (I')



(I')

kde se

$R$  vybírá z methylu, ethylu, n-propylu, isopropylu, n-butylu, isobutylu, sec-butylu a allylu;

$R_{41}$  se vybírá z vodíku a farmaceuticky přijatelných anorganických kationtů jako je sodík, draslík a vápník a organických kationtů jako je monoethanolamin, diethanolamin, dimethylaminoethanol, morfolin a podobných; a  $COR_A$ , kde se  $R_A$  vybírá z alkylových a arylových skupin jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tercbutyl, neopentyl, fenyl, benzyl, fenetyl a podobných;

$R'$  se vybírá z vodíku, methylu, methoxyly, fluoru, chloru, bromu, kyanoskupiny, trifluormethylu a  $OCH_xF_y$ ,

kde  $x = 0$  až  $2$ ,

$y = 1$  až  $3$  s výjimkou, kdy

$x + y = 3$ , a

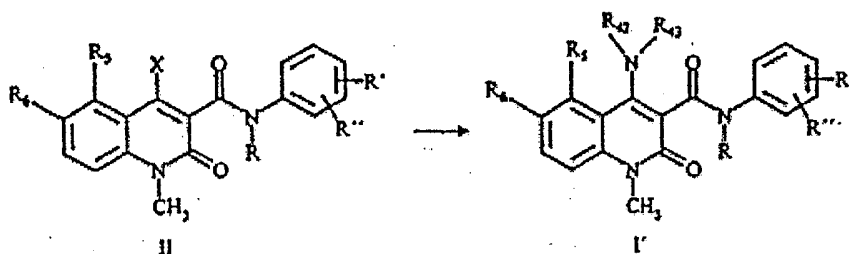
s další výjimkou, že  $R'$  není vodík, pokud je  $R$  methyl;

$R''$  se vybírá z vodíku, fluoru a chloru s výjimkou, kdy se  $R''$  vybírá z fluoru a chloru pokud je  $R'$  vybrán pouze z fluoru a chloru;

$R_5$  je dimethylaminoskupina,  
nebo jejich tautomery.

56. Sloučeninou podle nároku 55 je N-ethyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroxy-5-dimethylamino-1-methyl-2-oxychinolin-3-karboxamid.

57. Sloučenina podle nároků 54 až 56 se používá jako terapeutikum.
58. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jako aktivní složku sloučeninu obecného vzorce (I') podle nároku 42, sloučeninu obecného vzorce (I'') podle nároku 54 nebo sloučeninu obecného vzorce (I''') podle nároku 55 společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.
59. Farmaceutický přípravek podle nároku 58 vyznačující se tím, že obsahuje aktivní složku v kombinaci s dalšími terapeuticky aktivními látkami.
60. Farmaceutický přípravek podle nároku 58 vyznačující se tím, že v dávkové formě zajišťuje denní dávkování aktivní látky v množství od  $0,002 \text{ mg.kg}^{-1}$  přibližně do  $100 \text{ mg.kg}^{-1}$  tělesné hmotnosti, zvláště pak v množství mezi  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$  a  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$  tělesné hmotnosti.
61. Postup přípravy sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 42 až 53 vyznačující se tím, že se na í 4-chlor-1,2-dihydro-2-oxychinolin-3-karboxamidový derivát obecného vzorce (II)



působí aminosloučeninou ve vhodném rozpouštědle jako je alkohol, například v ethanolu.

62. Postup přípravy sloučenin podle nároků 54 až 56 reakcí vyznačující se tím, že se na esterové deriváty kyseliny chinolinkarboxylové mající obecný vzorec III

působí anilinem obecného vzorce IV ve vhodném rozpouštědle jako je toluen, xylen a podobně.

