

ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

**875-2003**

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 12. 2001**  
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/255 241**  
**60/296 499**  
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 12. 2000**  
**6. 6. 2001**  
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**  
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 11. 2003**  
 Vestník ÚPV SR č.: **11/2003**  
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/47850**  
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/083143**

(13) Druh dokumentu: **A3**(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

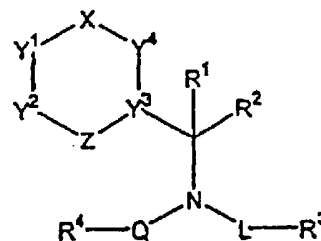
**A61K 31/517,**  
**C07D239/91,**  
**A61P 29/00,**  
**A61P 37/02,**  
**C07D403/12,**  
**C07D401/12,**  
**C07D401/04,**  
**C07D471/04,**  
**C07F 7/10,**  
**C07D235/14,**  
**C07D249/12,**  
**C07D405/04,**  
**C07D403/06,**  
**C07D413/14**

(71) Prihlasovateľ: **TULARIK INC., South San Francisco, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Medina Julio C., San Carlos, CA, US;**  
**Johnson Michael G., San Francisco, CA, US;**  
**Li An-Rong, South San Francisco, CA, US;**  
**Liu Jiwen, Belmont, CA, US;**  
**Huang Alan Xi, San Mateo, CA, US;**  
**Zhu Liusheng, Burlingame, CA, US;**  
**Marcus Andrew P., San Francisco, CA, US;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**(54) Názov: **CXR3 antagonistické zlúčeniny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:  
 CXR3 antagonistické zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorého substituenty sú určené v patentových nárokoch, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie na liečenie zápalových a imunitných stavov. Zlúčeniny modulujú expresiu a/alebo funkciu chemokínového receptora. Uvedené spôsoby sú užitočné na liečbu zápalových imuno-regulačných porúch a chorôb, ako je roztrúsená skleróza, reumatoidná artritída a diabetes I typu.



(I)

CXR3 antagonistické zlúčeniny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

### Oblasť techniky

Vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú užitočné na liečenie alebo prevenciu niektorých zápalových a imunoregulačných porúch a ochorení, vrátane astmy a alergií, ako aj autoimunitných patológií ako je reumatoidná artritída a ateroskleróza. Bližšie, vynález sa týka nových zlúčenín, ich prípravy a použitia ako modulátorov expresie a/alebo funkcie CXCR3.

Táto prihláška nárokuje výhody z US predbežnej patentovej prihlášky č. 60/255 241 z 11. decembra 2000 a 60/296 499 z 6. júna 2001, ktorých zverejnenia sa tu zahŕňajú týmto odkazom.

### Doterajší stav techniky

Chemokíny sú chemotaktické cytokíny, ktoré sú uvoľňované najrôznejšími bunkami na aktiváciu prísunu makrofágov, T buniek, eozinofilov, bazofilov a neutrofilov do miest zápalu (prehľad v: Schall, Cytokine 3, 165 až 183 (1991); Schall a ďalší, Curr. Opin. Immunol. 6, 865 až 873 (1994); Murphy, Rev. Immun. 12, 593 až 633 (1994)). Popri stimulácii chemotaxie chemokíny môžu selektívne vyvolávať aj iné zmeny v reagujúcich bunkách, vrátane zmien tvaru bunky, prechodného zvýšenia koncentrácie intracelulárnych voľných iónov vápnika ( $[Ca^{2+}]$ ), exocytózy granúl, preregulácie integrínu, tvorby bioaktívnych lipidov (napríklad leukotriénov) a respiračného zápalu, spojených s leukocytovou aktiváciou. Chemokíny sú tak včasnými spúšťačmi zápalovej odozvy, spôsobujúcimi uvoľnenie zápalového mediátora, chemotaktické pochody a extravazáciu do miest infekcie alebo zápalu.

Poznáme štyri skupiny chemokínov, CXC( $\alpha$ ), CC( $\beta$ ), C( $\gamma$ ) a CX<sub>3</sub>C( $\delta$ ), v závislosti od toho, či prvé dva cysteíny sú oddelené jednou aminokyselinou (C-X-C), alebo sú priľahlé (C-C), majú chýbajúci cysteínový pár (C), alebo sú oddelené tromi aminokyselinami (CXC<sub>3</sub>). Uvedené  $\alpha$ -chemokíny, ako je interleukín-8 (IL-8), stimulačne účinný proteín melanómového rastu (MGSA) a faktor 1 odvodený od

stromálnych buniek (SDF-1) sú chemotaktické predovšetkým pre neutrofilu a lymfocyty, zatiaľ čo  $\beta$ -chemokíny ako je RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , monocytový chemotaktický proteín- (MCP-1), MCP-2, MCP-3 a eotaxín sú chemitaktické pre makrofágy, T-bunky, eozinofily a bazofily (Deng a ďalší, Nature 381, 661 až 666 (1996)). Chemokín C lyfotaktín je špecifický pre lymfocyty (Kelner a ďalší, Science 266, 1395 až 1399 (1994)), zatiaľ čo CX<sub>3</sub>C chemokín fractalkín je špecifický pre lymfocyty a monocyty (Bazan a ďalší, Nature 385, 640 až 644 (1997)).

Chemokíny sa špecificky viažu na povrchové receptory bunky, ktoré patria do rodiny G-proteínmi viazaných sedem-transmembránových domén proteínov (prehľad v: Horuk, Trends Pharm. Sci. 15, 159 až 165 (1994)), označovaných ako "chemokínové receptory". Chemokínové receptory pri väzbe im príbuzných ligandov vysielajú intracelulárny signál cez združený heterotrimérny G-proteín, čo má za následok rýchle zvýšenie koncentrácie vnútrobunkového vápnika. Poznáme najmenej 12 ľudských chemokínových receptorov, ktoré viažu alebo poskytujú odozvu na  $\beta$ -chemokíny:

CCR1 (alebo "CKR-1" alebo "CC-CKR-1") MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-3, RANTES (Ben-Barruch a ďalší, J. Biol. Chem. 270, 22123 až 22128 (1995); Neote a ďalší, Cell 72, 415 až 425 (1993));

CCR2A a CCR2B (alebo "CKR-2A"/"CKR-2A" alebo "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2A") MCP-1, MCP-3, MCP-4;

CCR3 (alebo "CKR-3"; alebo "CC-CKR-3") eotaxín, RANTES, MCP; (Ponath a ďalší, J. Exp. Med. 183, 2437 až 2448 (1996));

CCR4 (alebo "CKR-4" alebo "CC-CKR-4") TARC, MDC (Imai a ďalší, J. Biol. Chem. 273, 1764 až 1768 (1998));

CCR5 (alebo "CKR-5" alebo "CC-CKR-5") MIP-1 $\alpha$ , Rantes, MIP-1 $\beta$  (Sansom a ďalší, Biochemistry 35, 3362 až 3367 (1996));

CCR6 MIP-3 $\alpha$  (Greaves a ďalší, J. Exp. Med. 186, 837 až 844 (1997));

CCR7 MIP-3 $\beta$  a 6Ckín (Campbell a ďalší, J. Cell. Biol., 141, 1053 až 1059 (1998));

CCR8 I-309, HHV8 vMIP-I, HHV-8 vMIP-II, MCV vMCC-I (Dairaghi a ďalší, J. Biol. Chem. 274, 21569 až 21574 (1999));

CCR9 TECK (Zaballos a ďalší, J. Immunol. 162, 5671 až 5675 (1999)),  
D6 MIP-1 $\beta$ , RANTES, a MCP-3 (Nibbs a ďalší, J. Biol. Chem. 272, 32078 až  
32083 (1997)), a

Duffy-ho krvný skupinový antigén RANTES, MCP-1 (Chaudhun a ďalší, J. Biol.  
Chem. 269, 7835 až 7838 (1994)).

Preukázalo sa, že chemokínové receptory ako CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CX<sub>3</sub>CR1 a XCR1 sú dôležité mediátory zápalových a imuno-regulačných porúch a ochorení, vrátane astmy a alergických ochorení, ako aj autoimunitných patológií ako je reumatoidná artritída a ateroskleróza.

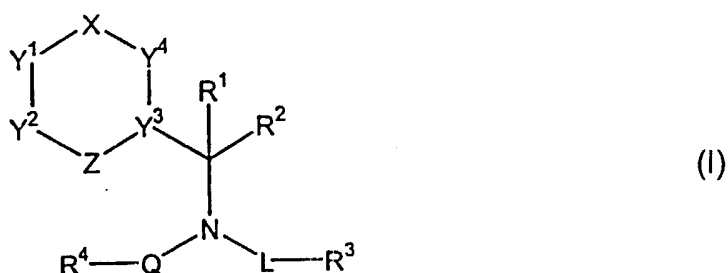
CXCR3 chemokínový receptor je exprimovaný primárne v T lymfocytoch a jeho funkčnú aktivitu možno merať cytosólovým zvýšením vápnika alebo chemotaxiou. Uvedený receptor sa pred časom označoval GPR9 alebo CKR-L2. Jeho chromozomálna lokácia medzi chemokínovými receptormi je nezvyčajná v tom, že je lokalizovaný v Xq13. Ligandy, ktoré boli identifikované ako selektívne a majú vysokú afinitu sú už uvedené CXC chemokíny, IP10, MIG a ITAC.

Vysoko selektívna expresia CXCR3 umožňuje ho považovať za ideálny cieľ intervencie na prerušenie nevhodnej T bunkovej dráhy. Klinické indikácie pre také intervencie sú v autoimunitných ochoreniach sprostredkovaných T-bunkami ako je roztrúsená skleróza, reumatoidná artritída a diabetes I. typu. Nevhodná infiltrácia T-buniek nastáva tiež pri psoriáze a ďalších stavoch patogénnych kožných zápalov, hoci tieto ochorenia nemusia byť pravými autoimunitnými poruchami. Preregulácia IP-10 expresie v keratinocytoch je z tohto hľadiska bežný jav v kožných imunopatológiách. Inhibícia CXCR3 môže byť prospešná na zníženie odmietavej reakcie pri transplantácii orgánov. Ektopická expresia CXCR3 v niektorých nádoroch, najmä v podskupine B-bunkových malignancií ukazuje, že selektívne inhibítory CXCR3 budú cenné v nádorovej imunoterapii, najmä v potláčaní metastáz.

Z hľadiska klinickej dôležitosti CXCR3 identifikácia zlúčenín modulujúcich funkciu CXCR3 znamená lákavú cestu vo vývoji nových terapeutických látok. Takých zlúčenín sa týka tento vynález.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú zlúčeniny, ktoré sú užitočné na liečenie alebo prevenciu niektorých zápalových a imunoregulačných porúch a ochorení, vrátane astmy a alergií, ako aj autoimunitných patológií ako je reumatoidná artritída a ateroskleróza. Tieto zlúčeniny majú všeobecný vzorec I



kde

X znamená väzbu, -C(O)-, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- alebo -N=;

Z znamená väzbu, -N=, -O-, -S-, -N(R<sup>17</sup>)- alebo -C(R<sup>7</sup>)= s podmienkou, že X a Z obidve súčasne neznámajú väzbu;

L znamená väzbu, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén;

Q znamená väzbu, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>SO- alebo -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> a L a Q môžu byť spolu viazané za vzniku 5- až 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 3 heteroatómy.

Uvedené symboly R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> vzájomne nezávisle znamenajú H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo môžu byť spolu spojené a vytvárajú 3- až 8-členný kruh, ktorý má 0 až 2 heteroatómy ako súčasť kruhu a R<sup>2</sup> a L môžu byť vzájomne spojené za vzniku 5- alebo 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 4 heteroatómy.

Symbol R<sup>3</sup> znamená hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyklyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylamino, amidino, guanidino, ureido, kyano, heteroaryl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> alebo -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>.

Symbol R<sup>4</sup> znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl alebo aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl.

Symbole  $R^5$  a  $R^6$  vzájomne nezávisle znamenajú H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, alebo  $R^5$  a  $R^6$  môžu spolu vytvárať 3- až 7- členný kruh.

Symbole  $R^7$  a  $R^8$  vzájomne nezávisle znamenajú H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl.

Symbole  $R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{11}$  každý nezávisle znamená H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl alebo aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl.

Pokiaľ sa týka súčastí kruhu  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  a  $Y^4$ , symboly  $Y^1$  a  $Y^2$  vzájomne nezávisle znamenajú  $-C(R^{12})=$ ,  $-N=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  alebo  $-N(R^{13})-$ . Symbol  $Y^3$  znamená N alebo C, pričom uhlíkový atóm je dvojitou väzbou viazaný buď na Z alebo na  $Y^4$ ; a symbol  $Y^4$  znamená  $-N(R^{14})-$ ,  $-C(R^{14})=$ ,  $-N=$  alebo  $-N(R^{14})-C(R^{15})(R^{16})-$ . V uvedených skupinách symbol  $R^{12}$  znamená H, halogén, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, alebo ak  $Y^1$  a  $Y^2$  sú obidve skupiny  $-C(R^{12})=$ , potom dve skupiny  $R^{12}$  možno kombinovať za vzniku substituovaného alebo nesubstituovaného 5- až 6- členného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového alebo heteroarylového kruhu; alebo ak  $Y^1$  je  $-C(R^{12})=$  a X je  $-C(R^5)=$  alebo  $-C(R^5)(R^6)-$ , potom  $R^{12}$  a  $R^5$  môžu byť viazané tak, že tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh. Ďalej, symbol  $R^{13}$  znamená H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl alebo aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl. Symbol  $R^{14}$  znamená (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl;  $R^{15}$  a  $R^{16}$  sú vzájomne nezávisle vybrané z H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylu a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylu; a  $R^{17}$  je vybrané z H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylu, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylu, heteroarylu, arylu, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylu, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylu, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylu a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylu, alebo keď  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$  alebo  $-N(R^{13})-$ , potom  $R^{17}$  možno viazať s  $R^{12}$  alebo  $R^{13}$ , pričom môžu tvoriť substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový alebo heteroarylový kruh; s výnimkou, keď kruhový systém, obsahujúci  $Y^3$  je chinazolinónový alebo chinolinónový kruhový systém a  $R^4-Q$  je substituovaný alebo nesubstituovaný (C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)alkyl, potom  $R^3-L$  je iné ako

substituovaný alebo nesubstituovaný (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén, viazaný na -NR'R", kde R' a R" sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík a (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, alebo sú spojené s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané a tvoria 5, 6- alebo 7-členný kruh.

Pokiaľ sa neuvádza inak, zlúčeniny hore uvedeného vzorca sa chápu tak, že zahŕňajú ich farmaceuticky prípustné soli a prekurzory.

Tento vynález sa týka tiež farmaceutických prostriedkov obsahujúcich zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky prípustnú látku alebo nosič.

Vynález sa ďalej týka použitia terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu zápalových alebo imunitných stavov alebo porúch u subjektu, ktorý takú liečbu alebo prevenciu potrebuje.

Vynález sa tiež týka použitia terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu stavov alebo porúch sprostredkovaných CXCR3 chemokínovým receptorom u subjektu, ktorý takú liečbu alebo prevenciu potrebuje.

Vynález sa týka tiež spôsobov modulácie CXCR3, pričom uvedené spôsoby zahŕňajú uvedenie zlúčeniny vzorca I do styku s bunkou.

Vynález sa ďalej týka spôsobov modulácie CXCR3, pričom uvedené spôsoby zahŕňajú uvedenie zlúčeniny vzorca I do styku s CXCR3 proteínom.

## Definície

Výraz "alkyl", samostatne alebo ako časť iného substituenta, znamená (pokiaľ nie je uvedené inak) nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec, alebo cyklický uhľovodíkový radikál, alebo ich kombináciu, ktorý môže byť celkom nasýtený, mono- alebo polynenasýtený a môže zahŕňať di- a multivalentné radikály s vyznačeným počtom atómov uhlíka (napríklad C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> znamená jeden až desať uhlíkov). Príklady nasýtených uhľovodíkových radikálov zahŕňajú skupiny ako je metyl, etyl, *n*-propyl, izopropyl, *n*-butyl, *terc*-butyl, izobutyl, *sek*-butyl, cyklohexyl (cyklohexyl)metyl, cyklopropylmetyl, homológy a izoméry ako napríklad *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-oktyl a podobné. Nenasýtená alkylová skupina je skupina, ktorá má jednu alebo viac dvojitých väzieb alebo trojitých väzieb. Príklady nenasýtených alkylových skupín

zahŕňajú vinyl, 2-propenyl, krotyl, 2-izopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etinyl, 1- a 3-propinyl, 3-butinyl a vyššie homológy a izoméry.

Výraz "alkylén", samostatne alebo ako časť iného substituenta, znamená divalentný radikál odvodený od alkánu ako je napríklad  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  a ďalej zahŕňa skupiny, ktoré sa opisujú výrazom "heteroalkylén". Alkylová (alebo alkylénová) skupina bude mať typicky 1 až 24 atómov uhlíka; v tomto vynáleze sú výhodné skupiny, ktoré majú desať alebo menej atómov uhlíka. Výraz "nižší alkyl" alebo "nižší alkylén" znamená kratší alkylový reťazec alebo alkylénovú skupinu, ktoré majú všeobecne osem alebo menej atómov uhlíka.

Výrazy "alkoxy", "alkylamino" a "alkyltio" (alebo tioalkoxy) sa tu používajú v ich bežnom význame a označujú tie alkylové skupiny viazané k zvyšku molekuly cez kyslíkový atóm, aminoskupinu alebo atóm síry. Podobne výraz "dialkylamino" znamená aminoskupinu, na ktorú sú viazané dve alkylové skupiny, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne.

Výraz "heteroalkyl", samostatne alebo ako časť iného substituenta, znamená (pokiaľ sa neuvádza inak) stály nerozvetvený alebo rozvetvený reťazec, alebo cyklický uhľovodíkový radikál, alebo ich kombináciu, obsahujúci vyznačený počet atómov uhlíka a od jedného do troch heteroatómov, vybraných za skupiny ktorá pozostáva z O, N, Si a S a pričom atóm dusíka a atóm síry môžu byť oxidované a atóm dusíka môže byť kvarternizovaný. Heteroatóm(y) O, N a S môžu byť vložené v hociktorej vnútornej polohe heteroalkylovej skupiny. Heteroatóm Si môže byť vložený v ktorejkoľvek polohe heteroalkylovej skupiny, vrátane polohy, v ktorej je alkylová skupina pripojená k zvyšku molekuly. Príklady zahŕňajú  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  a  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . Za sebou môžu nasledovať až dva heteroatómy, napríklad  $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$  a  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ . Keď je použitá predpona ako (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), na heteroalkylovú skupinu s vyznačeným počtom atómov uhlíka (dva až osem v tomto prípade), potom to znamená, že uvedený počet zahŕňa aj heteroatómy. Napríklad, C<sub>2</sub>-heteroalkylová skupina znamená skupinu, ktorá zahŕňa napríklad  $-\text{CH}_2\text{OH}$  (jeden uhlíkový atóm a jeden heteroatóm nahrádzajúci uhlíkový atóm) a  $-\text{CH}_2\text{SH}$ . Výraz "heteroalkylén", samostatne alebo ako časť iného substituenta, znamená divalentný



radikál odvodený od heteroalkylu, napríklad  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{CH}_2-$  a  $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$ . V heteroalkylénových skupinách môžu heteroatómy tiež obsadzovať jeden alebo obidva konce reťazca (napríklad alkylénoxy, alkyléndioxy, alkylén-amino, alkyléndiamino a podobné). Ešte ďalej, v alkylénových a heteroalkylénových spojovacích skupinách nie je zahrnutá orientácia spojovacej skupiny.

Výrazy "cykloalkyl" a "heterocykloalkyl" samostatne, alebo v kombinácii s inými výrazmi znamenajú (pokiaľ sa neuvádza inak) cyklické obmeny "alkylu" a "heteroalkylu". V heterocykloalkylovej skupine môže heteroatóm obsadzovať polohu, v ktorej je heterocyklus pripojený na zvyšok molekuly. Príklady cykloalkylu zahŕňajú cyklopentyl, cyklohexyl, 1-cyklohexenyl, 3-cyklohexenyl, cykloheptyl a podobné. Príklady heterocykloalkylu zahŕňajú 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidiny, 2-piperidiny, 3-piperidiny, 4-morfoliny, 3-morfoliny, tetrahydrofurán-2-yl, tetrahydrofurán-3-yl, tetrahydrotién-2-yl, tetrahydrotién-3-yl, 1-piperaziny, 2-piperaziny a podobné.

Výraz "halogén", samostatne alebo ako časť iného substituenta znamená, pokiaľ nie je uvedené inak, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu. Výrazy ako "halogénalkyl" znamenajú monohalogénalkyl a polyhalogénalkyl. Napríklad výraz "halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl" znamená, že zahŕňa trifluórmetyl, 2,2,2-trifluóretyl, 4-chlór-butyl, 3-brómpropyl a podobné.

Výraz "aryl" znamená, pokiaľ nie je uvedené inak, polynenasýtený, typicky aromatický, uhľovodíkový substituent, ktorým môže byť jednokruhový alebo viackruhový systém (až do troch kruhov), ktoré sú spolu kondenzované alebo kovalentne viazané. Výraz "heteroaryl" sa týka arylových skupín (alebo kruhov), ktoré obsahujú od 0 do 4 heteroatómov, vybraných z N, O a S, pričom atómy dusíka a síry môžu byť oxidované a atóm(y) dusíka môže(u) byť kvarternizovaný(é). Heteroarylová skupina môže byť pripojená k zvyšku molekuly cez heteroatóm. Neobmedzujúcimi príkladmi arylových a heteroarylových skupín sú fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 4-bifenyl, 1-pyrol, 2-pyrol, 3-pyrazol, 2-imidazol, 4-imidazol, pyrazin, 2-oxazol, 4-oxazol, 2-fenyl-4-oxazol, 5-oxazol, 3-izoxazol, 4-izoxazol, 5-izoxazol, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-benzotiazol, purin, 2-benzimidazol, 5-indol, 1-izochinol, 5-izochinol, 2-chinoxaliny, 5-chinoxaliny, 3-

chinolyl a 6-chinolyl. Substituenty pre každý z hore uvedených arylových a heteroarylových kruhových systémov sú vybrané zo skupiny vhodných substituentov opísaných ďalej.

V krátkosti, výraz "aryl", ak sa použije v spojení s ďalšími výrazmi (napríklad s výrazmi aryloxy, aryltioxy, arylalkyl) zahŕňa arylové aj heteroarylové kruhy, určené hore. Tak výraz "arylalkyl" zahŕňa radikály, v ktorých je aryllová skupina pripojená k alkylovej skupine (napríklad benzyl, fenetyl, pyridylmetyl a podobné) vrátane takých alkylových skupín, v ktorých uhlíkový atóm (napríklad metylénová skupina) je nahradený napríklad atómom kyslíka (napríklad fenoxymetyl, 2-pyridyloxymetyl, 3-(1-naftyloxy)propyl a podobné).

Každý z hore uvedených výrazov (napríklad "alkyl", "heteroalkyl", "aryl" a "heteroaryl") zahŕňa substituované aj nesubstituované formy uvedených radikálov. Výhodné substituenty pre každý typ radikálu sa uvádzajú ďalej.

Substituentami pre alkylové a heteroalkylové radikály (vrátane skupín často označované ako alkylén, alkenyl, heteroalkylén, heteroalkenyl, alkynyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, cykloalkenyl a heterocykloalkenyl) môžu byť rôzne skupiny vybrané z:  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , -halogénu,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''-C(O)_2R'$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-CN$  a  $-NO_2$  v počte v rozsahu od 0 do  $(2m'+1)$ , kde  $m'$  je celkový počet uhlíkových atómov v takých radikáloch.  $R'$ ,  $R''$  a  $R'''$  vzájomne nezávisle každý znamená H, nesubstituovaný( $C_1-C_8$ )alkyl a heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, aryl substituovaný jedným až tromi atómami halogénu, skupinu alkoxy alebo tioalkoxy, alebo aryl- $(C_1-C_4)$ alkylovú skupinu. Keď sú  $R'$  a  $R''$  viazané na ten istý atóm dusíka, môžu sa spojiť s uvedeným dusíkovým atómom a tvoriť 5-, 6- alebo 7-členný kruh. Napríklad  $-NR'R''$  môže zahŕňať 1-pyrolidiny a 4-morfoliny. Z hore uvedenej diskusie substituentov je odborníkovi v danej oblasti zrejmé, že výraz "alkyl" v jeho najširšom význame môže zahŕňať skupiny ako je halogénalkyl (napríklad  $-CF_3$  a  $-CH_2CF_3$ ) a acyl (napríklad  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)CH_2OCH_3$  a podobné). Je výhodné, ak alkylové skupiny majú od 0 do 3 substituentov, výhodnejšie 0, 1 alebo dva substituenty, pokiaľ nie sú inak určené.

Podobne, substituentami pre arylové a heteroarylové skupiny môžu byť rôzne skupiny, vybrané z: -halogénu,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR'-C(O)-NR''R'''$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , perfluór( $C_1-C_4$ )alkoxy a perfluór( $C_1-C_4$ )alkyl, v počte v rozmedzí od nuly do celkového počtu otvorených valencií na aromatickom kruhovom systéme; a kde  $R'$ ,  $R''$  a  $R'''$  sú vzájomne nezávisle vybrané z H, ( $C_1-C_8$ )-alkylu a heteroalkylu, nesubstituovaného arylu a heteroarylu, (nesubstituovaný aryl)-( $C_1-C_4$ )alkylu a (nesubstituovaný aryl)oxy-( $C_1-C_4$ )alkylu.

Dva zo substituentov na susedných atónoch arylového alebo heteroarylového kruhu môžu byť nahradené substituentom vzorca  $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ , pričom T a U sú vzájomne nezávisle  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$  alebo jednoduchá väzba a q je celé číslo od 0 do 2. Alternatívne dva zo substituentov na susedných atónoch arylového alebo heteroarylového kruhu môžu byť nahradené substituentom vzorca  $-A-(CH_2)_r-B-$ , pričom A a B sú vzájomne nezávisle  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-NR'-$  alebo jednoduchá väzba a r je celé číslo od 1 do 3. Jedna z jednoduchých väzieb nového, tak vytvoreného kruhu môže byť tiež nahradená dvojitou väzbou. Alternatívne, dva zo substituentov na susedných atónoch arylového alebo heteroarylového kruhu možno nahradiť substituentom vzorca  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ , pričom s a t sú vzájomne nezávisle celé čísla od 0 do 3 a X je  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  alebo  $-S(O)_2NR'-$ . Substituent  $R'$  v  $-NR'-$  a  $-S(O)_2NR'-$  je vybraný z vodíka alebo nesubstituovanej ( $C_1-C_6$ )alkylovej skupiny.

V tomto spise používaný výraz "heteroatóm" zahŕňa kyslík (O), dusík (N), síru (S) a kremík (Si).

Výraz "farmaceuticky prípustná soľ" zahŕňa soli účinných zlúčenín s pomerne netoxickými kyselinami alebo zásadami, ktoré sú pripravené v závislosti od jednotlivých substituentov nachádzajúcich sa v opisovaných zlúčeninách. Keď zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú relatívne kyslé funkčné skupiny, možno z nich získať adičné soli so zásadami privedením neutrálnej formy takých zlúčenín do styku s dostatočným množstvom vyžadovanej zásady ako takej, alebo vo vhodnom inertnom rozpúšťadle. Príklady farmaceuticky prípustných adičných solí so zásadami zahŕňajú sodnú, draselnú, vápenatú, amónnu, organickú amino-, alebo

horečnatú soľ, alebo podobné soli. Keď zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú relatívne zásadité funkčné skupiny, možno z nich získať adičné soli s kyselinami privedením neutrálnej formy takých zlúčenín do styku s dostatočným množstvom vyžadovanej kyseliny ako takej, alebo vo vhodnom inertnom rozpúšťadle. Príklady farmaceuticky prípustných adičných solí s kyselinami zahŕňajú soli odvodené od anorganických kyselín ako sú kyseliny chlorovodíková, bromovodíková, dusičná, uhličítá, monohydrogenuhličítá, fosforečná, monohydrogenfosforečná, dihydrogenfosforečná, sírová, monohydrogensírová, jodovodíková alebo fosforitá a podobné, ako aj soli odvodené od relatívne netoxických organických kyselín ako sú kyselina octová, propiónová, izomaslová, maleínová, malónová, benzoová, jantárová, korková, fumárová, hydroxyfenyloctová, ftálová, benzénsulfónová, *p*-tolylsulfónová, citrónová, vínna, metánsulfónová a podobné. Zahrnuté sú tiež soli aminokyselín ako argináty a podobné a soli organických kyselín ako je kyselina glukurónová alebo galakturónová a podobné (pozri napríklad Berge a ďalší, J. Pharm. Sci. 66, 1 až 19 (1977)). Niektoré špecifické zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú aj zásadité aj kyslé funkčné skupiny, čo umožňuje premenu týchto zlúčenín na adičné soli alebo so zásadami alebo na adičné soli s kyselinami.

(1) Výrazy "liečba" "liečiť" alebo "liečenie" ako sa tu používajú, znamenajú spôsob úľavy alebo odstránenia choroby a/alebo jej sprievodných symptómov. Výrazy "prevencia", "predchádzanie", "ochrana" alebo "profylaxia" ako sa tu používajú, znamenajú spôsob zabránenia, aby subjekt neochorel.

Neutrálne formy zlúčenín možno regenerovať opätovným stykom soli so zásadou alebo kyselinou a bežnou izoláciou pôvodnej zlúčeniny. Pôvodná forma zlúčeniny sa odlišuje od rôznych foriem solí niektorými fyzikálnymi vlastnosťami ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale na účely podľa tohto vynálezu sú soli inak ekvivalentné pôvodnej forme zlúčeniny.

Popri formách adičných solí sa tento vynález týka zlúčenín, ktoré sú vo forme prekurzorov. Prekurzory opisovaných zlúčenín sú také zlúčeniny, ktoré ľahko podliehajú chemickým zmenám v fyziologických podmienkach, pričom vznikajú zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Prekurzory možno navyše premeniť na zlúčeniny podľa tohto vynálezu chemickými alebo biochemickými spôsobmi v *ex vivo* prostredí. Prekurzory možno napríklad pomaly premeniť na zlúčeniny podľa tohto

vynálezu pri ich použití v transdermálnych zásobníkových náplastiach s vhodným enzýmom alebo chemickým činidlom. Prekurzory sú v niektorých situáciách veľmi užitočné, lebo ich možno ľahšie podávať ako pôvodné zlúčeniny. Môžu byť napríklad biologicky dostupné perorálnym podávaním, zatiaľ čo pôvodné liečivo nie je. Prekurzor môže mať tiež lepšiu rozpustnosť v farmakologických prostriedkoch ako pôvodná zlúčenina. V oblasti liečiv je známy značný počet prekurzorových derivátov, napríklad také liečivá, ktoré sa štiepia hydrolýzou alebo oxidačnou aktiváciou prekurzora. Príkladom prekurzora (ale bez akéhokoľvek obmedzenia vynálezu) môže byť zlúčenina podľa vynálezu, ktorá je podávaná ako ester ("prekurzor"), ktorý je ale metabolicky hydrolyzovaný na karboxylovú kyselinu, čo je účinná látka. Ďalšie príklady zahŕňajú peptidylové deriváty zlúčeniny podľa vynálezu.

Niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu jestvovať v nesolvátovaných formách ako aj v solvátovaných formách, vrátane hydratovaných foriem. Solvátové formy vo všeobecnosti sú ekvivalentné nesolvátovým formám a považujú sa za zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu. Niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu jestvovať v niekoľkých kryštalických formách alebo v amorfnej forme. Vo všeobecnosti, na použitie podľa tohto vynálezu sú všetky fyzikálne formy ekvivalentné a považujú sa za zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu.

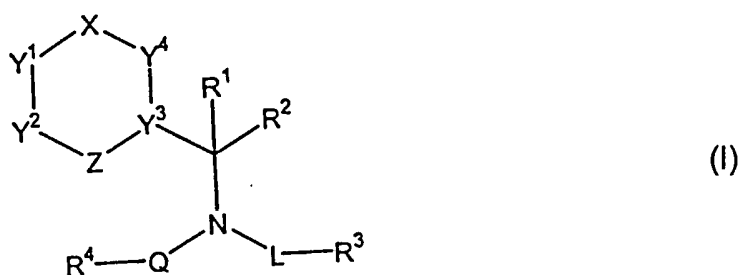
Niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú asymetrické atómy uhlíka (optické centrá) alebo dvojité väzby; racemáty, diastereoméry, geometrické izoméry a jednotlivé izoméry sa všetky považujú za zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu tiež obsahovať neprirodzené podiely izotopov jedného alebo viac atómov, tvoriacich uvedené zlúčeniny. Napríklad zlúčeniny s rádioaktívnymi izotopmi ako je napríklad trícium ( $^3\text{H}$ ), jód-125 ( $^{125}\text{I}$ ) alebo uhlík-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Rádioaktívne značené zlúčeniny sú užitočné ako terapeutické látky, napríklad rakovinové terapeutické látky, ako výskumné činidlá, napríklad ako reakčné činidlá v analýze väzbovosti, a ako diagnostické látky, napríklad *in vivo* kontrastné látky. Všetky izotopové varianty zlúčenín podľa tohto vynálezu, či už rádioaktívne alebo neaktívne sa považujú za zahrnuté v rozsahu tohto vynálezu.

Uskutočnenia vynálezu

Vynález je zameraný na zlúčeniny, prostriedky a spôsoby užitočné na moduláciu chemokínovej receptorovej aktivity, najmä aktivity CXCR3. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú také zlúčeniny, ktoré inhibujú najmenej jednu funkciu alebo vlastnosť CXCR3 proteínu cicavcov, napríklad ľudského CXCR3 proteínu. Schopnosť zlúčeniny inhibovať takú funkčnosť možno preukázať väzbovou analýzou (napríklad väzbou ligandu alebo agonistu), signalizačnou analýzou (napríklad aktiváciou G proteínu cicavcov, indukciou rýchleho a prechodného zvýšenia koncentrácie cytosólového voľného vápnika), a/alebo odozvou buniek (napríklad stimuláciou chemotaxie, exocytózou alebo leukocyty uvoľňovaným zápalovým mediátorom).

Vynález sa týka zlúčenín, ktoré sú užitočné ako antagonisty CXCR3, ktoré majú využitie najmä na liečenie alebo prevenciu zápalu. Tieto zlúčeniny majú všeobecný vzorec I



kde

X znamená väzbu, -C(O)-, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- alebo -N=;

Z znamená väzbu, -N=, -O-, -S-, -N(R<sup>17</sup>)- alebo -C(R<sup>7</sup>)= s podmienkou, že X a Z obidve súčasne neznamenajú väzbu;

L znamená väzbu, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén;

Q znamená väzbu, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>SO- alebo -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>; a L a Q môžu byť spolu viazané za vzniku 5- až 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 3 heteroatómy.

Uvedené symboly R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> vzájomne nezávisle znamenajú H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl alebo heteroaryl, alebo môžu byť spolu spojené a vytvárajú 3- až 8-členný kruh, ktorý má od 0 do 2 heteroatómy ako súčasť kruhu a R<sup>2</sup> a L môžu byť vzájomne spojené za vzniku 5- alebo 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 4 heteroatómy.

Symbol  $R^3$  znamená hydroxy,  $(C_1-C_8)$ alkoxy, amino,  $(C_1-C_8)$ alkylamino, di $(C_1-C_8)$ alkylamino,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl,  $(C_3-C_9)$ heterocyklyl,  $(C_1-C_8)$ acylamino, amidino, guanidino, ureido, kyano, heteroaryl,  $-CONR^9R^{10}$  alebo  $-CO_2R^{11}$ .

Symbol  $R^4$  znamená  $(C_1-C_{20})$ alkyl,  $(C_2-C_{20})$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_6)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_6)$ alkyl alebo aryl $(C_2-C_6)$ heteroalkyl.

Symbole  $R^5$  a  $R^6$  vzájomne nezávisle znamenajú H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, alebo  $R^5$  a  $R^6$  môžu spolu vytvárať 3- až 7- členný kruh.

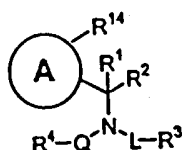
Symbole  $R^7$  a  $R^8$  vzájomne nezávisle znamenajú H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl.

Symbole  $R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{11}$  každý nezávisle znamená H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl alebo aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl.

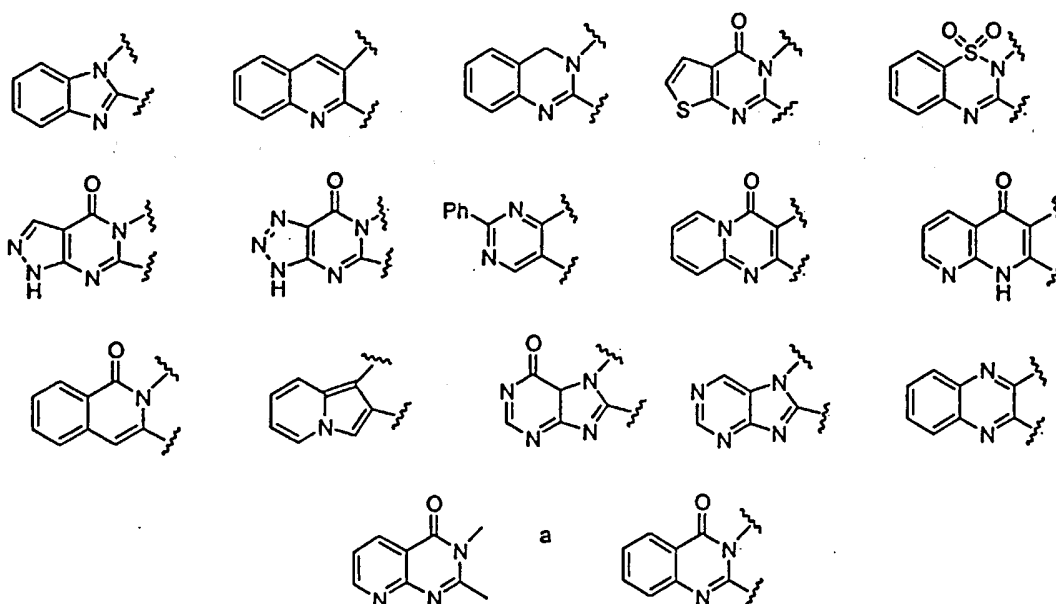
Čo sa týka súčastí kruhu  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  a  $Y^4$ , symboly  $Y^1$  a  $Y^2$  vzájomne nezávisle znamenajú  $-C(R^{12})=$ ,  $-N=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  alebo  $-N(R^{13})-$ . Symbol  $Y^3$  znamená N alebo C, pričom uhlíkový atóm je dvojitou väzbou viazaný alebo na Z alebo na  $Y^4$ ; a symbol  $Y^4$  znamená  $-N(R^{14})-$ ,  $-C(R^{14})=$ ,  $-N=$  alebo  $-N(R^{14})C(R^{15})(R^{16})-$ . V uvedených skupinách symbol  $R^{12}$  znamená H, halogén, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, alebo ak  $Y^1$  a  $Y^2$  sú obidve skupiny  $-C(R^{12})=$ , potom dve skupiny  $R^{12}$  možno kombinovať za vzniku alebo substituovaného alebo nesubstituovaného 5- až 6 členného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového alebo heteroarylového kruhu; alebo ak  $Y^1$  je  $-C(R^{12})=$  a X je  $-C(R^5)=$  alebo  $-C(R^5)(R^6)-$ , potom  $R^{12}$  a  $R^5$  môžu byť viazané tak, že tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh. Ďalej, symbol  $R^{13}$  znamená H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl alebo aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl. Symbol  $R^{14}$  znamená  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl, aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl $(C_1-C_8)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl;  $R^{15}$  a  $R^{16}$  sú vzájomne nezávisle vybrané z H,  $(C_1-C_8)$ alkyl a  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl; a  $R^{17}$  je vybrané z H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-$

C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, alebo keď Y<sup>2</sup> je -C(R<sup>12</sup>)= alebo -N(R<sup>13</sup>)-, potom R<sup>17</sup> sa môže viazať s R<sup>12</sup> alebo R<sup>13</sup>, pričom môžu tvoriť substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový alebo heteroarylový kruh; s výnimkou, keď kruhový systém, obsahujúci Y<sup>3</sup> je chinazolinónový alebo chinolinónový kruhový systém a R<sup>4</sup>-Q- je substituovaný alebo nesubstituovaný (C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)alkyl, potom R<sup>3</sup>-L je iné ako substituovaný alebo nesubstituovaný (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkylén viazaný na -NR'R'', kde R' a R'' sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík a (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, alebo sú spojené s dusíkovým atómom ku ktorému sú viazané a tvoria 5, 6- alebo 7-členný kruh.

Je zrejmé, že v uskutočneniach vyjadrených hore uvedeným vzorcom možno nahradiť kruhový systém s vrcholmi X, Z, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> a Y<sup>4</sup> iným vhodným skeletom, pričom body väzby predstavujú pripojenie skupiny R<sup>14</sup> a uhlíkového atómu, ktorý nesie skupiny R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup>:

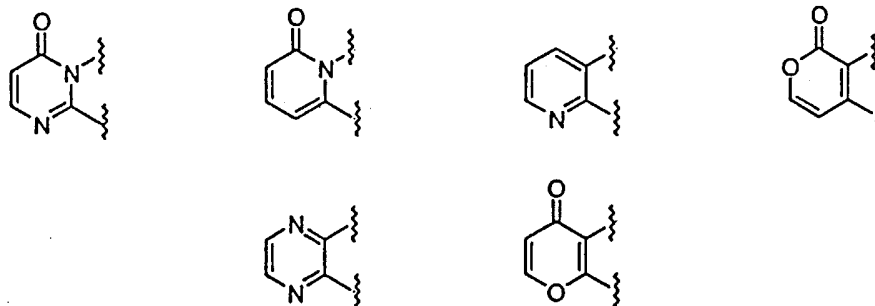


Napríklad, kruhový systém alebo "skelet" treba chápať tak, že zahŕňa nasledujúce skupiny (vrátane substituovaných verzií), pričom "A" kruh je vybraný z uskutočnení znázornených:

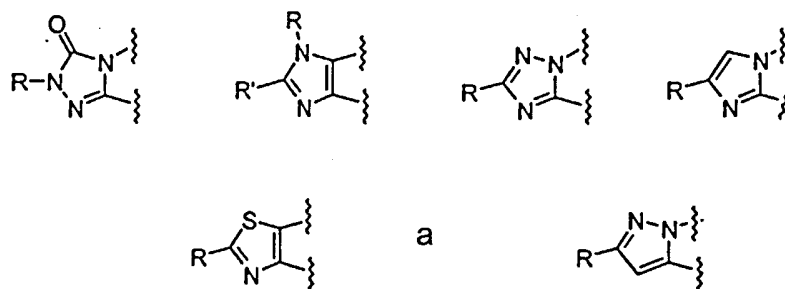




Ešte ďalšie skelety A sú šesťčlenné kruhy (bez ďalších kondenzovaných kruhov) a zahŕňajú:



V ďalších uskutočneniach sú skelety A kruhu päťčlenné kruhy (bez ďalších kondenzovaných kruhov) a zahŕňajú napríklad:



Substituenty na kruhu (znázornené sú ako skupiny R a R' v hore uvedených päťčlenných kruhoch, ale nie sú znázornené v súbore kondenzovaných kruhov alebo šesťčlenných kruhov hore) sú typicky navrhované tak, aby do molekuly dodávali elektrónový a/alebo dodatkový hydrofóbny alebo hydrofilný charakter, aby tak zosúlادili celkové fyzikálne vlastnosti s vlastnosťami najvýhodnejších zlúčenín v jednotlivých sériách (pozri Príklady).

V každej z hore uvedených skupín uskutočnení je výhodné, ak R<sup>14</sup> je substituovaná alebo nesubstituovaná arylóvá skupina, alebo substituovaná alebo nesubstituovaná heteroarylóvá skupina. Výhodnejšie je, ak uvedené arylóvé skupiny alebo heteroarylóvé skupiny majú 0 až 3 substituenty. Ešte výhodnejšie je, ak majú 1 alebo 2 substituenty. Uvedené arylóvé alebo heteroarylóvé skupiny sa výhodne vyberú zo skupín: fenyl, substituovaný fenyl, pyridyl, substituovaný pyridyl, tiazolyl, substituovaný tiazolyl, pyrimidinyl, substituovaný pyrimidinyl, tienyl a substituovaný tienyl. Pre uskutočnenia s jedným substituentom bude substituent výhodne v polohe para vzhľadom na polohu pripojenia heterocyklického skeletu. V najvýhodnejších

uskutočneniach sú substituenty vybrané zo skupín kyano, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, -CONH<sub>2</sub>, metyléndioxy a etyléndioxy.

Späť k vzorcu I; v jednej skupine výhodných uskutočnení X je -C(O)-. V inej skupine uskutočnení Z je -N=. V ešte ďalšej skupine výhodných uskutočnení Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každé -C(R<sup>12</sup>)=, pričom dve skupiny R<sup>12</sup> sú spojené a tvoria kondenzovaný 6-členný arylový alebo heteroarylový kruh. Veľmi výhodné sú tie uskutočnenia, v ktorých sú skombinované uvedené výhodné skupiny. Podľa uvedeného v jednej skupine veľmi výhodných uskutočnení X je -C(O)-; Z je -N=; Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každé -C(R<sup>12</sup>)=, pričom dve skupiny R<sup>12</sup> sú spojené a tvoria kondenzovaný 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.

V ďalších oddelených, ale výhodných uskutočneniach L je (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén; Q je -C(O)-, R<sup>4</sup> je (C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl alebo bifenyly; R<sup>3</sup> je (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyklyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylamino, kyano, heteroaryl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> alebo -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je každé vzájomne nezávisle H alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; Y<sup>3</sup> je C a tento uhlíkový atóm je viazaný dvojitou väzbou so Z; a kruhový systém, obsahujúci Y<sup>3</sup> je vybraný zo skupín chinolín, chinazolín, naftalén, chinolinón, chinazolinón, triazolinón, pyrimidín-4-ón, benzimidazol, tiazol, imidazol, pyridín, pyrazín a benzodiazepín.

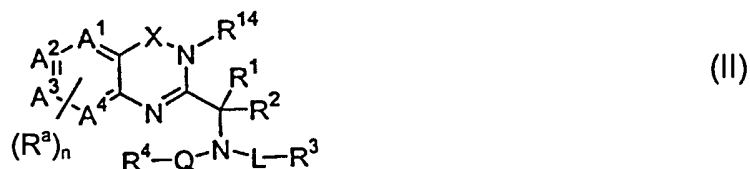
Podľa skeletu A možno určiť ešte ďalšie výhodné uskutočnenia. Napríklad jedna skupina výhodných uskutočnení sú tie uskutočnenia, v ktorých X je -C(O)-; Z je -N=; Y<sup>3</sup> je C; a Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každé -C(R<sup>12</sup>)=. Výhodnejšie uskutočnenia majú uvedené dve skupiny R<sup>12</sup> spojené a tvoria kondenzovaný 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh. Veľmi výhodné sú tie uskutočnenia, v ktorých Y<sup>4</sup> je -N(R<sup>14</sup>)- alebo -C(R<sup>14</sup>)=, pričom skupina R<sup>14</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-; Y<sup>4</sup> je -N(R<sup>14</sup>)-, pričom R<sup>14</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; Y<sup>3</sup> je C; Z je -N=; a Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každé -C(R<sup>12</sup>)=. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je -C(R<sup>5</sup>)=; Y<sup>4</sup> je -C(R<sup>14</sup>)=, pričom R<sup>14</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; Y<sup>3</sup> je C; Z je -N=; a Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každé -C(R<sup>12</sup>)=. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je väzba; Y<sup>4</sup> je -N(R<sup>14</sup>)-, pričom skupina R<sup>14</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný

aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je -N=; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ . V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je  $-C(R^5)=$ ;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je  $-C(R^7)=$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ . V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je väzba; Z je -N= alebo  $-N(R^{17})-$ ;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , pričom  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^1$  je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -S-, a  $-N(R^{13})-$ ; a  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$ . V tejto skupine uskutočnení sú ďalej výhodné tie zlúčeniny, v ktorých  $Y^1$  je -O- a Z je -N=; zlúčeniny, v ktorých  $Y^1$  je -S- a Z je -N=; a zlúčeniny, v ktorých  $Y^1$  je  $-N(R^{13})-$  a Z je -N=. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je  $-SO_2-$ ;  $Y^4$  je  $-N(R^{14})=$ , pričom  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je -N= alebo  $-C(R^7)=$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ . V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je väzba; Z je -O-, -S- alebo  $-N(R^{17})-$ ;  $Y^1$  je -N= alebo  $-N(R^{13})-$ ;  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$ ; a  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl. Veľmi výhodné uskutočnenia v tejto skupine zlúčenín sú tie, v ktorých  $Y^1$  je -N= a Z je -O-; ďalej tie, v ktorých  $Y^1$  je -N= a Z je -S-; a tie, v ktorých Z je  $-N(R^{17})-$ . V ďalšej skupine výhodných zlúčenín X je väzba;  $Y^1$  je  $-N(R^{13})-$  alebo =N-;  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$ ;  $Y^3$  je C;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , pričom  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; a Z je  $-N(R^{17})-$  alebo =N-, s výhradou, že  $Y^1$  a Z nie sú obidva =N-. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je väzba;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé vzájomne nezávisle  $-C(R^{12})=$ ;  $Y^3$  je C;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , pričom  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; a Z je  $-N(R^{17})-$ , O alebo S. Výhodnejšie je, ak uvedené dve skupiny  $R^{12}$  sú spojené a tvoria kondenzovaný 5- alebo 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je  $-C(O)-$ ;  $Y^1$  je  $-N(R^{13})-$ ;  $Y^2$  je -N=;  $Y^3$  je C;  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ , pričom  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl a Z je väzba. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je  $-C(O)-$ ; Z je  $-N(R^{17})-$ , pričom  $R^{17}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé vzájomne nezávisle  $-C(R^{12})=$ ;  $Y^3$  je C; a  $Y^4$  je -N=. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X a Z sú -N=,  $Y^1$  a  $Y^2$  sú každé vzájomne nezávisle  $-C(R^{12})=$ ;  $Y^3$  je C;

a  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaná alebo nesubstituovaná arylová alebo heteroarylová skupina. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení, v ktorých X je  $-C(O)-$ ;  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-C(R^5)(R^6)-$ ; pričom  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé vzájomne nezávisle  $-C(R^{12})=$ ;  $Y^3$  je C; a Z je  $-N=$ .

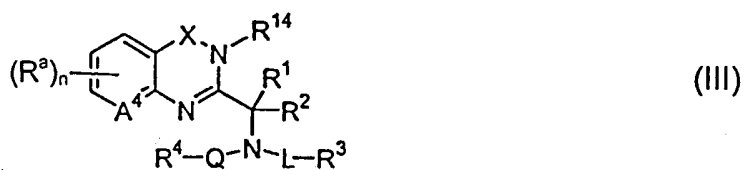
V každej z hore uvedených skupín výhodných uskutočnení  $R^1$  je najvýhodnejšie H.

V jednej zvlášť výhodnej skupine uskutočnení kruh A je kondenzovaný na 6,6- alebo 6,5-členný kruhový systém, ktorý má vyznačené dusíkové vrcholy (pozri všeobecný vzorec II).



Vo všeobecnom vzorci II každý z  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  a  $A^4$  je vzájomne nezávisle C alebo N. Je výhodné, ak nie viac ako dva  $A^1$  až  $A^4$  sú N. X je  $-CO-$ ,  $-CH_2-$  alebo väzba;  $R^1$  a  $R^2$  je každé vzájomne nezávisle H alebo  $(C_1-C_4)$ alkyl;  $R^{14}$  je substituovaná alebo nesubstituovaná fenylová, pyridylová, tiazolylová, tienylová alebo pyrimidinylová skupina; Q je  $-CO-$ ; L je  $(C_1-C_8)$ alkylén; index n je celé číslo od 0 do 4; a každé  $R_a$  je nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej: -halogén,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , perfluór $(C_1-C_4)$ alkoxy a perfluór $(C_1-C_4)$ alkyl, pričom  $R'$ ,  $R''$  a  $R'''$  je každé vzájomne nezávisle vybrané z H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)- $(C_1-C_4)$ alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy- $(C_1-C_4)$ alkyl. Ostatné symboly  $R^3$  a  $R^4$  majú rovnaké významy (a výhodné zoskupenia) ako sa uvádza hore.

Ešte výhodnejšie, má zlúčenina všeobecný vzorec III



v ktorom

A<sup>4</sup> je C alebo N; X je -CO-, -CH<sub>2</sub>- alebo väzba; R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je každé vzájomne nezávisle H alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; R<sup>14</sup> je substituovaná alebo nesubstituovaná fenylová, pyridylová, tiazolylová, tienylová alebo pyrimidinylová skupina; Q je -CO-; L je (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén; index n je celé číslo od 0 do 4; a každé R<sup>a</sup> je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy a perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, pričom R', R'' a R''' je každé vzájomne nezávisle vybrané z H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylu, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylu, nesubstituovaného arylu, nesubstituovaného heteroarylu, (nesubstituovaný aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylu a (nesubstituovaný aryl)oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylu. Ostatné symboly R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> majú rovnaké významy (a výhodné zoskupenia) ako sa uvádza hore.

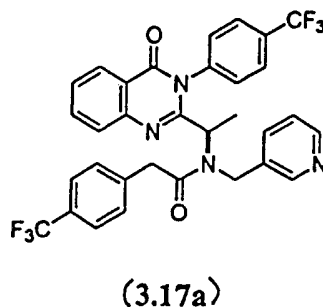
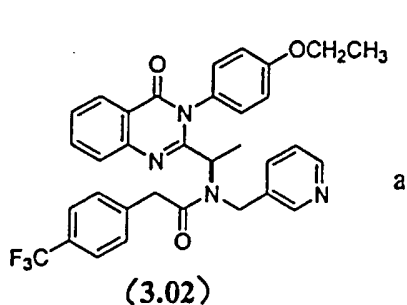
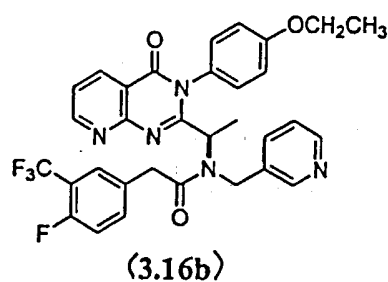
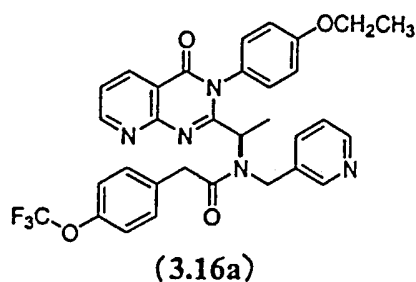
V jednej skupine výhodných uskutočnení X je -CO-. V ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je -CH<sub>2</sub>. V ešte ďalšej skupine výhodných uskutočnení X je väzba.

Ďalšie výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca III sú zlúčeniny, v ktorých R<sup>1</sup> je metyl, etyl alebo propyl a R<sup>2</sup> je vodík alebo metyl. Výhodnejšie, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú každý metyl. Ešte ďalšie výhodné zlúčeniny vzorca III sú zlúčeniny, v ktorých R<sup>3</sup> je vybrané zo substituovaného alebo nesubstituovaného pyridylu, alebo substituovaného alebo nesubstituovaného imidazolylu. Výhodné sú tiež také zlúčeniny vzorca III, v ktorých R<sup>4</sup> je substituovaná alebo nesubstituovaná benzylová skupina, pričom substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej: halogén, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, kyano, nitro a fenyl. Výhodná skupina pre L je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylén. Výhodné sú tiež tie zlúčeniny všeobecného vzorca III, v

ktorých  $R^{14}$  je vybrané zo skupín: substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl, substituovaný tiazolyl, a substituovaný tienyl, pričom uvedené substituenty sú vybrané zo skupín: kyano, halogén,  $(C_1-C_8)$ alkoxy,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl,  $-CONH_2$ , metyléndioxy a etyléndioxy. Ešte ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, v ktorých sú kombinované dve alebo viac z výhodných skupín, uvedených hore.

Vo veľmi výhodných uskutočneniach zlúčenín všeobecného vzorca III X znamená  $-CO-$ ;  $R^1$  a  $R^2$  každé nezávisle od druhého je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa H, metyl a etyl;  $R^{14}$  je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa substituovaný a nesubstituovaný fenyl; Q je  $-CO-$ ; L je metylén, etylén alebo propylén,  $R^3$  je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl;  $R^4$  je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, pričom uvedené substituenty sú vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa halogén, halogén $(C_1-C_4)$ alkyl, halogén $(C_1-C_4)$ alkoxy, kyano, nitro a fenyl; a každé  $R^a$  je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ , perfluór $(C_1-C_4)$ alkoxy a perfluór $(C_1-C_4)$ alkyl, pričom  $R'$ ,  $R''$  a  $R'''$  je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahrnujúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)- $(C_1-C_4)$ alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy- $(C_1-C_4)$ alkyl.

Príklady štruktúr z tejto výhodnej skupiny uskutočnení sú:

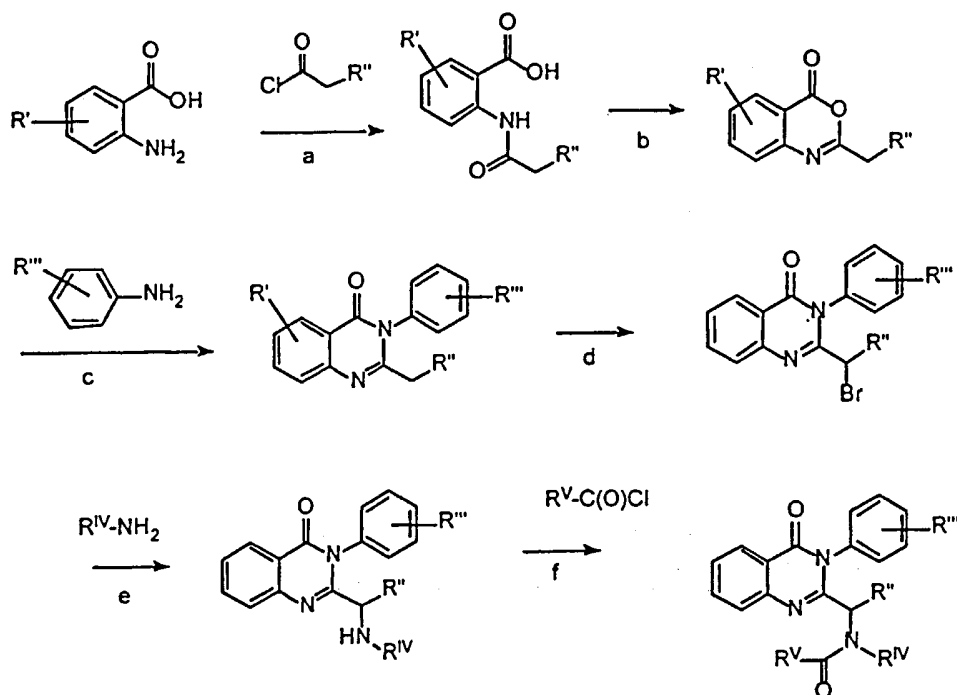


### Príprava uvedených zlúčenín

Schémy I až XVIII znázorňujú rôzne spôsoby syntéz tu uvádzaných zlúčenín. Odborníkovi v tejto oblasti je zrejmé, že uvedené substituenty (napríklad R', R'', R''', R<sup>iv</sup> a ďalšie) možno zmeniť pred, počas alebo po príprave heterocyklického skeletu a že vzorové reakčné podmienky možno vhodne upraviť (napríklad teplotné podmienky, použitie rozpúšťadiel a iné podmienky). Odborníkovi v tejto oblasti je ďalej zrejmé, že na prípravu niektorých zlúčenín je nevyhnutné použiť ochranné skupiny a že podmienky treba prispôbiť aj vzhľadom na zvolené ochranné skupiny.

### Schéma I

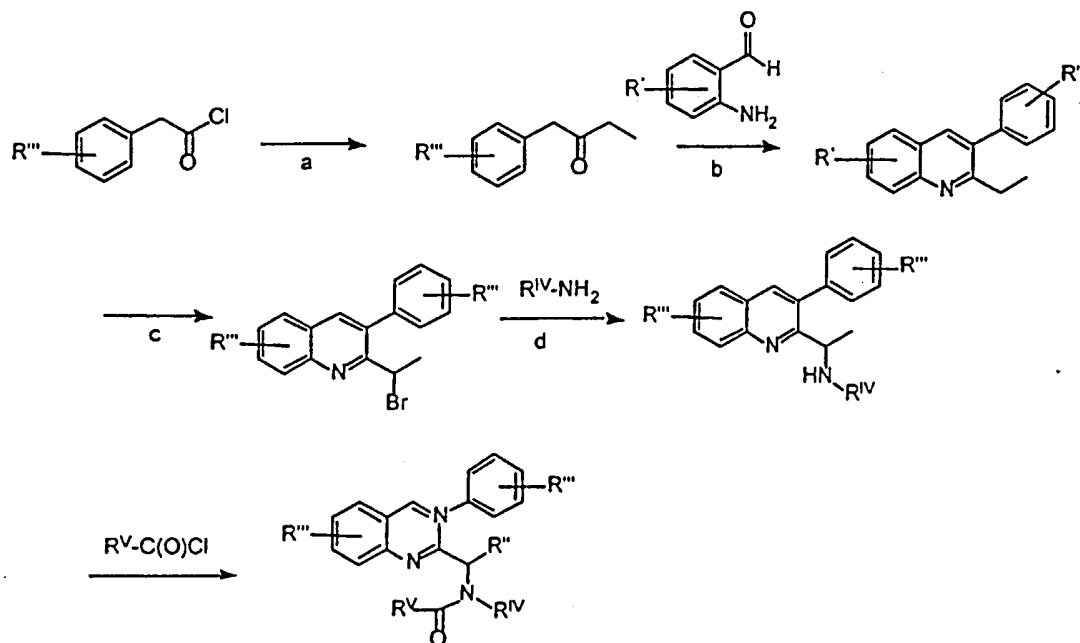
Všeobecná schéma syntézy racemických substituovaných chinazolinónov podľa vynálezu



(a) DMF, teplota miestnosti (RT); (b) AcO<sub>2</sub>, 118-130 °C; (c) i: CHCl<sub>3</sub>, 80 °C, ii: katalyzátor, NaOH, etylénglykol, 130 °C; (d) Br<sub>2</sub>, NaOAc, 40 °C; (e) EtOH, 80 °C; (f) NEt<sub>3</sub>, katalyzátor DMAP, 1,4-dioxán.

Schéma II

Spoločná syntézna schéma substituovaných chinolínov podľa vynálezu



(a)  $\text{Et}_2\text{Zn}$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  až  $\text{RT}$ ; (b)  $R'$ -substituovaný *o*-aminobenzaldehyd, 33%-ný  $\text{KOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ; (c)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{HOAc}$ ; (d)  $\text{EtOH}$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

Schéma III

Spoločná syntézna schéma substituovaných naftalénov podľa vynálezu

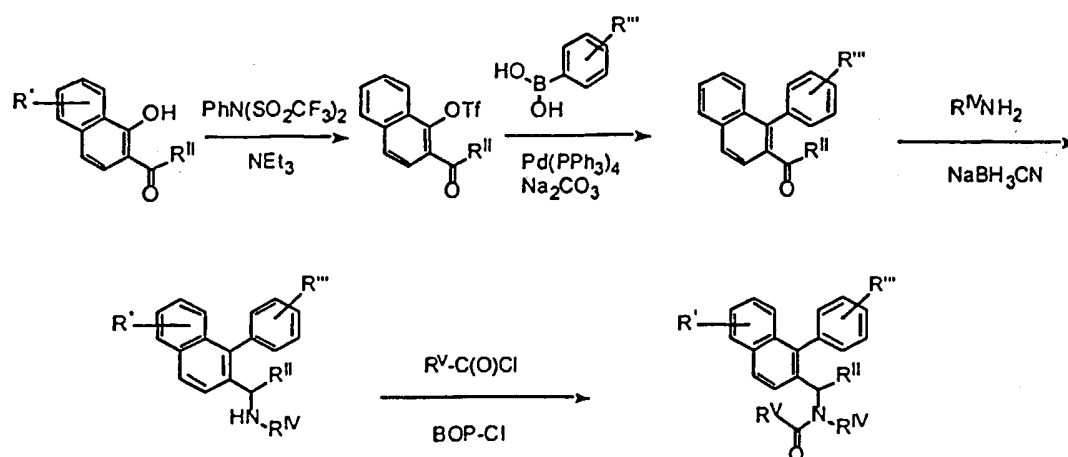
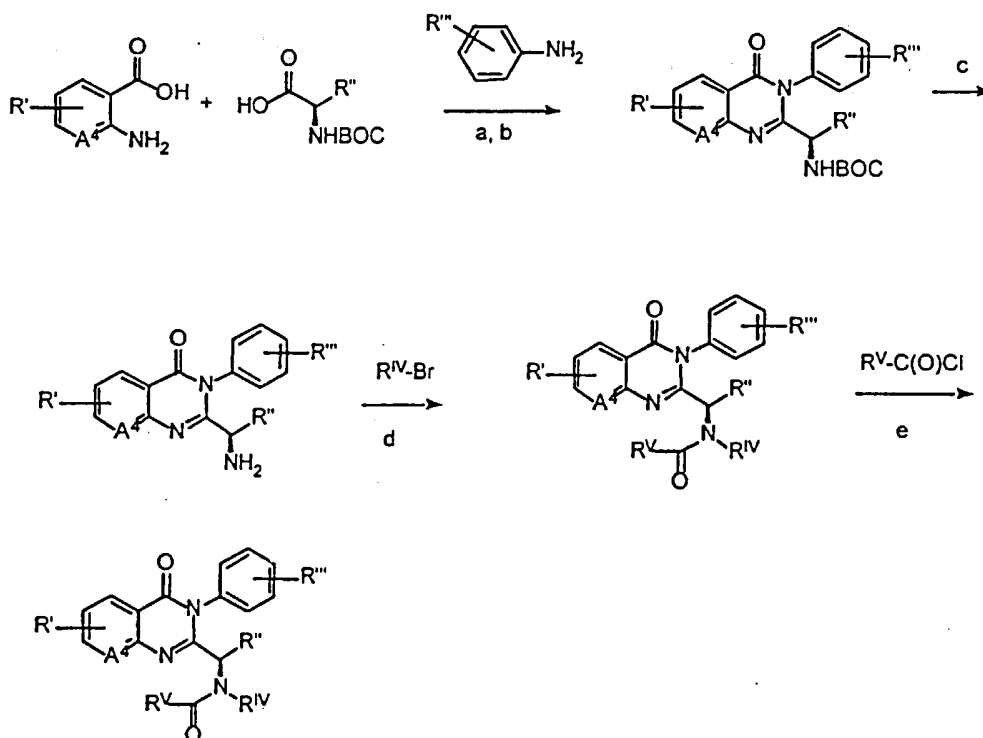




Schéma IV

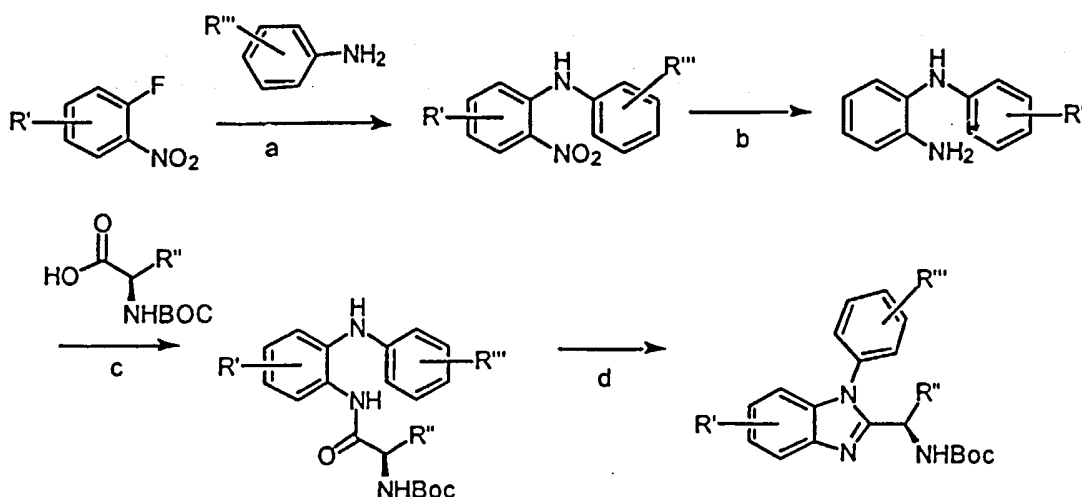
Spoločná syntézna schéma enantiomérne obohatených substituovaných chinazolinónov a 8-aza-chinazolinónov podľa vynálezu

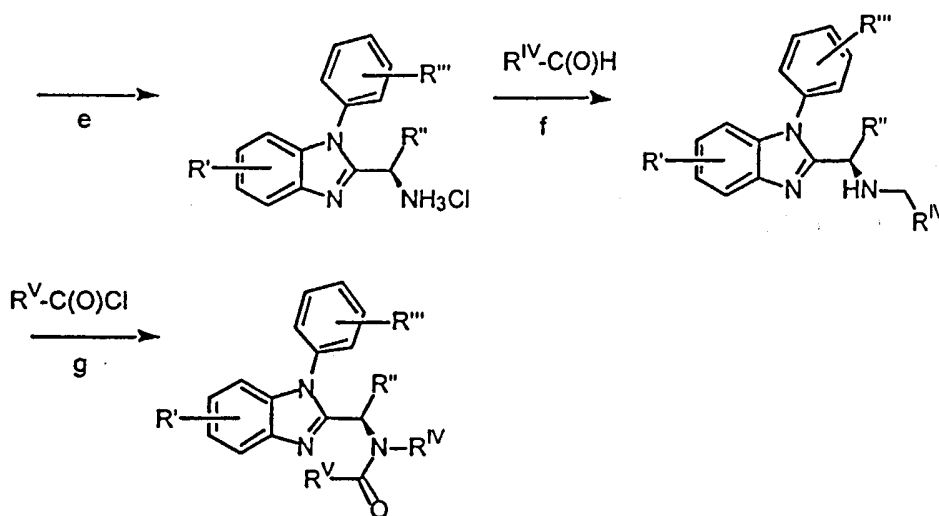


(a) P(OPh)<sub>3</sub>, pyridín, 55 °C, 14 h; (b) R<sup>'''</sup>-substituovaný anilín, 55 °C, 1 h; (c) TMSI, MeCN, 25 °C, 1 h; (d) KI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMPU; (e) EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A<sup>4</sup> = C alebo N.

Schéma V

Spoločná syntézna schéma substituovaných benzimidazolov podľa vynálezu



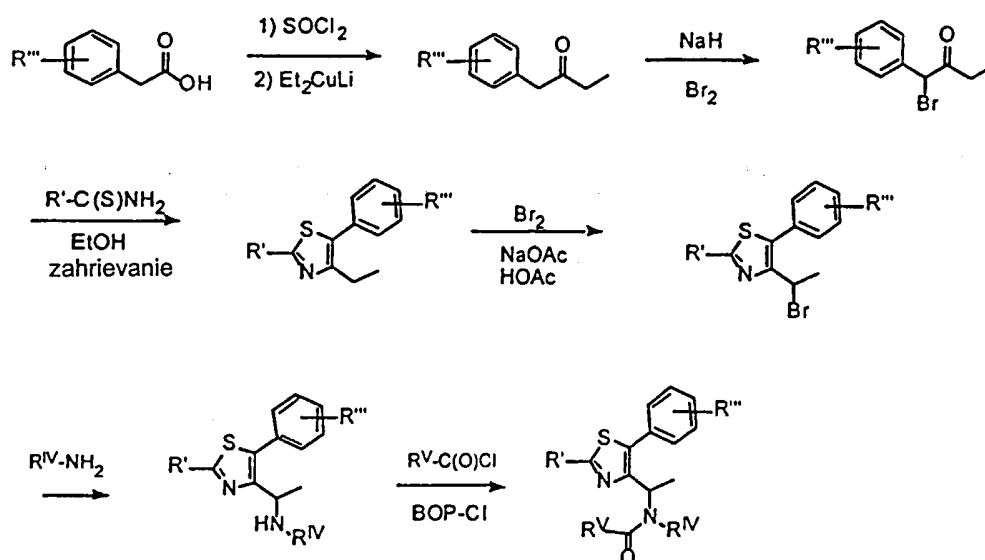


(a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 125 °C, 16 h; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, RT; (c) D-Boc-Ala-OH, EDC, HOBT, NMM, DMF; (d) HOAc, 90 °C; (e) 4M HCl v dioxáne, EtOAc, RT; (f) NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, RT; (g) Bop-Cl, Et<sub>3</sub>N, THF, RT.

### Schéma VI

Syntéza dvoch regioizomérnych substituovaných tiazolov podľa vynálezu

### Časť A



Časť B

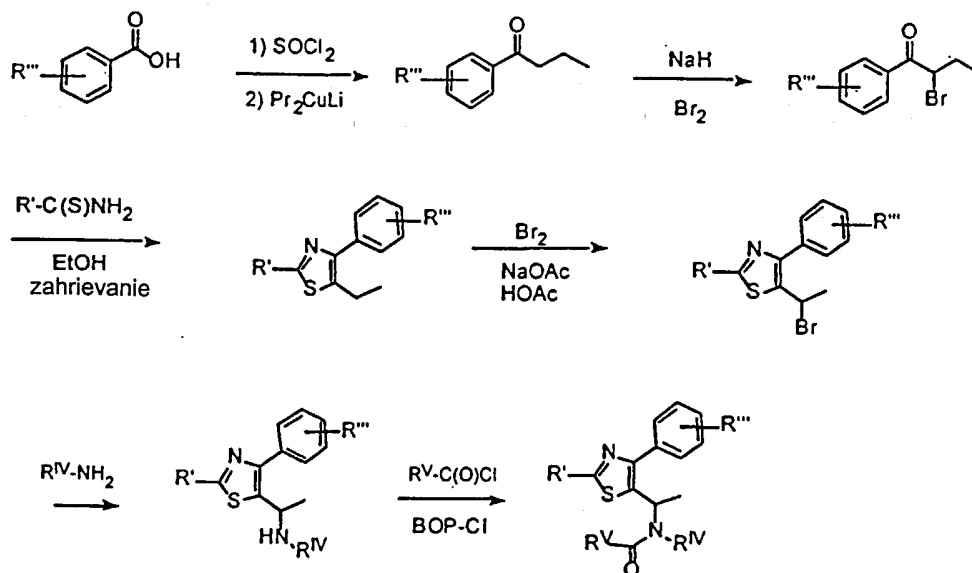


Schéma VII

Spoločná syntézna schéma substituovaných benzotiofénov podľa vynálezu

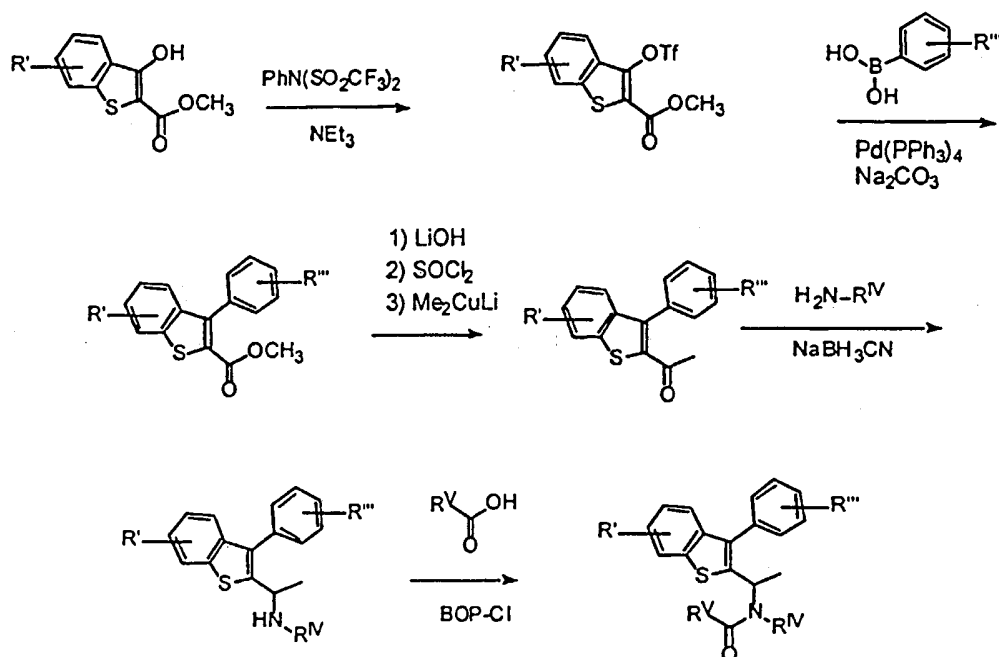


Schéma VIII

Spoločná syntézná schéma substituovaných imidazolov podľa vynálezu

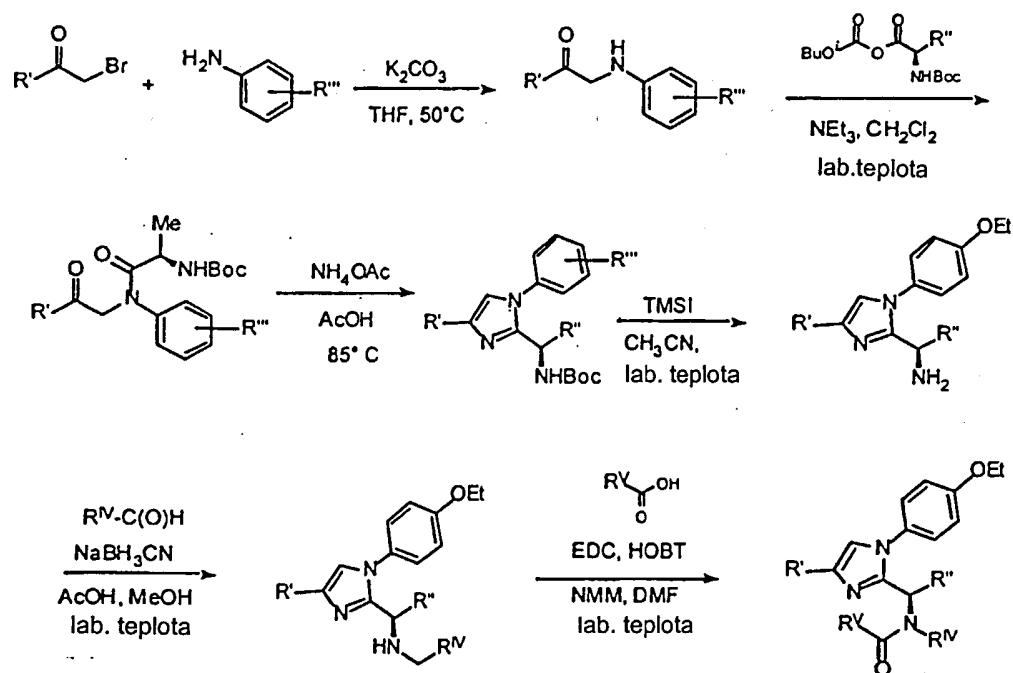
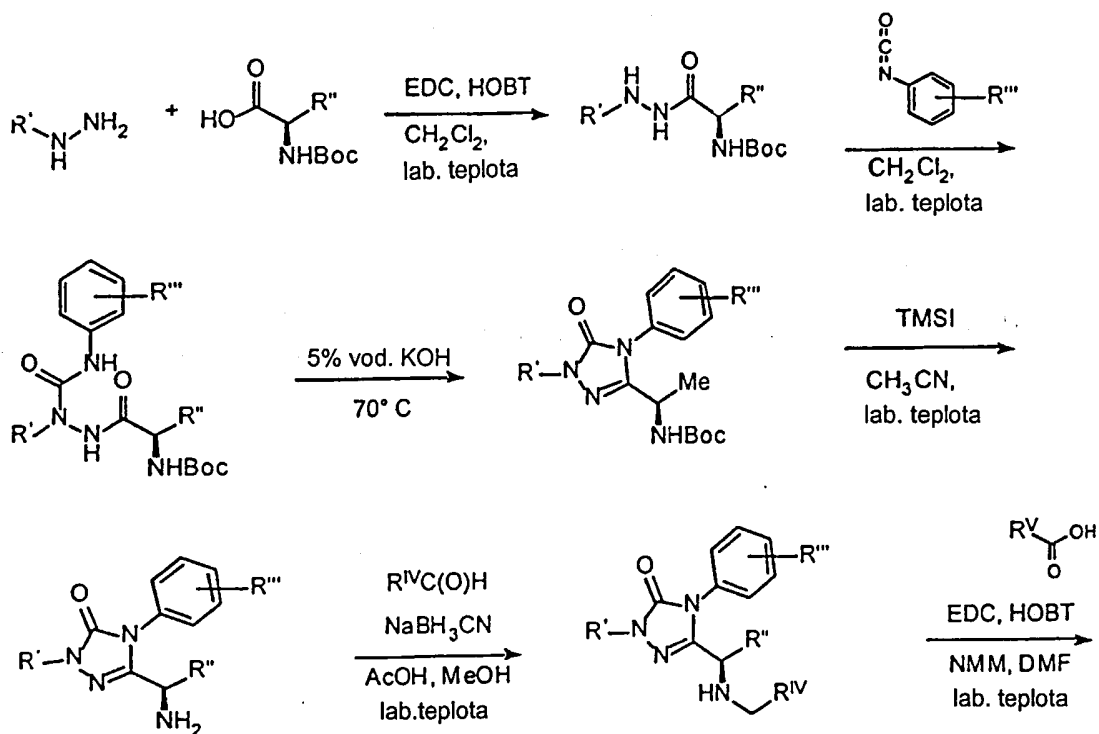


Schéma IX

Spoločná syntézná schéma substituovaných triazolinónov podľa vynálezu



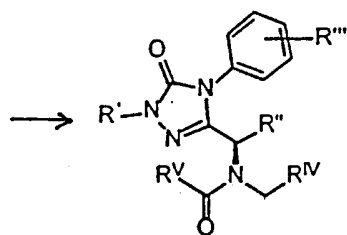
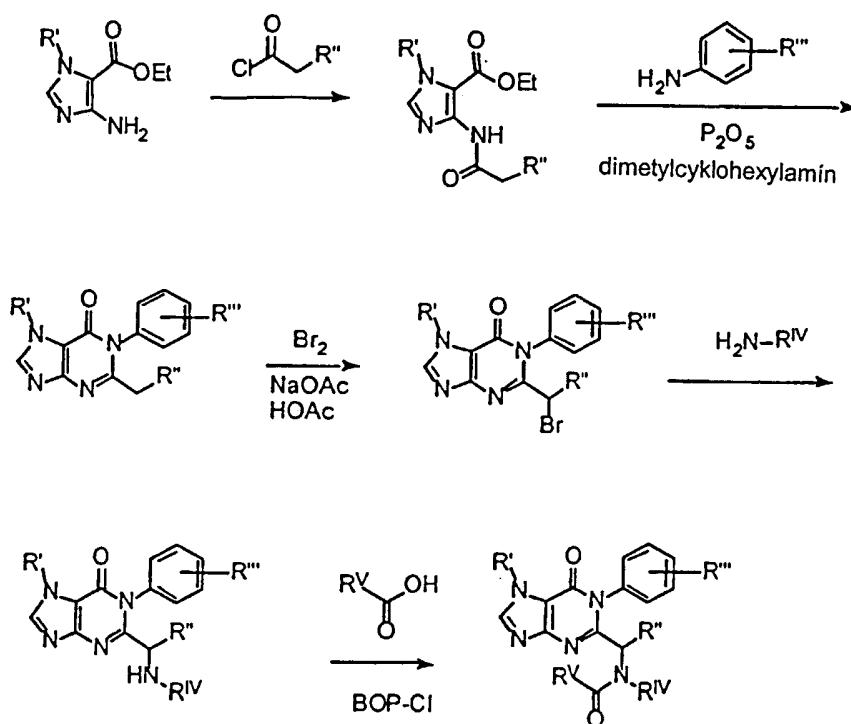


Schéma X

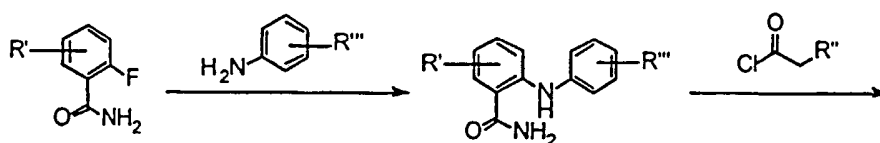
Spoločná syntézna schéma substituovaných purín-6-ónov podľa vynálezu



Odkazy: Nielse F. E, Pedersen E. B., Tetrahedron 38, (1982).

Schéma XI

Spoločná syntézna schéma regioizomérnych (pozri Schému I) substituovaných chinazolinónov podľa vynálezu



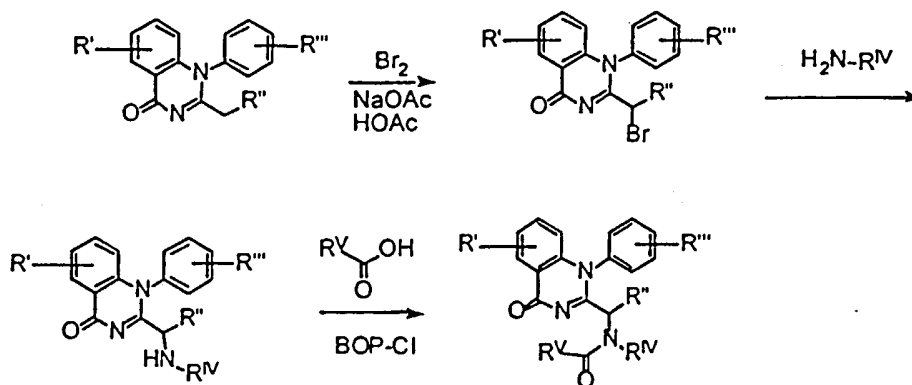


Schéma XII

Príklady štruktúr niektorých zlúčenín podľa vynálezu

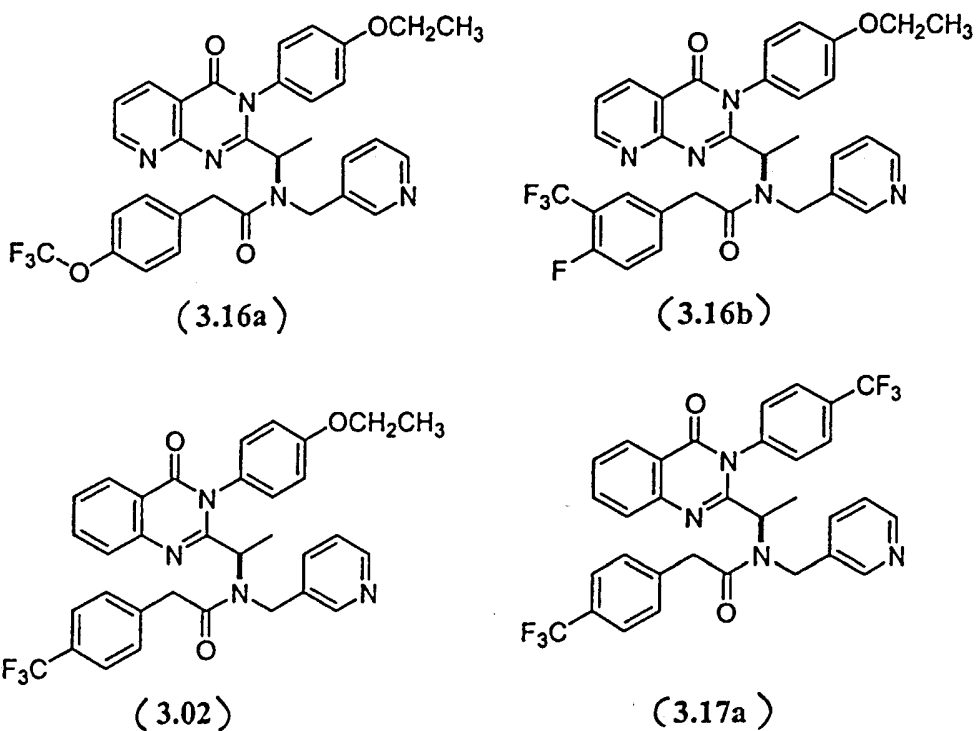
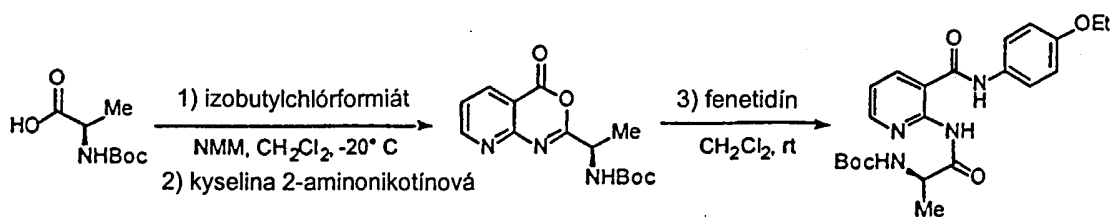
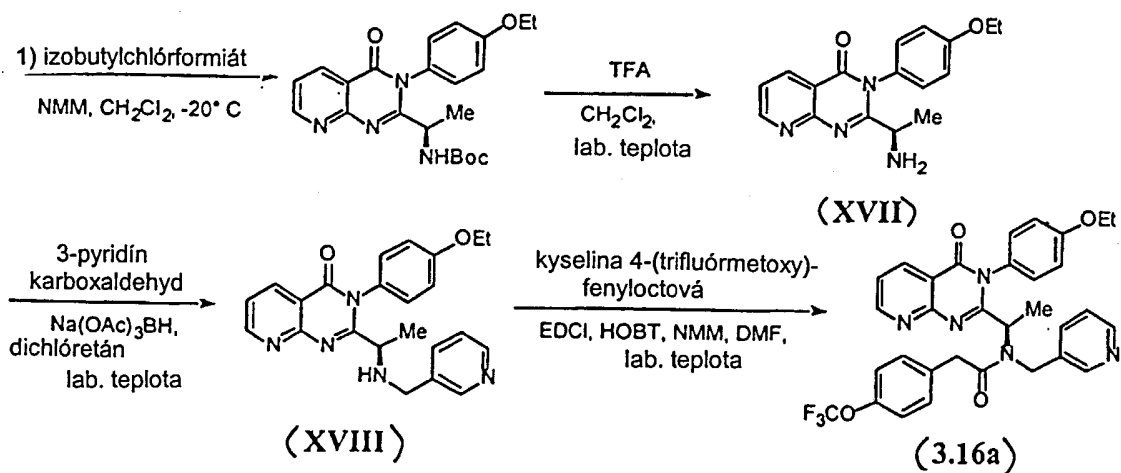


Schéma XIII

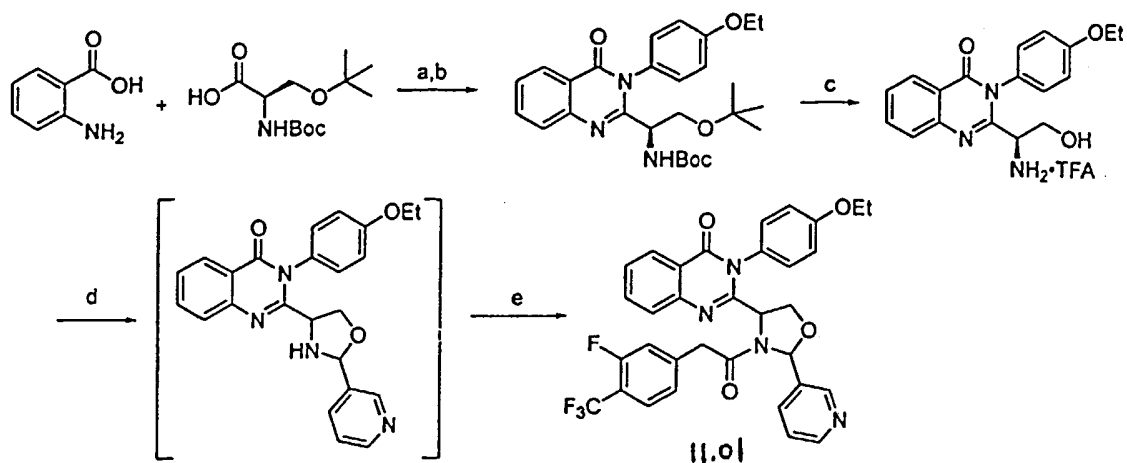
Syntéza 8-azachinazolinónov podľa tohto vynálezu.





#### Schéma XIV

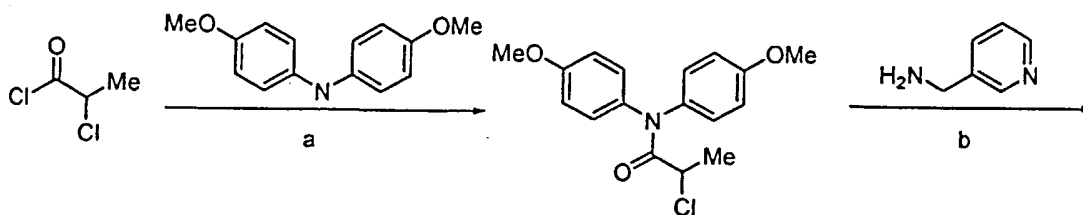
Spôsob syntézy zlúčeniny podľa vynálezu

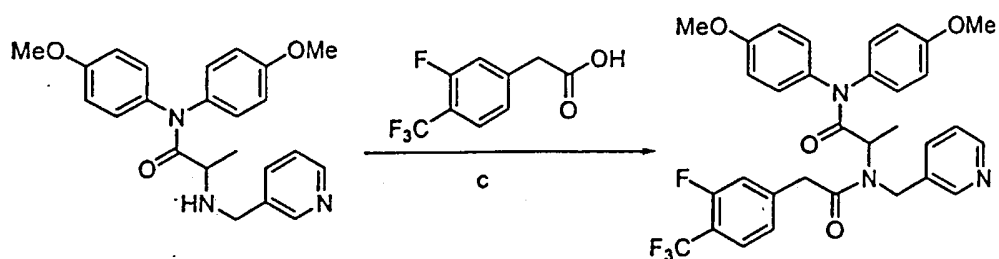


(a) P(OPh)<sub>3</sub>, pyridín, 80 °C; (b) *p*-etoxyanilín, 50 °C; (c) TFA, DCM; (d) 3-pyridylkarboxaldehyd, NEt<sub>3</sub>, MgSO<sub>4</sub>, DCM; (e) kyselina 3-fluór-4-trifluórmetylfenyl-octová, BOP-Cl.

#### Schéma XV

Spôsob syntézy zlúčeniny podľa vynálezu

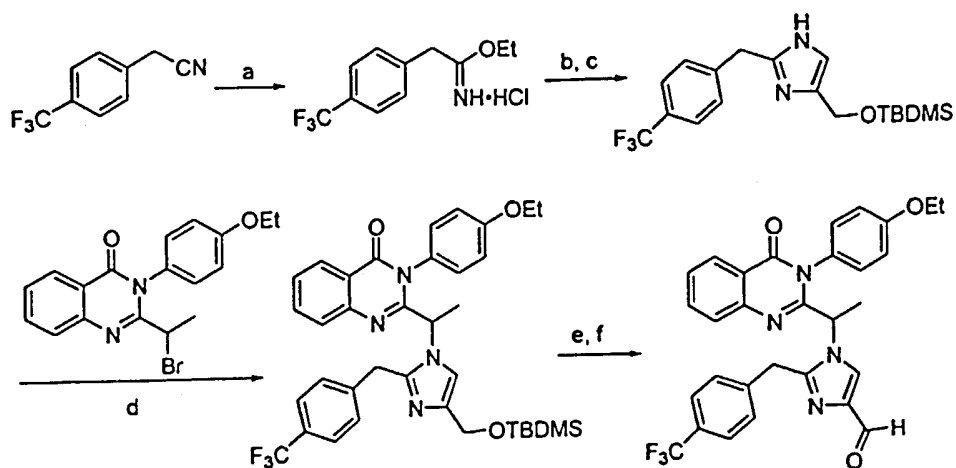




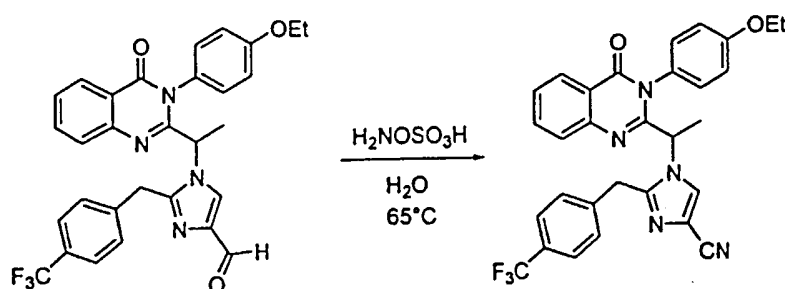
(a)  $\text{NEt}_3$ , DCM; (b) EtOH, 90 °C; (c) BOP-Cl, DMF.

### Schéma XVI

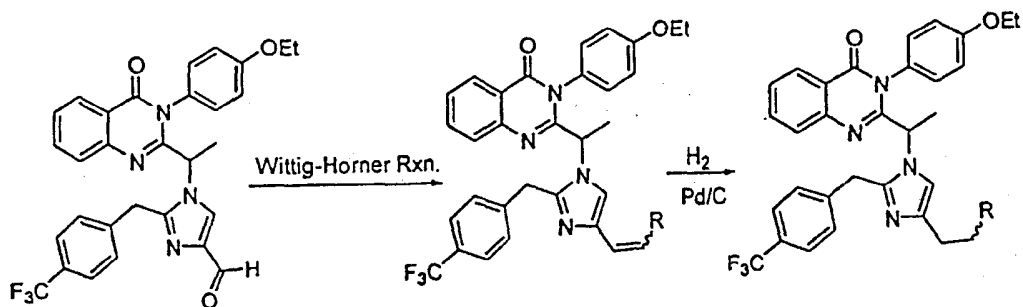
Spôsob syntézy zlúčeniny podľa vynálezu



(a) HCl (plynný), EtOH; (b)  $\text{NH}_3$ , EtOH; (c) TBDMSCl, imidazol, DMF; (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 50 °C; (e) HCl (konc.), EtOH; (f)  $\text{MnO}_2$ , DCM.



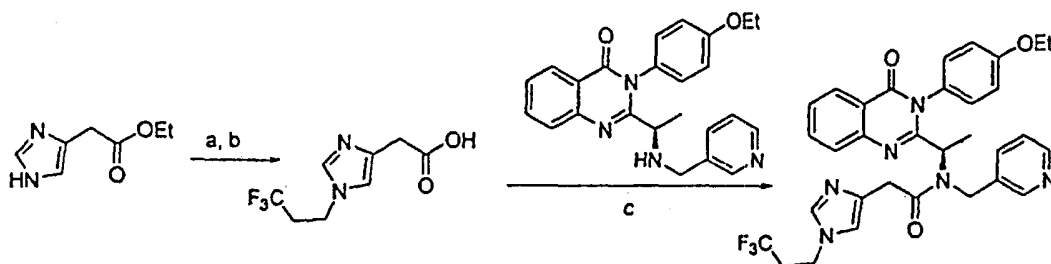




R = OMe, COOEt, CN, 2-pyridyl.

Schéma XVII

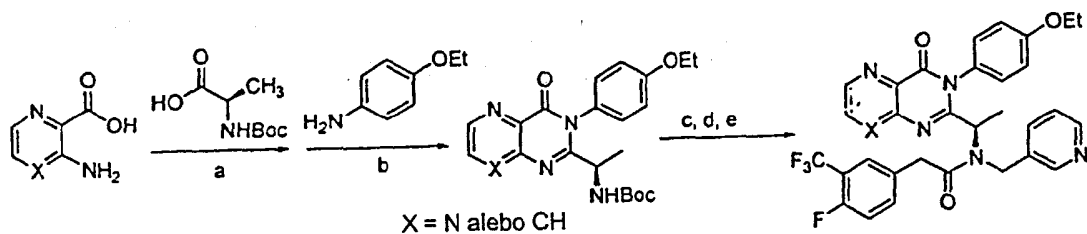
Spôsob syntézy zlúčeniny podľa vynálezu



(a)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $50^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (c) BOP-Cl,  $\text{NEt}_3$ .

Schéma XVIII

Spôsob syntézy zlúčeniny podľa vynálezu



X = N alebo CH

(a)  $i\text{-BuOCOC}$ l,  $\text{NEt}_3$ ,  $-20^\circ\text{C}$ .; (b)  $i\text{-BuOCOC}$ l,  $\text{NEt}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (c) TFA, DCM; (d) 3-pyridylkarboxaldehyd,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; (e) kyselina 4-fluór-3-trifluórmetylfnyloctová, BOP-Cl,  $\text{NEt}_3$ .

V ďalšom opísané vzorové spôsoby a príklady uskutočnenia ďalej objasňujú vynález a neznamenujú nijaké obmedzenie jeho podstaty alebo rozsahu.

#### Farmaceutické prostriedky

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov na moduláciu chemokínovej receptorovej aktivity u ľudí a zvierat. Tieto prostriedky obsahujú zlúčeniny podľa tohto vynálezu spolu s farmaceuticky prípustným nosičom alebo riedidlom.

Výraz "modulácia" alebo modulovanie chemokínovej receptorovej aktivity, ako sa tu používa v rôznych formách, zahŕňa antagonizmus, agonizmus, čiastkový antagonizmus a /alebo čiastkový agonizmus aktivít spojených s niektorým chemokínovým receptorom, výhodne s CXCR3 receptorom. Výraz "prostriedok" tu zahŕňa výrobok, obsahujúci určité zložky (a v určených množstvách, pokiaľ sa uvádzajú) ako aj každý výrobok/produkt, ktorý zahŕňa, priamo alebo nepriamo, kombináciu určitých zložiek v určených množstvách. "Farmaceuticky prípustným" sa rozumie, že nosič, riedidlo alebo zložka musí byť zlučiteľná s ďalšími zložkami prostriedku a nesmie byť pre príjemcu škodlivá.

Farmaceutické prostriedky na podávanie zlúčenín podľa tohto vynálezu bežne môžu byť v jednotkovej dávkovej forme a možno ich pripraviť ktorýmkoľvek z dobre známych spôsobov v oblasti farmácie. Všetky spôsoby zahŕňajú krok vnášania účinnej zložky do nosiča, ktorý je tvorený jednou alebo viacerými pomocnými látkami. Všeobecne sa farmaceutické prostriedky pripravujú rovnomerným a dokonalým uvedením účinnej zložky do spojenia s kvapalným nosičom alebo jemne upraveným tuhým nosičom, alebo s obidvoma, a potom, ak je to potrebné, tvarovaním produktu do vyžadovanej formy. V farmaceutickom prostriedku je účinná zložka obsiahnutá v množstve, ktoré je postačujúce na vyvolanie vyžadovaného účinku podľa priebehu alebo stavu ochorenia.

Farmaceutické prostriedky s obsahom účinnej zložky môžu byť vo forme, ktorá je vhodná na perorálne podávanie, napríklad ako tablety, prášky, pastilky, vodné alebo olejové suspenzie, dispergovateľné prášky alebo granuláty, emulzie, tvrdé alebo mäkké kapsuly, alebo ako elixíry. Prostriedky vhodné na perorálne podávanie možno pripraviť ktorýmkoľvek spôsobom, známym v oblasti výroby farmaceutických

prostriedkov; na prípravu pohodlne podávateľných a chuťovo príjemných foriem môžu tieto prostriedky obsahovať jednu alebo viac pomocných látok zo skupiny, ktorá zahŕňa sladidlá, chuťové prísady, farbivá a konzervačné látky. Tablety obsahujú účinnú zložku v zmesi s netoxickými, farmaceuticky prípustnými pomocnými látkami, vhodnými na výrobu tabliet. Tieto pomocné látky môžu byť napríklad riedidlá, ako je uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý alebo fosforečnan sodný; granulačné prísady a prísady podporujúce rozpad tablety, napríklad kukuričný škrob alebo kyselina algínová; spojivá, napríklad škrob, želatína alebo akácia a lubrikačné látky, napríklad stearan horečnatý, kyselina steárová alebo mastenec. Tablety môžu byť neobalené alebo môžu byť poťahované známymi technikami, aby sa dosiahlo spomalenie rozpadu a absorpcie v gastrointestinálnom trakte a tak sa dosiahol stály účinok na dlhší čas. Na predĺženie účinku možno použiť napríklad látky, ako je glycerylmonostearát alebo glyceryldistearát. Aby sa vytvorili osmotické terapeutické tablety s riadeným uvoľňovaním účinnej zložky možno tablety obaľovať spôsobmi, opísanými v patentoch US 4256 108, 4 166 452, a 4 265 874.

Na perorálne podávanie môžu mať formulácie aj formu tvrdých želatínových kapsúl, v ktorých je účinná zložka zmiešaná s tuhým inertným riedidlom, napríklad s uhličitanom vápenatým, fosforečnanom vápenatým alebo kaolínom, alebo formu mäkkých želatínových kapsúl, v ktorých je účinná zložka zmiešaná s vodou alebo olejovým prostredím, napríklad s podzemnicovým olejom, tekutým parafínom alebo olivovým olejom.

Vodné suspenzie obsahujú účinné látky v zmesi s pomocnými látkami, vhodnými na výrobu vodných suspenzií. Tieto pomocné látky zahŕňajú napríklad látky podporujúce vznik a stálosť suspenzií, napríklad karboxymetylcelulózu, metylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, alginan sodný, polyvinylpyrolidón, tragant alebo akáciu; dispergátory alebo zmáčadlá, môžu to byť prírodné fosfatidy, napríklad lecitín, alebo kondenzačné produkty alkylénoxidu s mastnými kyselinami, napríklad polyoxyetylénstearát, alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s alifatickými alkoholmi s dlhými reťazcami, napríklad heptadekaetylénoxycetanol, alebo kondenzačné produkty etylénoxidu s parciálnymi esterami, odvodenými z mastných kyselín a hexitolu, ako je polyoxyetylénsorbitolmonooleát, alebo

kondenzačné produkty etylénoxidu s parciálnymi esterami odvodenými od mastných kyselín a hexitolových anhydridov, napríklad polyetylén-sorbitánmonooleát. Vodné suspenzie môžu obsahovať tiež jednu alebo viac konzervačných látok, napríklad etyl alebo *n*-propyl *p*-hydroxybenzoát, jedno alebo viac farbív, jednu alebo viac chuťových prísad, jedno alebo viac sladidiel, ako je sacharóza alebo sacharín.

Olejové suspenzie môžu obsahovať zahusťovadlo, napríklad včelí vosk, tvrdý parafín alebo cetylalkohol. Aby sa na perorálne podávanie dosiahli chuťovo príjemné prostriedky, môžu sa pridať sladidlá ako už boli uvedené aj chuťové prísady. Pridaním antioxidantov ako je kyselina askorbová možno zvýšiť stálosť týchto prostriedkov.

Dispergovateľné prášky a granuláty, vhodné na prípravu vodnej suspenzie pridaním vody, obsahujú účinnú zložku v zmesi s dispergačným alebo zmáčacím činidlom, látkou podporujúcou vznik a stálosť suspenzie a jednou alebo viac konzervačnými látkami. Vhodné dispergačné alebo zmáčacie činidlá môžu byť napríklad také, aké už boli uvedené hore. Môžu byť prítomné aj ďalšie pomocné látky, napríklad sladidlá, chuťové prísady a farbiace prísady.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu môžu byť tiež vo forme emulzií typu olej vo vode. Olejová fáza môže byť rastlinný olej, napríklad olivový olej alebo arašidový olej, alebo minerálny olej, napríklad tekutý parafín alebo ich zmesi. Vhodné emulgátory môžu byť napríklad prírodné gummy, napríklad guma akácia alebo guma tragant, prirodzené fosfatidy, napríklad sójové, lecitín a estery alebo parciálne estery odvodené od mastných kyselín a hexitolových anhydridov, napríklad sorbitánmonooleát, a kondenzačné produkty uvedených parciálnych esterov s etylénoxidom, napríklad polyoxyetylén-sorbitánmonooleát. Emulzie môžu obsahovať tiež sladidlá a chuťové prísady.

Sirupy a elixíry možno formulovať so sladidlami, napríklad glycerolom, propylénglykolom, sorbitolom alebo sacharózou. Tieto prostriedky môžu obsahovať tiež upokojujúce, konzervačné, chuťové a farbiace prísady.

Farmaceutické prostriedky môžu byť vo forme sterilných injekčných vodných alebo olejových suspenzií. Suspenzie možno formulovať podľa známych zásad v tejto oblasti s použitím vhodných dispergátorov alebo zmáčadiel a látok podporujúcich vznik a stálosť suspenzií, uvedených hore. Sterilné injekčné

prípravky môžu byť tiež sterilné injekčné roztoky alebo suspenzie v netoxickom parenterálne vhodnom riedidle alebo rozpúšťadle, napríklad ako roztok v 1,3-butándióle. Medzi prípustnými nosičmi a rozpúšťadlami možno použiť tiež vodu, Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Ako rozpúšťadlo alebo disperzné prostredie možno ďalej bežne použiť sterilné stále oleje. Na tento účel možno použiť ktorýkoľvek jemný olej, vrátane syntetických mono- alebo diglyceridov. Medzi prípravkami na injekčné podávanie nachádzajú použitie aj mastné kyseliny, napríklad kyselina olejová.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať tiež vo forme čapíkov na rektálne podávanie účinnej látky. Tieto prostriedky možno pripraviť zmiešaním liečiva s vhodnou neдрáždivou pomocnou látkou, ktorá je tuhá pri teplote miestnosti, ale tekutá pri rektálnej teplote a preto sa v rektálnych podmienkach topí a uvoľňuje liečivo. Vhodné materiály sú kakaové maslo a polyetylén glykoly.

Na topikálne podávanie sa používajú krémy, masti, želé, roztoky alebo suspenzie a iné formy, ktoré obsahujú zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Topikálne podávanie tu zahŕňa tiež použitie ústnej vody a kloktanie.

Farmaceutický prostriedok a spôsob podľa tohto vynálezu môžu ďalej zahŕňať aj ďalšie terapeuticky účinné zlúčeniny, ktoré sa zvyčajne používajú na liečbu alebo prevenciu hore uvedených patologických stavov.

#### Spôsoby použitia

Vynález sa ďalej týka spôsobov liečby stavov alebo ochorení sprostredkovaných CXCR3 podávaním terapeuticky účinného množstva zlúčeniny alebo prostriedku podľa tohto vynálezu subjektu, ktorý trpí takým stavom alebo chorobou. Výraz "subjekt" tu zahŕňa živočíchy ako sú cicavce, vrátane, ale nie iba, primátov (napríklad ľudí), hovädzieho dobytku, oviec, kôz, koní, psov, mačiek, králikov, potkanov, myši a podobných živočíchov.

Slovné spojenie "stavy alebo ochorenia sprostredkované CXCR3" a príbuzné formulácie a výrazy sa týkajú stavu, ktorý sa vyznačuje neprimeranou, napríklad menšou alebo väčšou ako normálnou aktivitou CXCR3. Neprimeraná aktivita môže nastávať ako výsledok CXCR3 expresie v bunkách, ktoré normálne neexprimujú CXCR3, ako výsledok zvýšenej expresie CXCR3 (čo vedie k napríklad zápalovým

alebo imunoregulačným poruchám alebo ochoreniam), alebo zníženej CXCR3 expresie (čo vedie napríklad k niektorým rakovinovým ochoreniam a poruchám príbuzným vaskulogénnym poruchám). Neprimeraná CXCR3 aktivita môže vznikáť ako výsledok expresie CXCR3 v bunkách, ktoré normálne neexprimujú CXCR3, zvýšenej expresie CXCR3 (čo vedie napríklad k zápalovým alebo imunoregulačným poruchám alebo ochoreniam), alebo zníženej CXCR3. Neprimeraná aktivita CXCR3 môže nastávať tiež ako výsledok chemokínovej sekrécie bunkami, ktoré normálne nesekretujú CXCR3 chemokín, zvýšenej chemokínovej sekrécie (čo vedie k napríklad zápalovým alebo imunoregulačným poruchám alebo ochoreniam), alebo zníženej chemokínovej expresie. Stavy alebo ochorenia sprostredkované CXCR3 môžu byť celkom alebo čiastočne sprostredkované neprimeranou funkčnou aktivitou CXCR3. Stav alebo ochorenie sprostredkované CXCR3 je ale stav alebo ochorenie, v ktorom modulácia CXCR3 má za následok účinok na uvedený stav alebo ochorenie (napríklad CXCR3 antagonista má za následok určité zlepšenie pocitu pacienta prinajmenšom u časti pacientov).

Slovné spojenie "terapeuticky účinné množstvo" znamená množstvo predmetnej zlúčeniny, ktoré môže vyvolať biologickú alebo liečivú odozvu tkaniva alebo systému zvierat alebo človeka, ktorú výskumník, veterinárny lekár, humánny lekár alebo iný klinický lekár očakával, alebo ktoré je postačujúce na vyvolanie ochrany alebo zmiernenia jedného alebo viacerých symptómov liečenej choroby.

Choroby a stavy spojené so zápalom, infekciou a nádorovým ochorením možno liečiť pomocou zlúčenín a prostriedkov podľa tohto vynálezu. V jednej skupine uskutočnení možno choroby a stavy, vrátane chronických chorôb, ľudí a ďalších druhov liečiť inhibítormi funkcie CXCR3. Tieto choroby alebo stavy zahŕňajú: (1) zápalové alebo alergické choroby ako je systémová anafylaxia alebo hypersenzitívne odozvy, alergia na lieky, alergie na pobodanie hmyzom a potravinové alergie; zápalové črevné choroby ako je Crohnova choroba, vredová kolitída, ileitída a enteritída; vaginitída; psoriáza a zápalové dermatózy ako je dermatitída, ekzém, atopická dermatitída, alergická kontaktná dermatitída, žihľavka; vaskulitída; spondyloartropatia; skleroderma; astma a respiračné alergické ochorenia ako je alergická rinitída, hypersenzitívne pľúcne ochorenie a podobné; (2) autoimunitné ochorenia ako je artritída (reumatoidná a psoriatická), roztrúsená skleróza,

systémový lupus erythematosus, diabetes typu I, glomerulonefritída a podobné; (3) odvrhnutie štepov (vrátane odmietnutia aloštepov a ochorenie typu štep-versus-hostiteľ) a stavy s tým spojené; a (4) ďalšie choroby, v ktorých treba inhibovať nežiaduce zápalové odozvy, napríklad ateroskleróza, myozitída, neurodegeneratívne ochorenia (napríklad Alzheimerova choroba), encefalitída, meningitída, hepatitída, nefritída, sarkoidóza, konjunktivitída, otitída, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie, sinusitída a Behcetov syndróm. V ďalšej skupine uskutočnení sa choroby alebo stavy liečia agonistami CXCR3 funkcie. Príklady chorôb liečených s CXCR3 agonistami zahŕňajú nádorové ochorenia, choroby, v ktorých má úlohu angiogenéza alebo neovaskularizácia (neoplastické choroby, retinopatia a makulárna degenerácia, infekčné choroby a imunosupresívne ochorenia.

Spôsoby podľa tohto vynálezu sú výhodne zamerané na liečbu alebo prevenciu chorôb alebo stavov patriacich medzi neurodegeneratívne ochorenia (napríklad Alzheimerova choroba), roztrúsená skleróza, systémová lupus erythematosus, reumatoidná artritída, ateroskleróza, encefalitída, meningitída, hepatitída, nefritída, sepsy, sarkoidóza, psoriáza, ekzém, žihľavka, diabetes I. typu, astma, konjunktivitída, otitída, alergická rinitída, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie, sinusitída, dermatitída, zápalové črevné ochorenia, vredová kolitída, Crohnova choroba, Behcetov syndróm, dna, rakovina, vírusová infekcia (napríklad HIV), bakteriálna infekcia a stavy po transplantácii orgánov a stavy pri transplantácii pokožky. Výraz "stavy po transplantácii orgánov" zahŕňajú stavy pri a po transplantácii kostnej drene a tuhých orgánov (napríklad obličky, pečene, pľúc, srdca, pankresu alebo ich kombinácií).

Choroby alebo stavy, ktoré možno liečiť zlúčeninami a prostriedkami podľa tohto vynálezu zahŕňajú choroby zvyčajne spojené so (1) zápalovými alebo alergickými chorobami, (2) autoimunitnými ochoreniami, (3) s odmietaním štepov a (4) ďalšie choroby, v ktorých treba inhibovať nežiaduce zápalové odozvy ako sa uvádza hore. Napríklad restenóza po zákroku ako je balóniková angioplastika je zvyčajne spojená s aterosklerózou a možno ju liečiť zlúčeninami a prostriedkami podľa tohto vynálezu.

V závislosti od liečeného ochorenia a stavu liečeného subjektu zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno podávať perorálne, parenterálne (napríklad intramuskulárne, intraperitoneálne, intravenózne, ICV, intracisternálnou injekciou alebo infúziou, subkutánnou injekciou, alebo implantom), sprejovou inhaláciou, nazálne, vaginálne, rektálne, sublinguálne alebo topikálne a môžu sa formulovať, samotné alebo spolu, vo vhodných jednotkových dávkových formuláciách, obsahujúcich bežné netoxické, farmaceuticky prípustné nosiče, prísady a rozpúšťadlá, vhodné pre daný spôsob podávania.

V liečbe alebo prevencii stavov, ktoré vyžadujú moduláciu chemokínového receptora bude primeraná dávková hladina všeobecne od 0,001 do 100 mg na kilogram hmotnosti pacienta na deň, ktorá sa môže podať v jednej alebo vo viac dávkach. Výhodná dávková hladina bude približne od 0,01 do približne 25 mg/kg za deň; výhodnejšie od približne 0,05 do približne 10 mg/kg za deň. Vhodná dávková hladina môže byť približne 0,01 až 25 mg/kg za deň, približne 0,05 až 10 mg/kg za deň, alebo približne 0,1 do 50 mg/kg za deň. V tomto rozsahu dávka môže byť 0,005 do 0,05, 0,05 do 0,5 alebo 0,5 do 5,0 mg/kg za deň. Na perorálne podávanie sa farmaceutický prostriedok výhodne formuluje ako tablety, obsahujúce 1,0 až 1000 mg účinnej zložky, najmä 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 a 1000,0 miligramov účinnej zložky pre symptomatické nastavenie dávky liečenému pacientovi. Uvedené zlúčeniny možno podávať v režime 1 až 4 razy za deň, výhodne raz alebo dva razy za deň.

Je ale zrejmé, že hladina dávok a frekvencia podávania dávok u jednotlivého pacienta môže byť rôzna a bude závisieť od rôznych okolností, vrátane účinnosti jednotlivej použitej zlúčeniny, metabolickej stability a trvania účinku zlúčeniny, veku, telesnej hmotnosti, celkového zdravia, pohlavia, diéty pacienta, spôsobu a času podávania, rýchlosti vylučovania, kombinácie liečiv, úpornosti jednotlivých stavov hostiteľa, podrobujúceho sa terapii.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno kombinovať s ďalšími zlúčeninami, ktoré majú podobné využitie pri liečbe alebo prevencii zápalových a imunitných porúch a chorôb, vrátane astmy a alergických ochorení, ako aj autoimunitných patológií ako je reumatoidná artritída a ateroskleróza, a patológií uvedených hore.



Ak sa podávajú prostriedky, ktoré obsahujú zlúčeninu podľa tohto vynálezu a alternatívnu alebo druhú terapeutickú látku, v mnohých prípadoch sa pozoruje synergia účinkov.

Napríklad v liečbe alebo prevencii zápalu možno zlúčeniny podľa tohto vynálezu podávať konjugovane alebo kombinovane s protizápalovou alebo analgetickou látkou ako je opiátový agonista, lipoxygenázový inhibítor, ako je inhibítor 5-lipoxygenázy, cyklooxygenázový inhibítor, ako je inhibítor cyklooxygenázy-2, interleukínový inhibítor, ako je interleukín-1 inhibítor, NMDA agonista, inhibítor oxidu dusíka alebo inhibítor syntézy oxidu dusíka, nesteroidná protizápalová látka, alebo cytokíny potlačujúca protizápalová látka, napríklad so zlúčeninou ako je acetaminofén, aspirín, kodeín, fentanyl, ibuprofén, indometacín, ketorolac, morfín, naproxén, fenacetín, piroxikam, steroidné analgetikum, sufentanyl, sunlindak, tenidap a podobné látky. Podobne, instantné zlúčeniny možno podávať s látkou uľavujúcou od bolesti; s umocňujúcou látkou ako je kofeín, H<sub>2</sub>-antagonista, simetikón, hydroxid hlinitý alebo horečnatý; s dekonjestantom ako je fenylefrín, feylpropanolamín, pseudofedrín, oxymetazolín, efinefrín, nafazolín, xylometazolín, propylhexedrín alebo levo-desoxy-efedrín; s antitusívom ako je kodeín, hydrokodón, karamifén, carbetapentán alebo dextrometorfán; s diuretikom; a so sedatívom alebo nседatívny m antihistamínom. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu podobne možno použiť v kombinácii sa ďalšími liečivami, ktoré sa používajú na liečenie/prevenciu/potlačanie alebo na zmiernenie chorôb alebo stavov, pri ktorých sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu vhodné. Tieto ďalšie liečivá možno podávať (bežným spôsobom a v bežne používanom množstve) súčasne alebo následne so zlúčeninou podľa tohto vynálezu. Ak sa zlúčenina podľa tohto vynálezu použije súčasne s jedným alebo viac liečivami, potom je výhodné, aby farmaceutický prostriedok popri zlúčenine podľa tohto vynálezu obsahoval aj ďalšie liečivo. Podľa uvedeného farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu zahŕňajú prostriedky, ktoré obsahujú popri zlúčenine podľa tohto vynálezu tiež jednu alebo viac ďalších účinných zložiek. Príklady ďalších účinných zložiek, ktoré možno kombinovať so zlúčeninou podľa tohto vynálezu na oddelené podávanie alebo v jednom farmaceutickom prostriedku zahŕňajú, ale nie sú na ne obmedzené:

(a) VLA-4 antagonisty;

(b) steroidy ako je beklometazón, metylprednizolón, betametazón, prednizón, dexametazón a hydrokortizón;

(c) imunosupresanty ako je cyklosporín (cyklosporín A, Sandimmune®, Neoral®, tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamycín (sirolimus, Rapamune®) a ďalšie imunosupresanty typu FK-506, a mykofenolát, napríklad mykofenolát mofetil (CellCept®);

(d) antihistamíny (H1-histamínové antagonisty) ako je brómfeniramín, chlórpheniramín, dexchlórpheniramín, tripolidín, clemastín, difénhydramín, difenylpyralín, tripelénamín, hydroxyzín, metdilazín, prometazín, trimeprazín, azatidín, cyproheptadín, antazolín, feniramín, pyrilamín, astemizol, terfenadín, loratadín, cetirizín, fexofenadín, deskarboetoxyloratadín a podobné;

(e) nesteroidné antiastmatiká ako sú beta 2-agonisty (terbutalín, metaproterenol, fenoterol, izoetarín, albuterol, bitolterol a pirbuterol), teofylín, sodná soľ kromolínu, atropín, ipatrópiumbromid, leukotriénové antagonisty (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106, 203), inhibitory leukotriénovej biosyntézy (zileuton, BAY-1005);

(f) nesteroidné protizápalové látky (NSAID) ako sú deriváty kyseliny propiónovej (almiprofén, benoxiprofén, kyselina bukloxiová, karpofén, fenbufén, fenoprofén, fluprofén, flurbiprofén, ibuprofén, indoprofén, ketoprofén, miroprofén, naproxén, oxaprozín, piroprofén, pranoprofén, suprofén, kyselina tiaprofénová a tioxaprofén), deriváty kyseliny octovej (indometacín, acemetacín, alklofenak, klidanak, diklofenak, fenklofenak, kyselina fenklozová, fentiazak, furofenak, ibufenak, izoxepak, oxpinak, sulindak, tiopinak, tolmetín, zidometacín a zomepirak), deriváty kyseliny fenamovej (kyselina flufenamová, kyselina meklofenamová, kyselina mefenamová, kyselina niflumová a kyselina tolfenamová), deriváty kyseliny bifenyلكarboxylovej (diflunisal a flufenisal), oxikamy (izoxikam, piroxikam, sudoxikam a tenoxikam), salicyláty (kyselina acetylsalicylová, sulfosalazín) a pyrazolóny (apazón, bezpiperylón, feprazón, mofebutazón, oxyfenbutazón, fenylbutazón);

(g) inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2) ako je celecoxib (Celebrex®) a rofecoxib (Vioxx®);

(h) inhibitory fosfodiesterázy typu IV (PDE-IV);

(i) zlúčeniny zlata ako je auranofín a aurotioglukóza;

(j) inhibítory fosfodiesterázy typu IV (PDE-IV);

(k) ďalšie antagonisty chemokínových receptorov, najmä CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCR6, CCR8 a CCR10;

(l) látky znižujúce cholesterol ako sú HMG-CoA reductázové inhibítory (lovastatín, simvastatín a pravastatín, fluvastatín, atorvastatín a ďalšie statíny), sekvestrantá (cholestyramín a colestipol), kyselina nikotínová, deriváty kyseliny fenofibrovej (gemfibrozyl, klofibrát, fenofibrát a benza fibrát) a probukol;

(m) antidiabetické látky ako je inzulín, sulfonylmočoviny, biguanidy (metmorfín),  $\alpha$ -glukozidázové inhibítory (akarbóza) a glitazóny (troglitazón a pioglitazón);

(n) prípravky s  $\beta$ -interferónom (interferón  $\beta$ -1 $\alpha$ , interferón  $\beta$ -1 $\beta$ );

(o) etánercept (Enbrel®),

(p) protilátkové terapie ako je ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), infliximab (Remicade®), basiliximab (Simulect® a anti-CD40 ligandové protilátky (napríklad MRP-1); a

(q) ďalšie zlúčeniny ako je 5-aminosalicylová kyselina a jej prekurzory, hydroxylchlorchinín, D-penicilamín, antimetabolity ako azatioprén a 6-merkaptopurín, a cytotoxické protirakovinové chemoterapeutické látky.

Hmotnostný pomer zlúčeniny podľa tohto vynálezu k druhej účinnej zložke môže byť rôzny a bude závisieť od účinnej dávky každej z účinných zložiek. Všeobecne sa použije účinná dávka každej z účinných zložiek. Ak sa napríklad kombinuje zlúčenina podľa tohto vynálezu s NSAID, potom hmotnostný pomer zlúčeniny podľa tohto vynálezu k NSAID bude vo všeobecnosti od približne 1000:1 do približne 1:1000, výhodne od približne 200:1 do približne 1:200. Kombinácie zlúčeniny podľa tohto vynálezu a ďalších účinných zložiek všeobecne budú v hore uvedenom rozsahu, ale v každom prípade treba použiť účinnú dávku každej z účinných látok.

Imunosupresívne látky v rámci tohto vynálezu ďalej zahŕňajú, ale nie iba, leflunomid, RAD001, ERL080, FTY720, CTLA-4, protilátkové terapie ako je ortoklon

(OKT3), daklizumab (Zenepax®) a basiliximab (Simulect®) a antitymocytové globulíny ako sú tymoglobulíny.

Vo veľmi výhodných uskutočneniach sú spôsoby zamerané na liečbu alebo prevenciu roztrúsenej sklerózy s použitím zlúčeniny podľa tohto vynálezu alebo samotnej, alebo v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny betaserón, avonex, azatioprén (Imurek®, Imuran®) kopaxón, prednizolón a cyklofosfamid. Ak sa použije uvedená kombinácia, praktický lekár ju môže podávať ako kombináciu terapeutických látok alebo podávanie môže byť sekvenčné.

V ešte ďalších veľmi výhodných uskutočneniach sú spôsoby podľa tohto vynálezu zamerané na liečbu alebo prevenciu reumatoidnej artritídy, s použitím zlúčeniny podľa tohto vynálezu alebo samotnej, alebo v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny metotrexát, sulfasalazín, hydroxychlórchinín, cyklosporín A, D-penicilamín, infliximab (Remicade®), etánercept (Enbrel®), auranofín a aurotioglukóza.

V ešte ďalších veľmi výhodných uskutočneniach spôsoby podľa tohto vynálezu sú zamerané na liečbu alebo prevenciu stavov pri a po transplantácii, s použitím zlúčeniny podľa tohto vynálezu alebo samotnej, alebo v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny cyklosporín A, FK-506, rapamycín, mykofenolát, prednizolón, azatioprén, cyklofosfamid a antilymfocytový globulín.

Z ešte iného hľadiska vynález zahŕňa spôsoby hodnotenie predpokladaných jednotlivých agonistov alebo antagonistov funkcie CXCR3. Podľa uvedeného je tento vynález zameraný na použitie týchto zlúčenín na prípravu a uskutočnenie skriningových analýz na zlúčeniny, ktoré modulujú aktivitu CXCR3 chemokínového receptora. Napríklad zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú užitočné na izoláciu receptorových mutantov, čo je vynikajúci skriningový nástroj pre viac účinné zlúčeniny. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú ďalej užitočné na vytvorenie alebo určovanie väzbových miest ďalších zlúčenín na základe väzby k CXCR3 chemokínovému receptoru, napríklad kompetitívnou inhibíciou. Zlúčeniny z tohto vynálezu sú tiež užitočné na hodnotenie predpokladaných modulátorov CXCR3 chemokínového receptora, pomerne k ďalším chemokínovým receptorom vrátane CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR10, CXCR3 a CXCR4. Odborníkovi v tejto oblasti je zrejmé, že úplné

hodnotenie jednotlivých agonistov a antagonistov hore uvedených chemokínových receptorov je obmedzované nedostatočnou dostupnosťou nepeptidylových (metabolicky odolných) zlúčenín s vysokou väzbovou aktivitou pre tieto receptory. V týchto súvislostiach sú veľmi užitočné zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Kombinatoriálnu knižnicu predpokladaných CXCR3 agonistov alebo antagonistov možno podrobiť skríningu na farmakologickú aktivitu v analýzach *in vitro* alebo *in vivo*. Ako je bežné, nové chemické entity s užitočnými vlastnosťami sa generujú identifikáciou chemickej zlúčeniny (označovanej ak "vedúca" zlúčenina) s niektorou vyžadovanou vlastnosťou alebo aktivitou, napríklad CXCR3 chemokínovou receptorovou aktivitou, vytvorením variantov vedúcej zlúčeniny a hodnotením vlastností a aktivity pripravených variantných zlúčenín. Súčasný vývoj ale je v skracovaní času potrebného na všetky aspekty výskumu liečiv. Možnosť skúšať veľký počet vzoriek rýchlo a hospodárne spôsobom vysokovýkonného skríningu (high throughput screening, HTS) umožňuje nahradiť bežné doterajšie identifikačné spôsoby.

V jednom výhodnom uskutočnení vysokovýkonné skrínigové spôsoby poskytujú knižnicu s veľkým počtom potenciálnych terapeutických zlúčenín ("kandidátske" zlúčeniny). Tieto "kombinatoriálne chemické knižnice" sa potom podrobia skríningu jedným alebo viacerými skúšobnými postupmi a identifikujú sa tie členy knižnice (najmä chemické druhy alebo podskupiny), ktoré majú vyžadovanú charakteristickú aktivitu. Takto identifikované zlúčeniny môžu slúžiť ako "vedúce zlúčeniny" alebo sa môžu použiť ako potenciálne alebo aktuálne terapeutiká.

Kombinatoriálna chemická knižnica je zbierka rôznych chemických zlúčenín, vytvorená alebo chemickou alebo biologickou syntézou spájaním chemických "stavebných blokov" ako reakčných zložiek. Napríklad, lineárna kombinatoriálna chemická knižnica ako je polypeptidová knižnica (napríklad muteínová) je vytvorená všetkými možnými kombináciami skupiny chemických stavebných blokov označených aminokyseliny danej dĺžky reťazca (to znamená počtom aminokyselín v polypeptidovej zlúčenine). Týmto kombinatoriálnym miešaním chemických stavebných blokov (Gallop a ďalší, *J. Med. Chem.* 37(9) 1233 až 1250 (1994)) možno syntetizovať milióny chemických zlúčenín.

Príprava a skringing kombinatoriálnych chemických knižníc sú dobre známe odborníkom v tejto oblasti. Uvedené kombinatoriálne chemické knižnice zahŕňajú, ale nie iba, peptidové knižnice (pozri napríklad patent US 5 010 175; Furka, Pept. Prot. Res. 37, 187 až 493 (1991); Houghton a ďalší, Nature 354, 84 až 88 (1991)), peptoidné knižnice (PCT zverejnenie WO91/19735), knižnice kódovaných peptidov (PCT zverejnenie WO93/20242), randomizované biooligomérené knižnice PCT zverejnenie WO92/00091), benzodiazepínové knižnice (patent US 5 288 514), knižnice diversomérov ako sú hydantoíny, benzodiazepíny a dipeptidy (Hobbs a ďalší, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90, 6909 až 6913 (1993)), knižnice vinylových polypeptidov (Hagihara a ďalší, J. Amer. Chem. Soc. 114, 6568 (1992)), knižnice nepeptidylových peptidomimetík s  $\beta$ -D-glukózovým skeletom (Hirschmann a ďalší, J. Amer. Chem. Soc. 114, 9217 až 9218 (1992)), knižnice obdobných syntéz malých zlúčenín (Chen a ďalší, J. Am. Chem. Soc. 116, 2661 (1994)), oligokarbamátové knižnice (Cho a ďalší, Science 261, 1303 (1993)) a/alebo peptidylfosfonátové knižnice (Campbell a ďalší J. Org. Chem. 59, 658 (1994)). Pozri, všeobecne, Gordon a ďalší, J. Med. Chem. 37, 1385 až 1401 (1994), knižnice nukleových kyselín (pozri napríklad Stratagene Corp.), knižnice peptidových nukleokyselín (pozri napríklad patent US 5 539 083), knižnice profilátok (pozri napríklad Vaughn a ďalší, Nature Biotechnology 14(3), 309 až 314 (1996) a PCT/US96/10287), knižnice uhľohydrátov (pozri napríklad Liang a ďalší, Science 274, 1520 až 1522 (1996) a patent US 5 593 853), knižnice malých organických molekúl (pozri napríklad benzodiazepíny, Baum C&EN, Jan. 18, strana 33 (1993), izoprenoidy, patent US 5 549 974; pyrolidíny, patent US 5 525 735 a patent US 5 519 134; morfolínové zlúčeniny, patent US 5 506 337; benzodiazepíny patent US 5 288 514; a podobné).

Zariadenia na prípravu kombinatoriálnych knižníc sú komerčne dostupné (pozri napríklad 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY; Symphony, Rainin, Woburn MA; 433A Applied Biosystems, Foster City CA; 9050 Plus, Milipore, Bedford, MA).

Na práce v roztokovej fáze bol vyvinutý veľký počet známych robotizovaných systémov. Tieto systémy zahŕňajú automatické pracoviská podobné aparátúre na automatické syntézy, vyvinutej spoločnosťou Takeda Chemical Industries, LTD

(Osaka, Japonsko) a veľa robotizovaných systémov využívajúcich robotizované ramená (Zymate II, Zymark Corporation, Hopkinton MA; Orca, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA), ktoré napodobňujú ručné syntetické operácie vykonávané chemikmi. Každé z uvedených zariadení je vhodné na použitie v tomto vynáleze. Podstata a implementácia úprav týchto prístrojov (ak je potrebná) aby mohli pracovať ako sa tu uvádza, sú zrejmé odborníkom v príslušnej oblasti. Početné kombinatoriálne knižnice sú ako také naviac dostupné komerčne (pozri napríklad ComGenex, Princeton NJ; Asinex, Moskva, Rusko; Tripos, Inc., St. Louis MO; ChemStar, Moskva, Rusko; 3D Pharmaceuticals, Exton PA; Martek Biosciences, Columbia MD; a ďalšie).

Na prítomnosť, neprítomnosť, kvantifikáciu alebo na určovanie ďalších vlastností jednotlivých zlúčenín kombinatoriálnej knižnice, ktorá obsahuje veľký počet potenciálne terapeutických zlúčenín (potenciálnych modulátorových zlúčenín), možno použiť vysoko výkonné postupy. Tieto postupy sa typicky navrhujú na skrining veľkých chemických knižníc automatizovanými skúšobnými krokmi, poskytujú zlúčeniny z každého bežného zdroja; skúšky sa zvyčajne uskutočňujú paralelne (napríklad v mikrotitračnom formáte na mikrotitračných platniach v robotizovaných skúšobných postupoch). Výhodné postupy zisťujú prítomnosť alebo inhibujú CXCR3 receptorovú funkciu.

Vysokovýkonné skriningové systémy sú komerčne dostupné (pozri napríklad Zymark Corp., Hopkinton MA; Air Technical Industries, Menor OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton CA; Precision Systems, Onc., Natick MA a ďalšie). Tieto systémy typicky automatizujú celé postupy, vrátane vzorkovania a pipetáže činidiel, riedenia kvapalín, času inkubácií a konečného čítania mikroplatní v detektoroch vhodných na daný postup. Tieto konfigurovateľné systémy pracujú s vysokým výkonom, rýchlo začínajú svoju činnosť a majú vysoký stupeň prispôbitelnosti a úprav podľa požiadaviek zákazníka. Výrobcovia týchto systémov poskytujú podrobné protokoly pre rôzne vysokovýkonné systémy. Tak napríklad Zymark Corp. poskytuje technický vestník opisujúci skriningové systémy na detekciu modulácie génovej transkripcie, modulácie väzby ligandov a podobné.

## Príklady uskutočnenia vynálezu

Reakčné činidlá a rozpúšťadlá, ktoré sa použili v ďalej uvedených spôsoboch prípravy možno získať z komerčných zdrojov ako je Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA).

$^1\text{H}$  NMR spektrá sa zaznamenali na spektrometri Varian Gemini 400 MHz. Významné píky sa zoradili do tabuliek v poradí: počet protónov, násobnosť píky (s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - kvartet, m - multiplet, br s - široký singlet) a väzbové konštanta(y) v hertzoch Hz. Elektrónovo-ionizačné (EI) hmotnostné spektrá sa zaznamenali spektrometrom Hewlett Packard 5989A. Výsledky hmotnostnej spektrometrie sa uvádzajú ako pomer hmotnosti na jeden náboj a ďalej pomerným zastúpením každého iónu (v zátvorke). V tabuľkách sa uvádzajú hodnoty hmotnosti na jeden náboj pre M+H (alebo, ak je jednotlivo uvedené, M-H) ión obsahujúci najbežnejšie izotopy. Izotopové záznamy vo všetkých prípadoch zodpovedajú predpokladanému vzorcu. Elektrosprejová ionizačná (ESI) hmotnostná spektrometria sa uskutočnila elektrosprejovým hmotnostným spektrometrom Hewlett Packard 1100 MSD s použitím HP1 100 HPLC na prívod vzoriek. Normálne sa analyzovaná látka rozpustila v metanole ( $0,1 \text{ mg.ml}^{-1}$ ) a  $1 \mu\text{l}$  sa spolu s nosným rozpúšťadlom vstrekol do hmotnostného spektrometra. Rozsah merania na spektrometri bol 100 až 1500 daltonov. Všetky zlúčeniny mohli byť analyzované v pozitívnom ESI móde s použitím zmesi acetonitrilu/vody (1:1 s 1 % kyseliny octovej) ako nosným rozpúšťadlom. Ďalej uvádzané zlúčeniny mohli byť analyzované tiež v negatívnom ESI móde s použitím 2 mM  $\text{NH}_4\text{OHAc}$  v acetonitrile/vode ako nosným rozpúšťadlom.

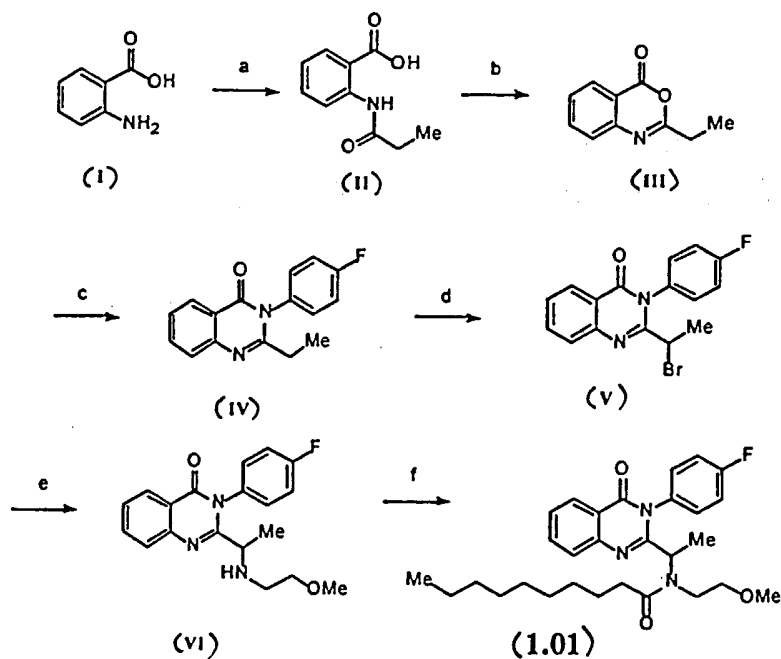
### Príklad 1

#### Syntéza zlúčeniny 1.01

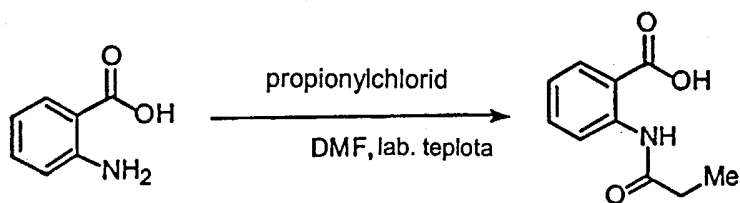
Syntéza zlúčeniny 1.01 v šiestich krokoch z komerčne dostupnej kyseliny antranilovej je súčasne príkladom Spôsobu 1 syntézy 3H-chinazolín-4-ónu. Schéma 1 dáva prehľad postupu syntézy a experimentálne podrobnosti sa uvádzajú ďalej.



Schéma 1



(a) propionylchlorid, DMF, teplota miestnosti; (b) AcO<sub>2</sub>, 118 až 130 °C" (c)-i: 4-fluór-anilín, CHCl<sub>3</sub>, 60 °C; ii: katalyzátor, NaOH, etylénglykol, 130 °C; (d) Br<sub>2</sub>, NaOAc, HOAc, 40 °C; (e) 1-amino-2-etoxyetán, EtOH, 80 °C; (f) dekanoylchlorid, NEt<sub>3</sub> katalyzátor DMAP, 1,4-dioxán.



Kyselina antranilová (I)

2-Propionylaminobenzoová kyselina (II)

#### Kyselina 2-propionylaminobenzoová (zlúčenina II)

Do roztoku 50,22 g kyseliny antranilovej (zlúčenina I) (370 mmol, 1,00 ekvivalentu) v 200 ml suchého DMF sa pri teplote miestnosti, po kvapkách, v priebehu 1,5 hodiny pridalo deliacim lievikom 35,0 ml propionylchloridu (400 mmol, 1,10 ekvivalentu). Rýchlosť pridávania bola tak pomalá, aby sa udržala teplota v reakčnej zmesi pod 38 °C. Po ukončení pridávania acylchloridu sa heterogénna reakčná zmes 2,5 hodiny miešala pri teplote okolia a potom sa naliala do 1600 ml vody. Výsledná zmes voda/DMF s bielou zrazeninou sa hodinu intenzívne miešala

pri teplote okolia, potom sa tuhý podiel oddelil vákuovou filtráciou, premyl studenou vodou (2 x 100 ml). Produkt sa cez noc sušil vo vákuu nad oxidom fosforečným, čím sa získalo 48,04 g bielej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 120,1 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz), 2,52 (q, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 7,12 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,60 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 8,13 (d, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 8,76 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz) ppm. MS( $\text{ESI}^-$ ) 192,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

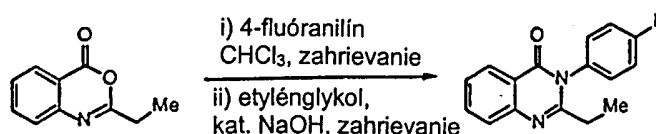


2-Propionylaminobenzoová kyselina (II)

2-Etylbenzo[d][1,3]oxazín-4-ón (III)

#### 2-Etylbenzo[d][1,3]oxazín-4-ón (zlúčenina III)

Zmes 46,66 g kyseliny 2-propionylaminobenzoovej II (240 mmol, 1,00 ekvivalent) a 180 ml anhydridu kyseliny octovej sa zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom (vonkajšie teplota 170 až 180 °C, olejový kúpeľ). Reakčná nádoba s chladičom bola vybavená destilačnou hlavou. Z reakčnej zmesi sa v priebehu 1,5 až 2 hodín oddestilovala kyselina octová (teplota varu 116 až 118 °C); po tomto čase začal destilovať anhydrid (teplota varu 136 až 138 °C). Reakčná zmes sa nechala vychladnúť na teplotu miestnosti a anhydrid kyseliny octovej sa potom oddestiloval vákuovou destiláciou; skoncentrovaním reakčného roztoku sa získala žltá tuhá látka. Tuhá látka sa rozotierala v hexáne, odfiltrovala, premyla (3 x 100 ml hexánu) a potom sušila vo vákuu nad oxidom fosforečným, čím sa získalo 33,26 g svetložltej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 83,9 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 2,73 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,49 (t, 1H,  $J_1 = 1,1$  Hz,  $J_2 = 7,6$  Hz), 7,56 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,78 (t, 1H,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz), 8,18 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 176,1  $[\text{MH}]^+$ .

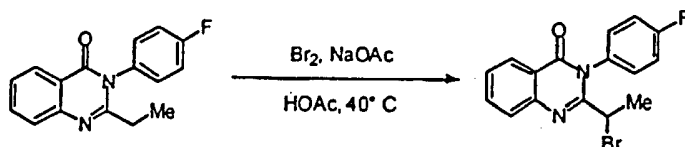


2-Etylbenzo[d][1,3]oxazín-4-ón (III)

2-Etyl-3-(4-fluórfenyl)-3H-chinazolín-4-ón (IV)

#### 2-Etyl-3-(4-fluórfenyl)-3H-chinazolín-4-ón (zlúčenina IV)

Roztok 2-etylbenzo[d][1,3]oxazín-4-ónu (zlúčenina III) (48,5 mmol, 1,00 ekvivalent) a 6,27 g 4-fluóranilínu (50,9 mmol, 1,05 ekvivalentu) v 35 ml chloroformu sa zahrieval 12 hodín na teplotu varu pod spätným chladičom; po uvedenom čase TLC preukázala, že v reakčnej zmesi nie je prítomná zlúčenina III ( $R_f = 0,51$ , 20 % acetónu v hexáne). Chloroform sa odstránil vo vákuu a tuhý zvyšok sa dispergoval v 18 ml etylénglykolu. Do zmesi sa pridalo katalytické množstvo hydroxidu sodného (86 mg, 2,2 mmol, 0,045 ekvivalentu) a zmes sa zahrievala na 140 °C až 150 °C (vonkajšia teplota, olejový kúpeľ). Po 10 hodinách sa reakčná zmes odstavila z kúpeľa a ochladila na teplotu miestnosti; po ochladení sa vylúčila zrazenina. Reakčný produkt sa za chladenia okyslil 2 ml 5%-ného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a rozmiešal v 20 ml studenej vody. Tuhý podiel sa oddelil vákuovou filtráciou, premyl studenou vodou (2 x 50 ml) a studeným izopropanolom (2 x 50 ml). Na vzduchu vysušený tuhý produkt sa rekrystalizoval z prostredia izopropanolu, čím sa získalo 10,62 g hnedobielych ihličiek. Teplota topenia produktu bola 178,3 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz), 2,46 (q, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 7,26 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 7,27 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 7,48 (t, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,73-7,81 (m, 2H), 8,27 (d, 1H,  $J = 7,96$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ ) 269,1 [MH] $^+$ .



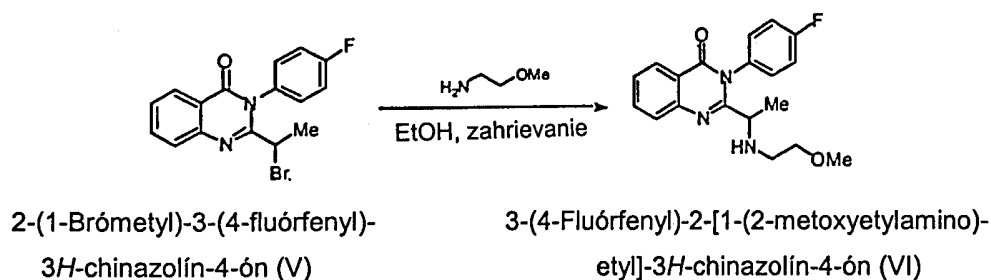
2-Etyl-3-(4-fluórfenyl)-3H-  
chinazolín-4-ón (zlúčenina IV)

2-(1-Brómetyl)-3-(4-fluórfenyl)-  
3H-chinazolín-4-ón (V)

#### 2-(1-Brómetyl)-3-(4-fluórfenyl)-3H-chinazolín-4-ón (zlúčenina V)

Do roztoku 7,084 g 2-etyl-3-(4-fluórfenyl)-3H-chinazolín-4-ónu (zlúčenina IV) (26,40 mmol, 1,000 ekvivalent) a 2,60 g octanu sodného (31,7 mmol, 1,20 ekvivalentu) rozpusteného v 30 ml ľadovej kyseliny octovej sa pri 40 °C (teplota vonkajšieho olejového kúpeľa z dieliaceho lievika pridal po kvapkách počas 60 minút roztok 1,36 ml brómu (26,4 mmol, 1,00 ekvivalentu) v 5 ml ľadovej kyseliny octovej. Po ukončení pridávania roztoku brómu sa reakčná zmes ešte 60 minút

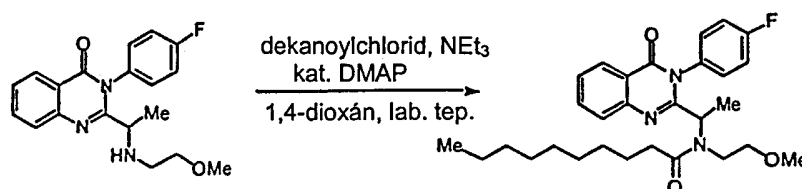
miešala a po tomto čase sa TLC preukázalo, že reakčná zmes neobsahuje zlúčeninu IV ( $R_f = 0,44$ , 40 % etylacetátu v hexáne); reakčná zmes sa potom naliala do 400 ml vody. Výsledná vodná, kyslá zmes so zrazeninou sa 2 hodiny intenzívne miešala pri teplote miestnosti. Tuhý podiel sa oddelil vákuovou filtráciou, premyl teplou (približne 40 °C) vodou (2 x 50 ml) a studeným izopropanolom (50 ml). Tuhý podiel sa sušil vo vákuu nad oxidom fosforečným cez noc, čím sa získalo 8,81 g bielej tuhej látky. Tento produkt mal teplotu topenia 179,8 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,06 (d,  $J = 0,016\text{p}$ , 3H), 4,55 (q, 0,016p, 2H), 7,16 (ddd, 1H,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 4,8$  Hz,  $J_3 = 8,4$  Hz), 7,24 (dt, 1H,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,28 (dt, 1H,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 7,5-7,58 (m, 2H), 7,80-7,81 (m, 2H), 8,28 (dt, 1H,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz) ppm. MS (ESI) $^+$  348,0 [MH] $^+$ .



### 3-(4-Fluórfenyl)-2-[1-(2-metoxyletylamino)-etyl]-3H-chinazolín-4-ón (zlúčenina VI)

Roztok 242 mg 2-(1-brómetyl)-3-(4-fluórfenyl)-3H-chinazolín-4-ónu (zlúčenina V) (0,697 mmol, 1,00 ekvivalent) a 160  $\mu\text{l}$  1-amino-2-metoxyletánu (1,81 mmol, 2,60 ekvivalentu) v 5 ml absolútneho etanolu sa 26 hodín zahrieval na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa skoncentroval vo vákuu, aby sa odstránil etanol. Výsledná žltá pena sa rozdelila medzi dichlórmetán a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (25 ml každého). Oddelená vodná vrstva sa extrahovala znova dichlórmetánom (20 ml). Spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom sodným, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá pena. Surový produkt sa čistil chromatograficky na silikagéli (3,5 cm o.d. x 12 cm h) s použitím 5%-ného metanolu v chloroforme ako elučného činidla. Podiely obsahujúce produkt pri  $R_f = 0,31$  sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 220 mg produktu vo forme svetložltej peny.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 2,35 (br s, 1H), 2,54 (ddd, 1H,  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz,  $J_3 = 10,4$  Hz), 2,71

(ddd, 1H,  $J_1 = 4,0$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz,  $J_3 = 11,2$  Hz), 3,27 (s, 3H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,47 (q, 1H,  $J = 6,4$ , Hz), 7,22-7,26 (m, 4H), 7,46 (ddd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 6,8$  Hz,  $J_3 = 8,0$  Hz), 7,71-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 342,2 [MH]<sup>+</sup>.



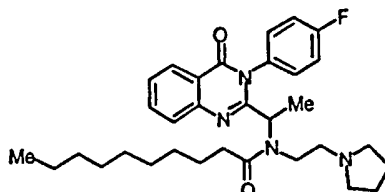
3-(4-Fluórfenyl)-2-[1-(2-metoxetyl-  
amino)etyl]-3*H*-chinazolín-4-ón (VI)      {1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolíň-  
2-yl]etyl)-(2-metoxetyl)amid kyseliny dekanovej (1.01)

#### Zlúčenina 1.01

Do roztoku 130 mg 3-(4-fluórfenyl)-2-[1-(2-metoxetyl-amino)etyl]-3*H*-chinazolín-4-ónu VI (0,381 mmol, 1,00 ekvivalent), 59  $\mu$ l trietylaminu (0,419 mmol, 1,10 ekvivalentu) a 2 mg DMAP (16  $\mu$ mol, 0,04 ekvivalentu) rozpustených v 3 ml 1,4 dioxánu sa pri teplote miestnosti pridalo 79  $\mu$ l čerstvého dekanoylchloridu (0,381 mmol, 1,00 ekvivalentu); vznikla bezfarebná zrazenina. Reakčná zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti, potom sa skoncentrovala vo vákuu na odstránenie dioxánu. Výsledný koncentrát sa rozdelil medzi dichlórmetán a vodný nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (20 ml každého). Oddelená vodná vrstva sa znova extrahovala dichlórmetánom (15 ml) a spojené organické extrakty sa sušili nad síranom sodným, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získal žltý sklovitý olej. Surový produkt sa chromatograficky čistil na silikagéli (2,5 cm o.d. x 10 h) s použitím gradientu 20 až 25 % etylacetátu v hexáne. Podiely obsahujúce produkt s  $R_f = 0,84$  sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 120 mg bezfarebnej tuhej látky. Produkt mal teplotu topenia 71,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO; T = 140 °C):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,18-1,44 (m, 14H), 1,44 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,98-2,08 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,33-3,52 (m, 4H), 5,11 (br q, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 7,32 (br m, 3H), 7,49 (br m, 1H), 7,55 (ddd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,6$  Hz,  $J_3 = 8,0$  Hz), 7,73 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,85 (ddd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz,  $J_3 = 8,4$  Hz), 8,15 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz) ppm. Pri teplote miestnosti zlúčenina jestvuje ako zmes

*cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1, ktorý bol určený integráciou charakteristických  $^1\text{H}$  NMR píkav ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ) pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,78 (q, 1,0 H,  $J = 7,2$  Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,33 (q, 1,2H,  $J = 7,2$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 496,4  $[\text{MH}]^+$ .

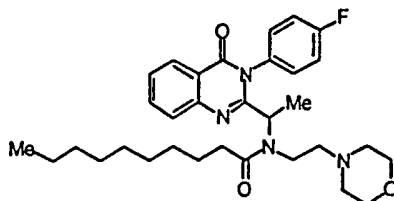
### Syntéza zlúčeniny 1.02



{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-(2-pyrolidín-1-yletyl)amid  
kyseliny dekánovej (1.02)

Zlúčenina 1.02 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(dimetylamo)-1-aminoetánu použil 1-(2-aminoetyl)pyrolidín. Údaje o zlúčenine 1.02 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR poskytuje podobné spektrum ako pre zlúčeninu 1.01; zmes *cis/trans* amidový rotamérov v pomere približne 2:1; ( $\text{CDCl}_3$ ;  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ) charakteristické rezonančné píky pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,78 (q, 1,0 H,  $J = 6,8,2$  Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,33 (q, 1,8H,  $J = 7,6$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 525,4  $[\text{MH}]^+$ .

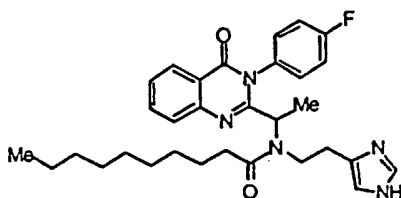
### Syntéza zlúčeniny 1.03



{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-(2-morfolín-4-yl-etyl)-  
amid kyseliny dekánovej (1.03)

Zlúčenina 1.03 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(dimetylamino)-1-aminoetánu použil 1-(2-aminoetyl)morfolín. Údaje o zlúčenine 1.03 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO; T = 140 °C):  $\delta$  0,89 (t, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 1,18-1,46 (m, 14H), 1,46 (d, 3H,  $J$  = 6,4 Hz), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 5H), 2,47 (ddd, 1H,  $J_1$  = 6,0 Hz,  $J_2$  = 8,8 Hz,  $J_3$  = 14,4 Hz), 3,31 (ddd, 1H,  $J_1$  = 5,6 Hz,  $J_2$  = 8,4 Hz,  $J_3$  = 14,4 Hz), 3,39-3,49 (m, 5H), 5,10 (br q, 1H), 7,32 (br m, 3H), 7,51 (br m, 1H), 7,56 (ddd, 1H,  $J_1$  = 0,8 Hz,  $J_2$  =  $J_3$  = 8,0 Hz), 7,72 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 7,86 (ddd, 1H,  $J_1$  = 1,6 Hz,  $J_2$  = 7,2 Hz,  $J_3$  = 8,4 Hz), 8,15 (dd, 1H,  $J_1$  = 0,8 Hz,  $J_2$  = 7,2 Hz) ppm. Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 4:3, ktorý bol určený integráciou charakteristických  $^1\text{H}$  NMR pík (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C) pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,77 (q, 1,0 H,  $J$  = 6,4 Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,33 (q, 1,3H,  $J$  = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 551,5 [MH]<sup>+</sup>.

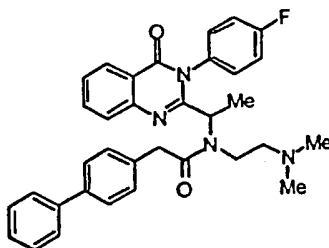
#### Syntéza zlúčeniny 1.04



{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-amid kyseliny dekánovej (1.04)

Zlúčenina 1.04 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(dimetylamino)-1-aminoetánu použil 5-(2-aminoetyl)imidazol. Údaje o zlúčenine 1.04 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:1, charakteristické rezonančné  $^1\text{H}$  NMR píky (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C) pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,81 (q, 1,0 H,  $J$  = 6,8 Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,05 (q, 2,7H,  $J$  = 7,2 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 532,3 [MH]<sup>+</sup>.

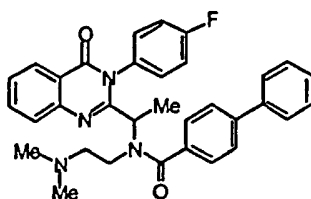
### Syntéza zlúčeniny 1.05



2-Bifenylyl-4-yl-N-(2-dimethylaminoethyl)-N-(1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)acetamid (1.05)

Zlúčenina 1.05 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku f sa miesto dekanoylchloridu použil bifenylylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.05 sú nasledovné: žltá, viskózná olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), charakteristické rezonančné  $^1\text{H}$  NMR píky pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,89 (q, 1,0 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,32 (q, 1,8H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 549,2  $[\text{MH}]^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 1.06



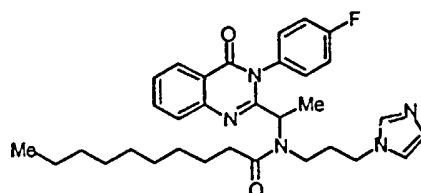
(2-Dimethylaminoetyl)-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-amid kyseliny bifenylyl-4-karboxylovej (1.06)

Zlúčenina 1.06 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku f sa miesto dekanoylchloridu použil bifenylylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.06 sú nasledovné: biela tuhá látka, teplota topenia  $147,3\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určeným integráciou charakteristických



rezonančných píkov pri  $\delta_{\text{minor}}$  5,02 (br q, 1,0H) a  $\delta_{\text{major}}$  5,43 (br q, 3,0H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 535,2 [MH]<sup>+</sup>.

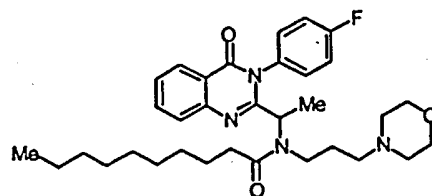
#### Syntéza zlúčeniny 1.07



{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid kyseliny dekánovej (1.07)

Zlúčenina 1.07 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(dimetylamino)-1-aminoetánu použil 3-(3-aminopropyl)-(3*H*)-imidazol. Údaje o zlúčenine 1.07 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka. <sup>1</sup>H NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1, charakteristické rezonančné <sup>1</sup>H NMR píky (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C) pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,77 (q, 1,0 H, *J* = 6,8 Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,28 (q, 1,1H, *J* = 7,6 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 546,3 [MH]<sup>+</sup>.

#### Syntéza zlúčeniny 1.08

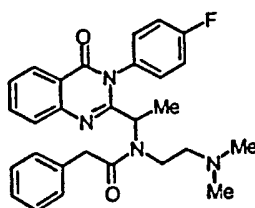


{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-(3-morfolín-4-yl-propyl)-amid kyseliny dekánovej (1.08)

Zlúčenina 1.08 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto

2-(dimetylamino)-1-aminoetánu použil 1-(3-aminopropyl)morfolín. Údaje o zlúčenine 1.08 sú nasledovné: svetložltá sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určený integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovi pri  $\delta_{\text{minor}} 4,77$  (q, 1,0 H,  $J = 6,4$  Hz) a  $\delta_{\text{major}} 5,38$  (q, 1,8H,  $J = 7,2$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ ) 565,4 [MH] $^+$ .

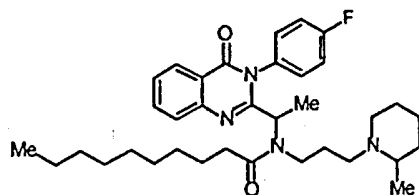
### Syntéza zlúčeniny 1.09



*N*-(2-Dimetylaminoetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-fenylacetamid (1.09)

Zlúčenina 1.09 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku f sa miesto dekanoylchloridu použil bifenylylkarbonylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.09 sú nasledovné: biela tuhá látka, teplota topenia  $153,0\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO;  $T = 140\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,42 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,07 (s, 6H), 2,26 (ddd, 1H,  $J_1 = 5,6$  Hz,  $J_2 = 12,4$  Hz), 2,46 (ddd, 1H,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz,  $J_3 = 14,4$  Hz), 3,36 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz), 3,38 (ddd, 1H,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz,  $J_3 = 14,8$  Hz), 3,49 (ddd, 1H,  $J_1 = 6,0$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz,  $J_3 = 15,2$  Hz), 3,50 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz), 5,15 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,12 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 7,20 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,26 (dd, 2H,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 7,6$  Hz), 7,36 (br m, 3H), 7,53 (br m, 1H), 7,56 (ddd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz,  $J_3 = 8,0$  Hz), 7,72 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,87 (ddd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz,  $J_3 = 8,4$  Hz), 8,16 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz) ppm. Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkovi pri  $\delta_{\text{minor}} 4,84$  (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz) a  $\delta_{\text{major}} 5,30$  (q, 2,1H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ ) 473,3 [MH] $^+$ .

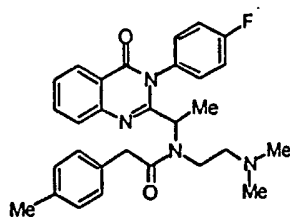
### Syntéza zlúčeniny 1.10



{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-[3-(2-metyl piperidín-1-yl)-propyl]amid kyseliny dekanovej (1.10)

Zlúčenina 1.10 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 .hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(dimetylamino)-1-aminoetánu použil 5-(2-aminoetyl)imidazol. Údaje o zlúčenine 1.10 sú nasledovné: žltá viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:2 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovo pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,77 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,37 (q, 1,6H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 577,4  $[\text{MH}]^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 1.11

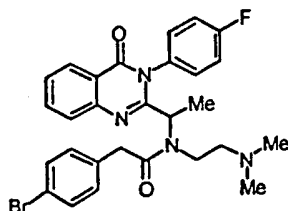


*N*-(2-Dimetylamino-etyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-*p*-tolyl-acetamid (1.11)

Zlúčenina 1.11 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku f sa miesto dekanoylchloridu použil (4-metylfenyl)acetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.11 sú nasledovné: biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ),

určenom integráciou charakteristických rezonančných píkov pri  $\delta_{\text{minor}}$  5,02 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,47 (q, 1,9H,  $J = 7,2$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 487,3 [MH]<sup>+</sup>.

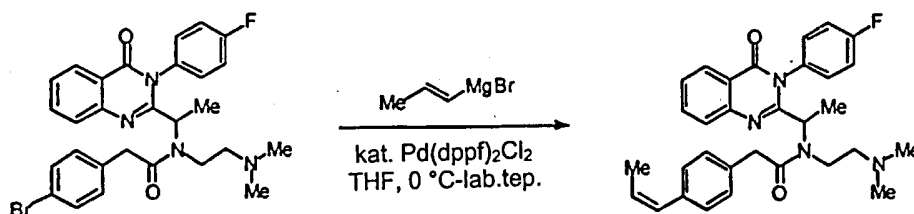
### Syntéza zlúčeniny 1.12



2-(4-Brómfenyl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-N-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.12)

Zlúčenina 1.12 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku f sa miesto dekanoylchloridu použil (4-brómfenyl)acetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.12 sú nasledovné: bezfarebná sklovitá látka. <sup>1</sup>H NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkov pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,82 (q, 1,0 H,  $J = 7,2$  Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,27 (q, 2,3H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 551,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 1.13



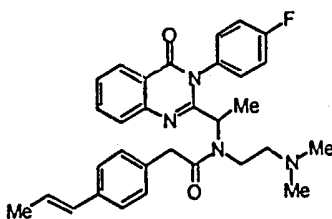
2-(4-Brómfenyl)-N-(2-dimetylaminoetyl)-N-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.12)

N-(2-Dimetylaminoetyl)-N-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-Z-propenylfenyl)acetamid (1.13)

Do roztoku 112 mg bromidu zinočnatého (500  $\mu\text{mol}$ , 10 ekvivalentov) sa pri 0 °C pridal 1 ml roztoku 1-propenylmagnéziumbromidu v 0,5 ml THF (0,5 M; 500

$\mu\text{mol}$ , 10 ekvivalentov). Výsledná biela, zakalená zmes sa pri 0 °C 60 minút miešala. Potom sa kanylou naraz pridal roztok 27 mg zlúčeniny 1.12 (49  $\mu\text{mol}$ , 1,0 ekvivalentu) a 4 mg bis-dppf-dichloridu paladnatého (5  $\mu\text{mol}$ , 0,12 ekvivalentu), rozpustených v 0,5 ml THF. Reakčná zmes sa 14 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa zahriala na 60 °C (teplota olejového kúpeľa) aby sa dosiahlo úplné zreagovanie. Po 2 hodinách pri 60 °C sa reakčná zmes ochladila na 0 °C a do reakčnej zmesi sa pridalo 5 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Vodná vrstva sa extrahovala etylacetátom (3 x 15 ml) a spojené organické vrstvy sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá tenká vrstva (žltý film). Surový produkt sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (3,5 cm o.d. x 10 cm h) s použitím 5%-ného metanolu v chloroforme ako elučným činidlom, čím sa získalo 8 mg olefinového produktu vo forme bezfarebného filmu. Produkt sa izoloval vo forme zmesi izomérov olefinov, ktorá sa delila preparačnou HPLC (s reverznou fázou,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ ). Zlúčenina 1.13 sa eluovala pred *trans*-olefinovým izomérom 1.14.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ °C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkov pri  $\delta_{\text{major}}$  4,85 (q, 1,9 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{minor}}$  5,13 (q, 1,0 H,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 513,2 [MH]<sup>+</sup>.

#### Syntéza zlúčeniny 1.14

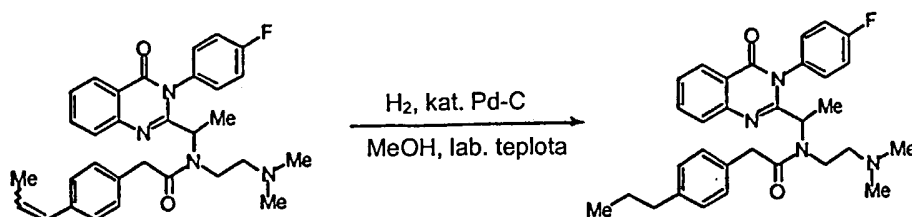


*N*-(2-Dimethylaminoethyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-ethyl}-2-(4-*E*-propenylfenyl)acetamid (1.14)

Zlúčenina 1.14 sa pripravila spoločne so zlúčeninou 1.13 a izolovala sa preparačnou HPLC ako druhý eluovaný produkt.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné

spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkovi pri  $\delta_{\text{major}}$  4,83 (q, 1,8H, *J* = 7,2 Hz) a  $\delta_{\text{minor}}$  5,12 (q, 1,0 H, *J* = 7,6 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 513,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 1.15

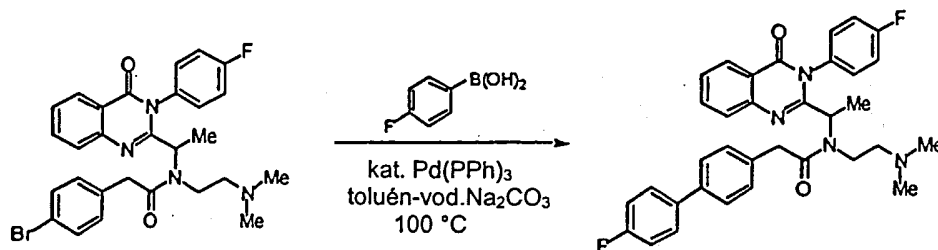


*N*-(2-Dimetylamino-etyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-2-(4-*E/Z*-propenylfenyl)acetamid (1.13 a 1.14)

*N*-(2-Dimetylaminoetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-propylfenyl)acetamid (1.15)

Do reakčnej nádoby sa naliata suspenzia 4,8 mg zlúčeniny 1.13 a 1.14 (9,4  $\mu\text{mol}$ , 1,0 ekvivalent) a 5 mg paládia na uhlíku (10 % hmotnostných paládia, 4,7  $\mu\text{mol}$ , 0,5 ekvivalentu) v 2,0 ml metanolu. Pri teplote miestnosti sa reakčná zmes prebublala dusíkom a zo zásobnej tlakovej fľaše sa priviedol plynný vodík. Reakčná zmes sa 18 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom filtrovala vrstvou celitu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu a potom sa čistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (2,0 cm o.d. x 8 cm h) s použitím 5%-ného roztoku metanolu v chloroforme ako elučným činidlom. Podiely, ktoré obsahovali produkt sa skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 4,5 mg bezfarebného filmu). <sup>1</sup>H NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:2 (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkovi pri  $\delta_{\text{major}}$  4,83 (q, 1,4 H, *J* = 6,8 Hz) a  $\delta_{\text{minor}}$  5,20 (q, 1,0 H, *J* = 7,2 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 515,3 [MH]<sup>+</sup>.

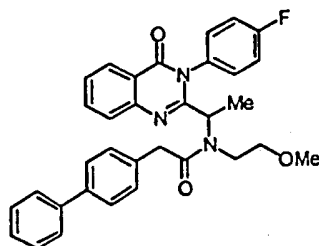
### Syntéza zlúčeniny 1.16



2-(4-Brómfenyl)-*N*-(2-dimetylamoetyl)-*N*-(2-(4-fluórbifenyl-4-yl)-*N*-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.12)      *N*-(2-Dimetylamoetyl)-2-(4'-fluórbifenyl-4-yl)-*N*-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.16)

Odplynená (3 x cyklus zmrazenie-evakuovanie-topenie) dvojfázová zmes 27,0 mg zlúčeniny 1.12 (49,0  $\mu\text{mol}$ , 1,00 ekvivalentu), 34 mg kyseliny fluórfenylborónovej (245  $\mu\text{mol}$ , 5,00 ekvivalentu) a 3,0 mg tetrakis(trifenylofosfín)paládia (2,5  $\mu\text{mol}$ , 0,05 ekvivalentu) v 3,0 ml toluénu a 3,0 ml 2M roztoku uhličitanu sodného sa zahriala na 100 °C (teplota olejového kúpeľa). Po 4 hodinách sa hmotnostnou spektrometriou preukázalo, že v reakčnej zmesi už nie je zlúčenina 1.12; oddelená vodná vrstva sa potom extrahovala 50%-ným roztokom etylacetátu v hexáne (2 x 15 ml). Spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka. Surový produkt sa chromatograficky čistil na silikagéli (3,5 cm o.d. x 12 cm h) s použitím 5%-ného roztoku metanolu v chloroforme ako elučným činidlom. Podiely, ktoré obsahovali produkt sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 27,0 mg produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:2 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25$  °C), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkov pri  $\delta_{\text{major}}$  4,90 (q, 1,3 H,  $J = 7,2$  Hz) a  $\delta_{\text{minor}}$  5,30 (q, 1,0 H,  $J = 7,2$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 567,2  $[\text{MH}]^+$ .

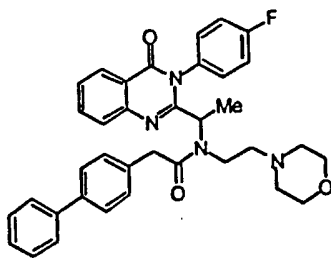
### Syntéza zlúčeniny 1.17



2-Bifeny-4-yl-*N*-(1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-*N*-(2-metoxyetyl)acetamid (1.17)

Zlúčenina 1.17 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 2-metoxy-1-aminoetán a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.17 sú nasledovné: béžová tuhá látka, teplota topenia produktu bola 153,8 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C), určenom integráciou charakteristických rezonančných <sup>1</sup>H NMR píkovo pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,89 (q, 1,0 H, *J* = 6,4 Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,33 (q, 1,8 H, *J* = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 536,2 [MH]<sup>+</sup>.

#### Syntéza zlúčeniny 1.18



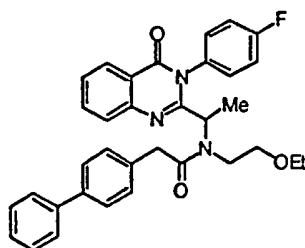
2-Bifeny-4-yl-*N*-(1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-*N*-(2-morfolín-4-yl-etyl)acetamid (1.18)

Zlúčenina 1.18 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 1-(2-aminoetyl)morfolín a v kroku f



miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.18 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.09: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovi pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,88 (q, 1,0 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,32 (q, 1,7 H,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI $^+$ ) 591,3 [MH] $^+$ .

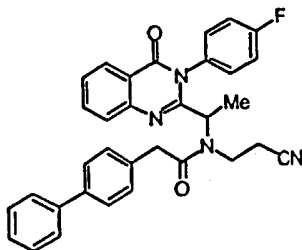
### Syntéza zlúčeniny 1.19



2-Bifenylyl-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-(1-{3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl}etyl)acetamid (1.19)

Zlúčenina 1.19 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 2-etoxy-1-aminoetán a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.19 sú nasledovné: svetložltá sklovitá látka, teplota topenia produktu bola  $150,6\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO;  $T = 140\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 0,98 (t, 3H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 1,43 (d, 3H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), (3,29-3,63 (m, 8H), 5,18 (q, 1H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ), 7,20 (d, 2H,  $J = 7,6\text{ Hz}$ ), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,49-7,64 (m, 6H), 7,72 (d, 1H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ), 7,85 (ddd, 1H,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,2\text{ Hz}$ ,  $J_3 = 8,6\text{ Hz}$ ), 8,15 (d, 1H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ) ppm. Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných píkovi pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,87 (q, 1,0 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,33 (q, 2,1 H,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI $^+$ ) 550,2 [MH] $^+$ .

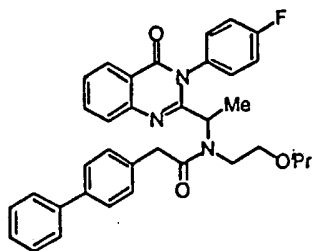
### Syntéza zúčieniny 1.20



2-Bifenyl-4-yl-*N*-(2-kyanoetyl)-*N*-(1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)acetamid (1.20)

Zlúčenina 1.20 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 3-aminopropionitril a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.20 sú nasledovné: bezfarebná sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkav pri  $\delta_A$  4,94 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz) a  $\delta_B$  5,14 (q, 1,0 H,  $J = 7,6$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 530,2  $[\text{MH}]^+$ .

### Syntéza zúčieniny 1.21

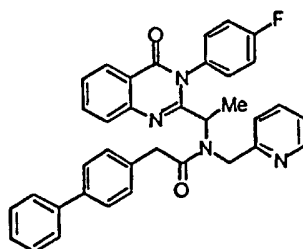


2-Bifenyl-4-yl-*N*-(1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-*N*-(2-izopropoxyetyl)acetamid (1.21)

Zlúčenina 1.21 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 2-izopropoxy-1-aminoetán a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.21 sú

nasledovné: svetlá žltá sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovo pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,88 (q, 1,0 H,  $J = 6,7$  Hz) a  $\delta_{\text{major}}$  5,30 (q, 2,9 H,  $J = 7,0$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 564,2  $[\text{MH}]^+$ .

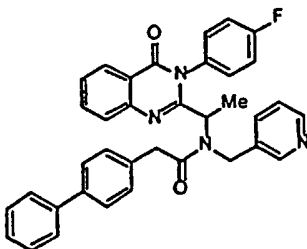
#### Syntéza zlúčeniny 1.22



2-Bifenylyl-4-yl-*N*-(1-[3-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-*N*-pyridín-2-ylmetyl-acetamid (1.22)

Zlúčenina 1.22 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 2-aminometylpyridín a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.22 sú nasledovné: bezfarebná sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovo pri  $\delta_{\text{A}}$  5,13 (q, 1,0 H,  $J = 6,4$  Hz) a  $\delta_{\text{B}}$  5,46 (q, 1,0 H,  $J = 8,0$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 566,3  $[\text{MH}]^+$ .

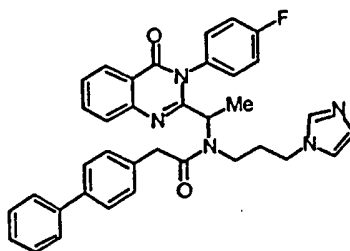
#### Syntéza zlúčeniny 1.23



2-Bifenylyl-4-yl-*N*-(1-[3-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-acetamid (1.23)

Zlúčenina 1.23 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 2-aminometylpyridín a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.23 sú nasledovné: bezfarebná sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovi pri  $\delta_A$  5,13 (q, 1,0 H,  $J = 6,4\text{ Hz}$ ) a  $\delta_B$  5,46 (q, 1,0 H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 569,3  $[\text{MH}]^+$ .

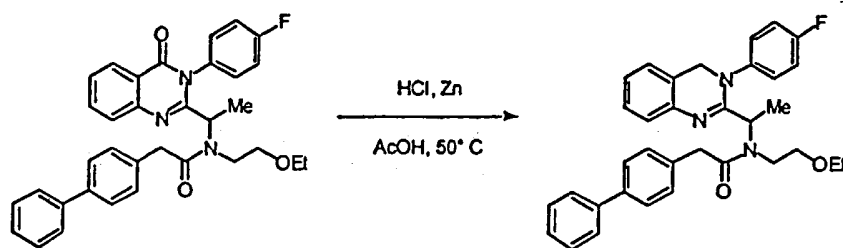
#### Syntéza zlúčeniny 1.24



2-Biphenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-(3-imidazol-1-yl-propyl)acetamid (1.24)

Zlúčenina 1.24 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 3-(3-aminopropyl)imidazol a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil bifenylylacetylchlorid. Údaje o zlúčenine 1.24 sú nasledovné: bezfarebná olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovi pri  $\delta_A$  4,89 (q, 1,0 H,  $J = 6,6\text{ Hz}$ ) a  $\delta_B$  5,29 (q, 1,1 H,  $J = 7,1\text{ Hz}$ ) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 569,3  $[\text{MH}]^+$ .

#### Syntéza zlúčeniny 1.25

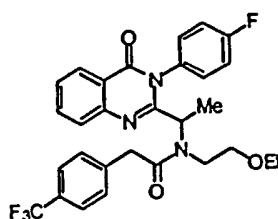


2-Biphenyl-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.19)

2-Biphenyl-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.25)

Do zmesi 175 mg zlúčeniny 1.19 (318  $\mu\text{mol}$ , 1,00 ekvivalent) a 500 mg práškoveho zinku (7,65 mmol, 24,0 ekvivalentov), suspendovaných v 3,0 ml ľadovej kyseliny octovej sa pri 40 °C (teplota olejového kúpeľa) pridalo približne 200  $\mu\text{l}$  koncentrovanej vodnej kyseliny chlorovodíkovej (5 kvapiek pipetou, 18 M, 3,6 mmol). Z výslednej béžovej zakalenej reakčnej zmesi sa uvoľňoval plyn a zmes sa miešala 15 minút pri 40 °C. Zmes sa potom dekantovala na oddelenie tuhých podielov/zinku a neutralizovala koncentrovaným vodným roztokom hydroxidu sodného až do pH > 12. Vodný zásaditý roztok sa extrahoval dichlórmetánom (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali, skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala bezfarebná olejovitá látka. Surový materiál sa čistil chromatografiou na silikagéli (3,5 cm o.d. x 10 cm h) s použitím 2%-ného roztoku metanolu v chloroforme ako elučným činidlom. Podiely obsahujúce produkt pri  $R_f = 0,52$  (v 10 %-nom roztoku metanolu v chloroforme) sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 83 mg bezfarebnej olejovitej látky.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1 ( $\text{CDCl}_3$ , T = 25 °C), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovo pri  $\delta_{\text{minor}} 4,62$  (q, 1,0 H,  $J = 7,1$  Hz) a  $\delta_{\text{major}} 5,31$  (q, 2,1H,  $J = 7,0$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ ) 536,3 [MH] $^+$ .

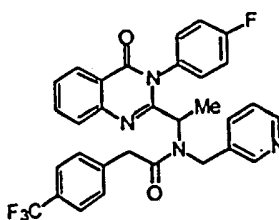
Syntéza zlúčeniny 1.26



*N*-(2-Etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-  
2-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (1.26)

Zlúčenina 1.26 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 2-etoxy-1-aminoetán a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil kyselina (4-trifluórmetylfenyl)octová s EDC a katalytickým HOBt. Údaje o zlúčenine 1.26 sú nasledovné: bezfarebná olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 5:2 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovi pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,85 (q, 1,0 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,33 (q, 2,6 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 542,2  $[\text{MH}]^+$ .

#### Syntéza zlúčeniny 1.27

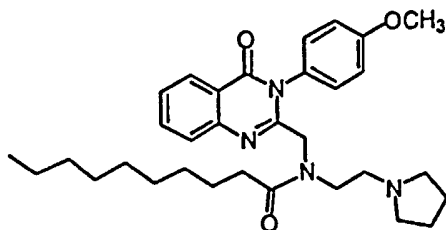


*N*-{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-  
2-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (1.27)

Zlúčenina 1.27 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 1, pričom v kroku e sa miesto 2-(*N,N*-dimetylamino)-1-aminoetánu použil 3-metylamino-pyridín a v kroku f miesto dekanoylchloridu sa použil kyselina (4-trifluórmetylfenyl)octová s EDC a katalytickým HOBt. Údaje o zlúčenine 1.27 sú nasledovné: bezfarebná olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum je podobné spektru zlúčeniny 1.19: zmes *cis/trans*

amidových rotamérov v pomere približne 6:5 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ), určenom integráciou charakteristických rezonančných  $^1\text{H}$  NMR píkovi pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,99 (q, 1,0 H,  $J = 6,6\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,37 (q, 1,2 H,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 561,2  $[\text{MH}]^+$ .

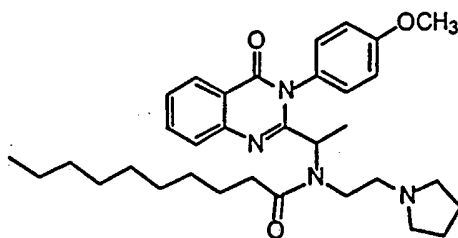
#### Syntéza zlúčeniny 1.28



[3-(4-Metoxifyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]metyl)-(2-pyrolidín-1-yletyl)-amid kyseliny dekánovej (1.28)

Zlúčenina 1.28 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 533,3, 534,3.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ ,  $T = 140\text{ }^\circ\text{C}$ ) 0,87 (t, 3H,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ), 1,26 (m, 14 H), 1,66 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,49-2,76 (m, 6H), 3,51 (t, 2H,  $J = 3,3\text{ Hz}$ ), 3,87 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), MS ( $\text{ESI}^+$ ) 533,8 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Syntéza zlúčeniny 1.29



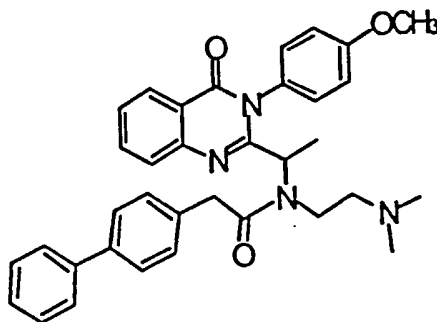
1-[3-(4-Metoxifyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-(2-pyrolidín-1-yletyl)-amid kyseliny dekánovej (1.29)

Zlúčenina 1.29 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Bezfarebná olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov

v pomere približne 1:1 (CDCl<sub>3</sub>) 4,82 (q, 1H, *J* = 7,5), 5,37 (q, 1H, *J* = 7,5 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 547,2 (MH)<sup>+</sup>.

Analýza: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> vypočítané 72,49 % C, 8,48 % H, 10,25 % N;  
72,62 % C, 8,44 % H, 10,12 % N.

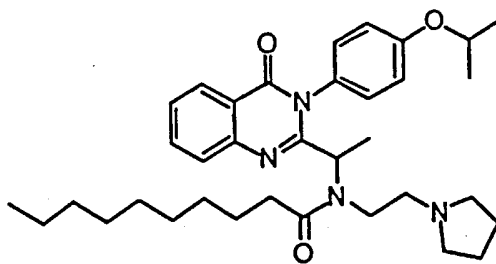
### Syntéza zlúčeniny 1.30



2-Bifeny-4-yl-*N*-(2-dimethylaminoetyl)-*N*-{1-[3-(4-metoxifyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.30)

Zlúčenina 1.30 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Žltá tuhá látka. Zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,46 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz). MS ESI<sup>+</sup>) 561,2 (MH)<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 1.31



1-[3-(4-izopropoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-(2-pyrolidín-1-yletyl)-amid kyseliny dekánovej (1.31)

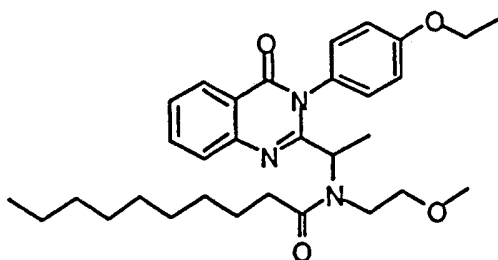
Zlúčenina 1.31 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Bezfarebná viskózna olejovitá látka. <sup>1</sup>H NMR spektrum: zmes *cis/trans* amidových



rotamérov v pomere približne 1:1 (CDCl<sub>3</sub>) 4,88 (q, 1H, *J* = 7,2), 5,38 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 575,5 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> vypočítané 73,14 % C, 8,77 % H, 9,75 % N;  
72,45 % C, 8,75 % H, 9,08 % N.

### Syntéza zlúčeniny 1.32

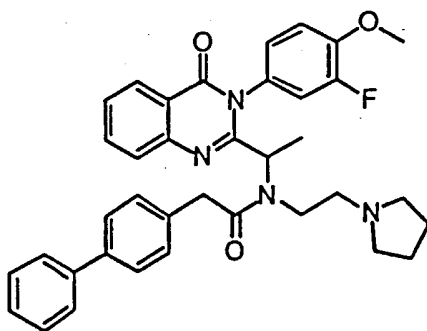


1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-(2-metoxyletyl)amid  
kyseliny dekanovej (1.32)

Zlúčenina 1.32 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Bezfarebná viskózna olejovitá látka. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:3, δ 4,87 (q, 1H, *J* = 7,2), 5,38 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 522,3 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> vypočítané 71,37 % C, 8,31 % H, 8,05 % N;  
71,13 % C, 8,42 % H, 8,02 % N.

### Syntéza zlúčeniny 1.33

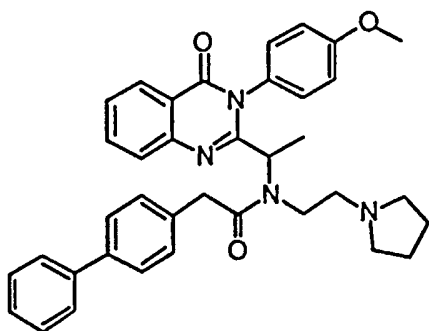


2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(3-fluór-4-metoxifenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-(2-pyrolidín-1-yletyl)acetamid (1.33)

Zlúčenina 1.33 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Žltá tuhá látka, teplota topenia 96,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1, δ 4,87 (q, 1H, *J* = 7,2), 5,38 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 605,3 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>F N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> vypočítané 71,08 % C, 6,55 % H, 8,09 % N;  
71,96 % C, 6,19 % H, 8,47 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.34

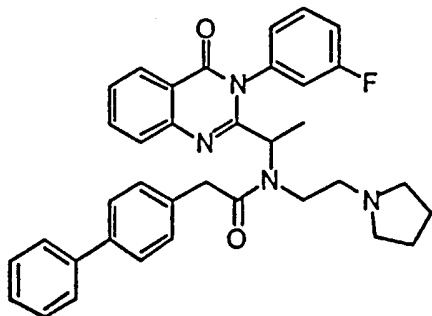


2-Bifeny-4-yl-*N*-{1-[3-(4-metoxifyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-(2-pyrolidín-1-yletyl)acetamid (1.34)

Zlúčenina 1.34 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka, teplota topenia 116,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1, δ 4,96 (q, 1H, *J* = 7,2), 5,38 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 587,3 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>37</sub>H<sub>38</sub> N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> vypočítané 75,74 % C, 6,53 % H, 9,55 % N;  
75,05 % C, 6,56 % H, 9,35 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.35

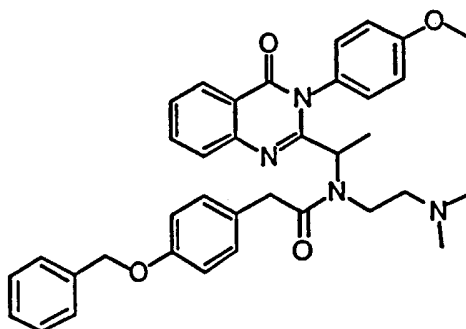


2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(3-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-  
*N*-(2-pyrolidín-1-yletyl)acetamid (1.35)

Zlúčenina 1.35 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Žltá tuhá látka. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:8, δ 4,89 (m 1H), 5,38 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 575,3 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>F N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> vypočítané 72,49 % C, 6,54 % H, 8,45 % N;  
72,77 % C, 6,10 % H, 8,89 % N.

Syntéza zlúčeniny 1.36

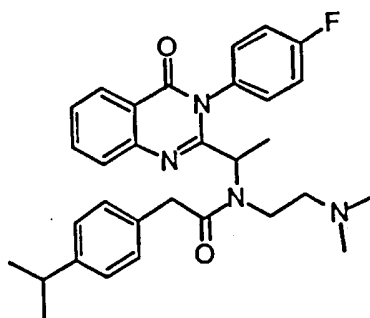


2-(4-Benzyloxyfenyl)-*N*-(2-dimetylaminoetyl)-*N*-{1-[3-(4-metoxifenyl)-4-oxo-3,4-  
dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.36)

Zlúčenina 1.36 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka, teplota topenia 61,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:8, δ 4,92 (q 1H, *J* = 7,2 Hz), 5,32 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 591,3 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> vypočítané 73,20 % C, 6,48 % H, 9,48 % N;  
72,92 % C, 6,46 % H, 9,29 % N.

Syntéza zlúčeniny 1.37

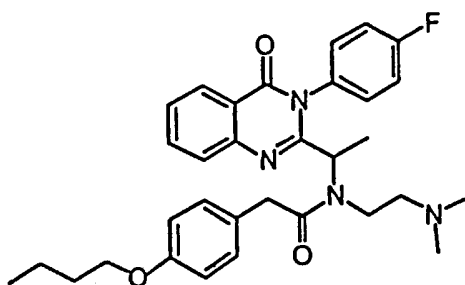


*N*-(2-Dimetylaminoetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-  
2-(4-izopropylfenyl)acetamid (1.37)

Zlúčenina 1.37 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01. hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:2,  $\delta$  4,86 (q 1H,  $J = 7,2$  Hz), 5,32 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 515,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F N}_4\text{O}_2$  vypočítané 72,35 % C, 6,85 % H, 10,89 % N;  
72,11 % C, 6,92 % H, 10,71 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.38

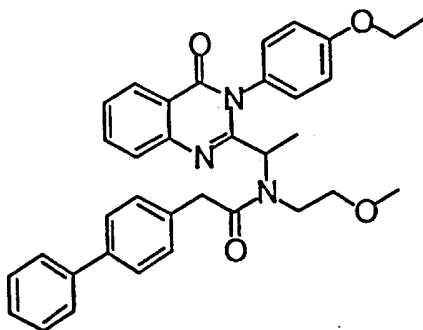


2-(4-Butoxyfenyl)-*N*-(2-dimetylaminoetyl)-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-  
chinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.38)

Zlúčenina 1.38 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1,7,  $\delta$  4,85 (q 1H,  $J = 7,2$  Hz), 5,30 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 545,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F N}_4\text{O}_3$  vypočítané 70,57 % C, 6,85 % H, 10,29 % N;  
70,33 % C, 6,90 % H, 10,13 % N.

### Syntéza zlúčeniny 1.39

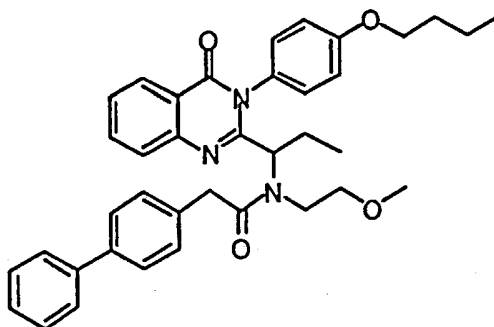


2-Bifenyl-4-*N*-[1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-*N*-(2-metoxyetyl)etyl]acetamid (1.39)

Zlúčenina 1.39 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1,  $\delta$  4,95 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 5,32 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 562,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$  vypočítané 74,84 % C, 6,28 % H, 7,48 % N;  
74,56 % C, 6,26 % H, 7,30 % N.

### Syntéza zlúčeniny 1.40

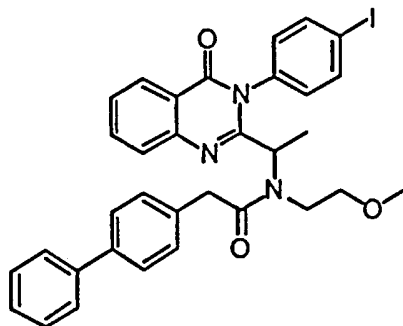


2-Bifenyl-4-yl-*N*-[1-[3-(4-butoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-propyl]-*N*-(2-metoxyetyl)acetamid (1.40)

Zlúčenina 1.40 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1,  $\delta$  4,70 (m, 1H), 5,38 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 604,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza: C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> vypočítané 75,60 % C, 6,84 % H, 6,96 % N;  
74,98 % C, 6,82 % H, 6,72 % N.

### Syntéza zlúčeniny 1.42

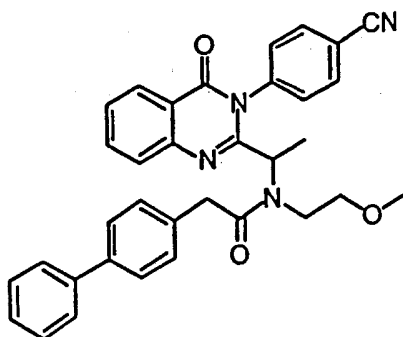


2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(4-jódofenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-(2-metoxyetyl)acetamid (1.42)

Zlúčenina 1.42 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:2, δ 4,86 (q, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,30 (q, 1H, *J* = 7,3 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 644,2 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>I<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> vypočítané 61,59 % C, 4,70 % H, 6,53 % N;  
61,63 % C, 4,73 % H, 6,36 % N.

### Zlúčenina 1.43

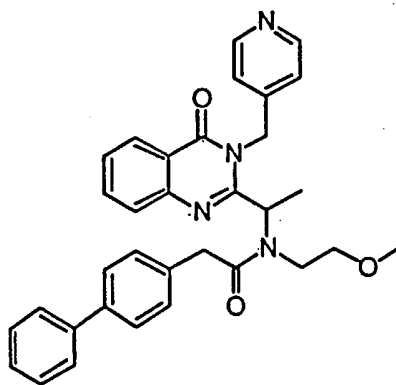


2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(4-kyanofenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-(2-metoxyetyl)acetamid (1.43)

Zmes zlúčeniny 1.42 (1 mmol, 0,643 g) a CuCN (3 mmol, 0,27 g) v 10 ml DMF sa 10 hodín zahrievala na 130 °C. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok rozpustil v dichlórmetáne. Organická vrstva sa premyla vodou, roztokom soli, sušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získala hustá olejovitá látka, ktorá sa potom chromatograficky čistila. Produktom bola biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:2,  $\delta$  4,75 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 5,28 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 543,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$  vypočítané 75,26 % C, 5,57 % H, 10,32 % N;  
75,00 % C, 5,59 % H, 10,19 % N.

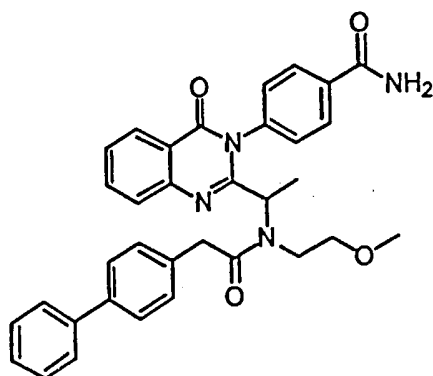
#### Syntéza zlúčeniny 1.44



2-Bifenyl-4-yl-*N*-(2-metoxyetyl)-*N*-[1-(4-oxo-3-pyridín-4-ylmetyl-3,4-dihydrochinazolín-2-yl)etyl]acetamid (1.44)

Zlúčenina 1.44 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (d, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 3,05 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,77 (d, 1H,  $J = 15$  Hz), 3,9 (d, 1H,  $J = 15$  Hz), 5,08 (d, 1H, 12 Hz), 5,88 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,42 (m, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,55 (m, 2H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 533,3 [ $\text{MH}^+$ ].

#### Syntéza zlúčeniny 1.45

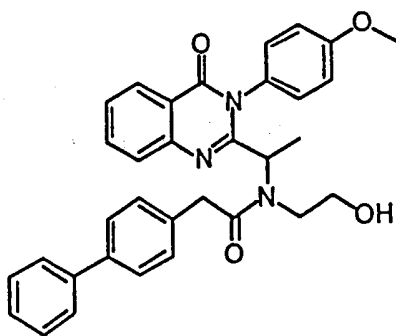


4-(2-{1-[(Bifenylyl-4-ylacetyl)-(2-methoxyethyl)amino]ethyl}-4-oxo-4H-chinazolín-3-yl)-benzamid (1.45)

Zmes zlúčeniny 1.43 (0,1 mmol, 0,054 g) a 30%-ného peroxidu vodíka (0,06 mmol) v 1 ml DMF a 1 ml dioxánu sa hodinu miešala pri teplote miestnosti. Bežným spracovaním sa získala biela tuhá látka;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:2,  $\delta$  4,95 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 5,15 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz). MS (ESI $^+$ ) 561,3 (MH $^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$  vypočítané 70,35 % C, 6,21 % H, 8,64 % N;  
70,98 % C, 5,99 % H, 9,14 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.47



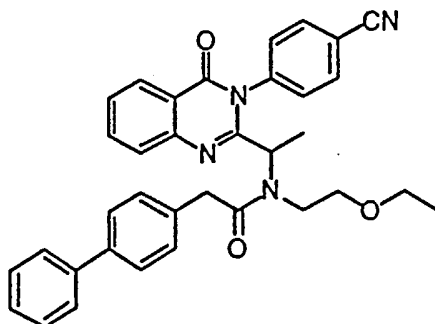
2-Bifenylyl-4-yl-N-(2-hydroxyethyl)-N-{1-[3-(4-methoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.47)



Zlúčenina 1.47 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:17,  $\delta$  1,35 (d, 3H,  $J = 7,3$  Hz), 1,42 (d, 3H,  $J = 7,3$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 534,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$  vypočítané 74,28 % C, 5,86 % H, 7,87 % N;  
73,83 % C, 5,93 % H, 7,73 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.48

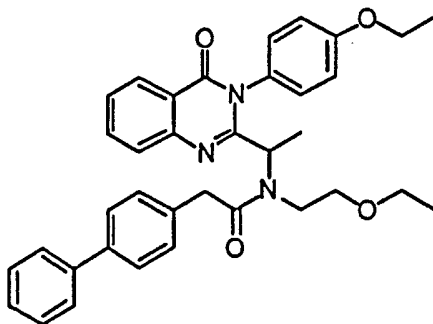


2-Bifeny-4-yl-*N*-{1-[3-(4-kyanofenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-  
(2-etoxyetyl)acetamid (1.48)

Zlúčenina 1.48 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.21 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:5,  $\delta$  4,72 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,25 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 557,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$  vypočítané 75,52 % C, 5,79 % H, 10,06 % N;  
75,03 % C, 5,92 % H, 9,96 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.49

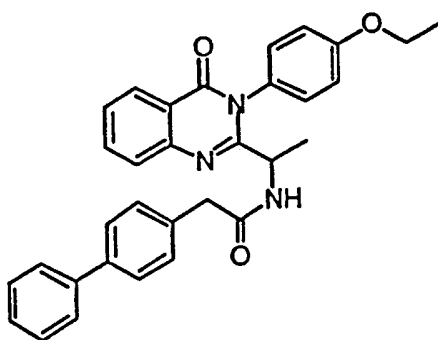


2-Bifeny-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-  
chinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.49)

Zlúčenina 1.49 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1,  $\delta$  4,72 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,25 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 576,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$  vypočítané 75,11 % C, 6,48 % H, 7,30 % N;  
75,08 % C, 6,59 % H, 7,27 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.50

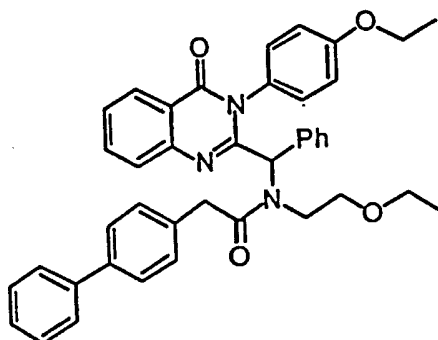


2-Biphenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}acetamid (1.50)

Zlúčenina 1.50 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (s, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,46 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 3,64 (s, 2H), 4,09 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 4,83 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,35-7,61 (m, 7H), 7,63 (m, 5H), 8,25 (m, 1H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 504,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$  vypočítané 76,32 % C, 5,80 % H, 8,34 % N;  
75,85 % C, 5,88 % H, 8,14 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 1.51

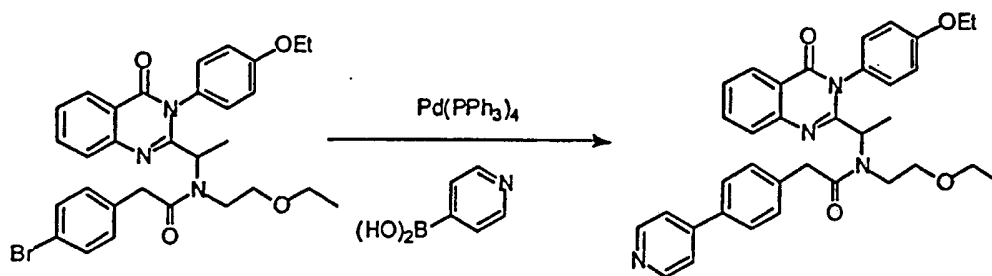


2-Bifeny-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-  
chinazolín-2-yl]fenylmetyl}acetamid (1.51)

Zlúčenina 1.51 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 1.01 hore. Biela tuhá látka.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,05 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,40 (t, 3H,  $J = 6,92$  Hz), 2,81 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,91 (d, 1H,  $J = 15$  Hz), 4,0 (m, 2H), 4,03 (d, 1H,  $J = 15$  Hz), 6,11 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,22-7,58 (m, 14H), 7,64 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,27 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 638,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$  vypočítané 77,21 % C, 6,16 % H, 6,59 % N;  
77,28 % C, 6,15 % H, 6,58 % N.

Syntéza zlúčeniny 1.53

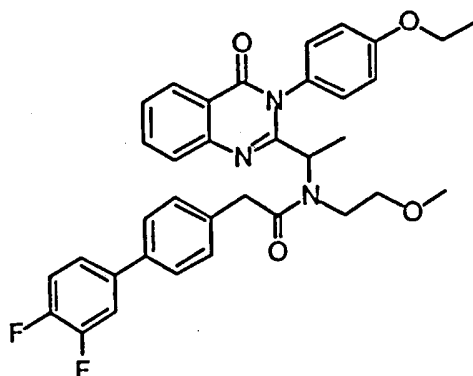


2-(4-Brómfenyl)-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (1.52)

*N*-(2-Etoxy-etyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-2-(4-pyridín-4-yl-fenyl)acetamid (1.53)

Zlúčenina 1.53 sa pripravila podobným spôsobom, aký sa použil na prípravu zlúčeniny 1.01. Zmes kyseliny pyridín-4-borónovej (0,053 g, 0,43 mmol), zlúčeniny 1.52 (0,050 g, 0,087 mmol) a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,010 g, 0,009 mmol) v toluéne (4 ml) a 3M roztok uhličitanu sodného (4 ml) sa v ochrannej atmosfére dusíka 3 hodiny zahrieva na 110 °C. Organická vrstva sa potom premyla vodou, sušila nad bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odparila, čím sa získala olejovitá látka, ktorá sa chromatograficky čistila na vyžadovaný produkt, zlúčeninu 1.53. Produkt tvoril bielu tuhú látku (15 mg). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 577,3 ( $\text{MH}^+$ ).

### Syntéza zlúčeniny 1.54

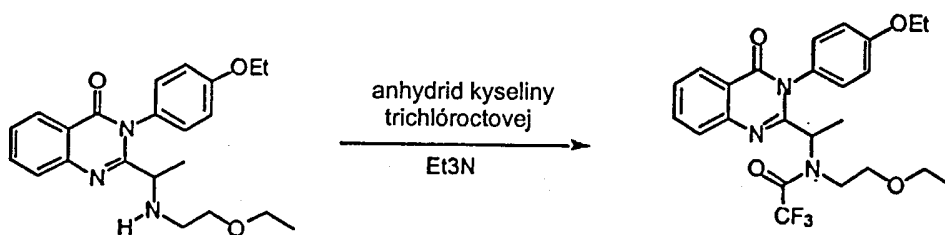


2-(3',4'-Difluórbifenyl-4-yl)-N-{1-[3-(4-etoxyfenylyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]-etyl}-N-(2-metoxyetyl)acetamid (1.54)

Zmes kyseliny 3,4-difluórbfenylborónovej (0,131 g, 0,83 mmol), zlúčeniny 1.52 (0,050 g, 0,087 mmol) a Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,016 g, 0,071 mmol) v DME (3 ml) a 3M roztok uhličitanu sodného (2 ml) sa v ochrannej atmosfére dusíka 3 hodiny zahrieval na 90 °C. Vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom, spojené organické extrakty sa potom sušili nad bezvodým síranom sodným, filtrovali a skoncentrovali. Zvyšok sa chromatograficky čistil, čím sa získala biela tuhá látka (71 mg). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 140 °C): δ 0,96 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 3,31-3,56 (m, 8H), 4,13 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 5,16 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 7,05 (br, 2H), 7,18-7,61 (m, 10H), 7,70 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,84 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz). Pri teplote miestnosti <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1, δ 4,95 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,35 (q, 1H, J = 6,8 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 612,2 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> vypočítané      70,69 % C, 5,77 % H, 6,87 % N;  
70,22 % C, 5,71 % H, 6,81 % N.

### Syntéza zlúčeniny 1.55



2-[1-(2-Etoxyetylamo)-etyl]-3-(4-etoxyfenyl)-3H-chinazolín-4-ón

*N*-(2-Etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2,2,2-trifluóracetamid (1.55)

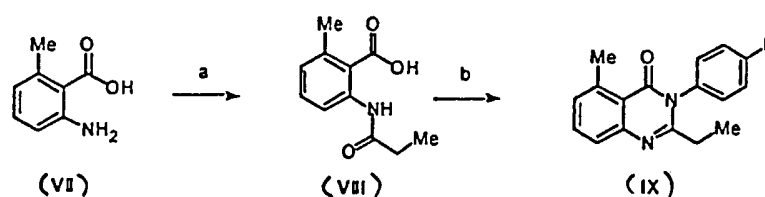
Do zmesi amínu (0,036 g, 0,094 mmol) a Et<sub>3</sub>N (0,014 g, 0,142 mmol) v dichlórmetáne sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal anhydrid kyseliny trifluóroctovej (0,024 g, 0,113 mmol). Po hodinovom miešaní sa organická vrstva premyla vodou, roztokom soli, sušila nad bezvodým síranom sodným a vo vákuu sa skoncentrovala. Získala sa olejovitá látka, ktorá sa chromatograficky čistila, čím sa získal bezfarebný olej, zlúčenina 1.55. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06 (t, 3H, *J* = 7,04 Hz), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,54 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 3,38 (m, 2H), 3,58 (t, 3H, *J* = 6,2 Hz), 3,70 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz), 4,08 (m, 2H), 5,19 (q, 1H, *J* = 7 Hz), 7,01 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,27 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz). MS (EI<sup>+</sup>) 478,3 (MH<sup>+</sup>).

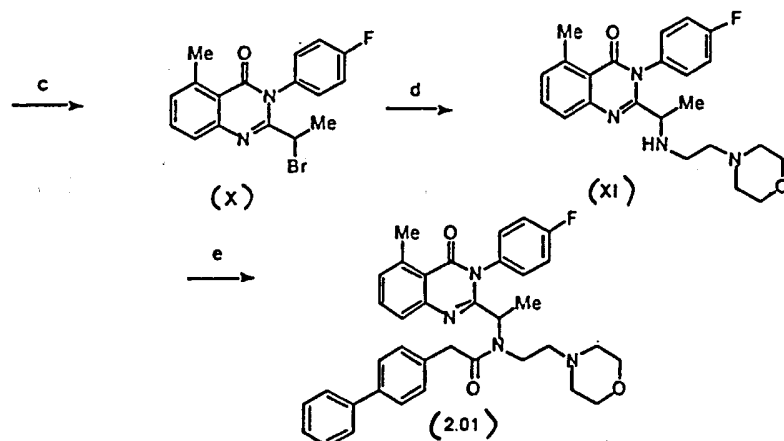
## Príklad 2

### Syntéza zlúčeniny 2.01

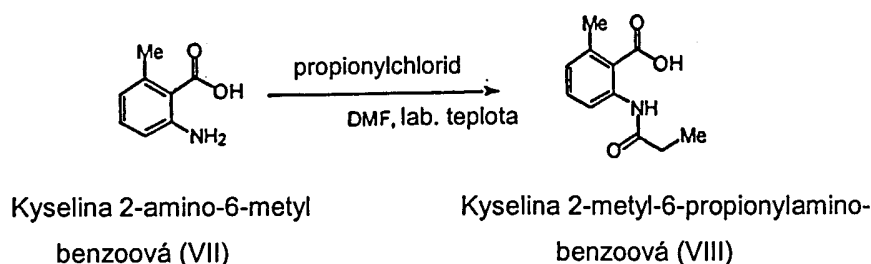
Príkladom syntézy 3H-chinazolín-4-ónu Spôsobom 2 z komerčne dostupnej kyseliny 2-amino-6-metyl-benzoovej je syntéza zlúčeniny 2.01 v piatich reakčných krokoch (pozri Schému 2 dole).

### Schéma 2





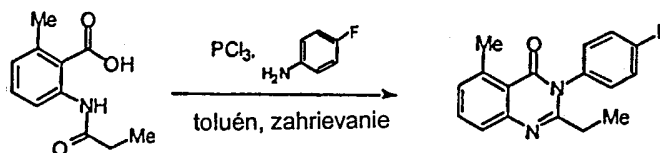
(a) propionylchlorid, DMF, teplota miestnosti; (b)  $\text{PCl}_3$ , 4-fluóranilín, toluén, 110 °C; (c)  $\text{Br}_2$ , NaOAc, 40 °C; (d) 1-(3-aminoetyl)morfolín, EtOH, 80 °C; (e) bifenylacetylchlorid,  $\text{NEt}_3$ , katalyzátor DMAP, 1,4-dioxán.



#### Kyselina 2-metyl-6-propionylamino-benzoová (zlučienina VIII)

Do roztoku 4,35 g kyseliny 2-amino-6-metyl-benzoovej (zlučienina VII) (28,8 mmol, 1,00 ekvivalent) v 25 ml suchého DMF sa po kvapkách z deliaceho lievika počas 30 minút pridalo pri teplote miestnosti 2,75 ml propionylchloridu (31,7 mmol, 1,10 ekvivalentu). Po ukončení pridávania chloridu kyseliny sa heterogénna reakčná zmes miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa naliala do 200 ml vody. Výsledná zmes vody, DMF a bielej zrazeniny sa hodinu intenzívne miešala pri teplote okolia; potom sa tuhý podiel zachytil vákuovou filtráciou, premyl studenou vodou (2 x 50 ml). Biely tuhý produkt sa cez noc sušil vo vákuu nad oxidom fosforečným a získalo sa 4,65 g bieleho tuhého produktu s teplotou topenia 152,5 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  1,06 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 2,29 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 2,35 (s,

3H), 7,04 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,30 (dd, 1H,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,47 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 9,57 (s, 1H), 13,18 (br s, 1H) ppm. MS (ESI<sup>-</sup>) 206,1 [MH]<sup>-</sup>.

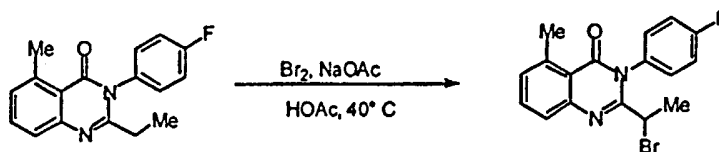


Kyselina 2-metyl-6-propionyl-aminobenzoová (VIII)

2-Etyl-3-(4-fluórfenyl)-5-metyl-3H-chinazolín-4-ón (IX)

### 2-Etyl-3-(4-fluór-fenyl)-5-metyl-3H-chinazolín-4-ón (IX)

Do zmesi 4,266 g kyseliny 2-metyl-6-propionylaminobenzoovej (VIII) (20,58 mmol, 1,00 ekvivalent) a 2,14 ml 4-fluóranilínu (22,6 mmol, 1,10 ekvivalentu) dispergovaných v 35 ml toluénu sa po kvapkách v priebehu 30 minút pridával roztok 1,08 ml chloridu fosforitého (12,3 mmol, 0,598 ekvivalentu) rozpusteného v 10 ml toluénu. Výsledná heterogénna zmes sa 20 hodín zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa ochladila na teplotu miestnosti a zriedila 100 ml toluénu. Do reakčnej zmesi sa pri teplote miestnosti pridalo 100 ml vodného 10%-ného roztoku uhličitanu sodného a výsledná dvojfázová zmes sa intenzívne miešala až do úplného rozpustenia tuhých podielov. Toluén sa potom odstránil vo vákuu, pričom sa vylúčila zrazenina. Zrazenina sa zachytila odfiltrovaním, premyla vodou (2 x 75 ml). Na vzduchu vysušená tuhá látka sa rekryštalizovala z prostredia izopropanolu, čím sa získalo 3,31 g bezfarebných šupiniek, vysušených vo vákuu nad oxidom fosforečným. Teplota topenia produktu bola 170,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 2,44 (q, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 2,84 (s, 3H), 7,25 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz), 7,27 (2 x d, 2 x 2H,  $J = 6,4$  Hz), 7,58 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,63 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 8,0$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 283,2 [MH]<sup>+</sup>.

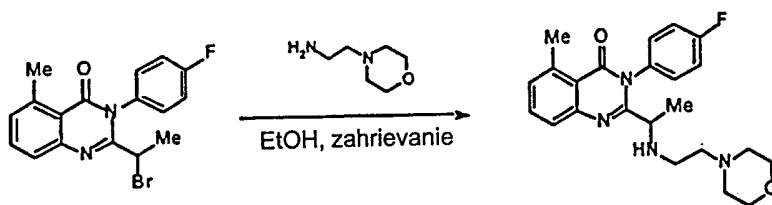


2-Etyl-3-(4-fluórfenyl)-5-metyl-3H-chinazolín-4-ón (IX)

2-(1-Brómetyl)-3-(4-fluórfenyl)-5-metyl-3H-chinazolín-4-ón (X)

### 2-(1-Bróm-etyl)-3-(4-fluór-fenyl)-5-metyl-3*H*-chinazolín-4-ón (X)

Do zmesi 1,969 g 2-etyl-3-(4-fluór-fenyl)-5-metyl-3*H*-chinazolín-4-ónu (zlúčenina IX) (6,974 mmol, 1,000 ekvivalent) a 0,687 g octanu sodného (8,37 mmol, 1,20 ekvivalentu) v 28 ml ľadovej kyseliny octovej sa po kvapkách v priebehu 30 minút pri 0 °C (teplota olejového kúpeľa) pridal roztok 0,372 ml brómu (7,32 mmol, 1,05 ekvivalentu) v 5 ml ľadovej kyseliny octovej. Po dvoch hodinách sa reakčná zmes naliala do 250 ml vody. Výsledná zmes sa hodinu intenzívne miešala pri teplote miestnosti, potom sa vylúčený tuhý podiel zachytil vákuovou filtráciou, premyl teplou (približne 40 °C) vodou (3 x 50 ml). Tuhý podiel sa cez noc sušil vo vákuu nad oxidom fosforečným, čím sa získalo 2,19 g bielej tuhej látky; teplota topenia: produkt sa pri ohreve rozkladá. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,04 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,82 (s, 3H), 4,51 (q, 1H, *J* = 6,8), 7,15 (ddd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,4 Hz, *J*<sub>3</sub> = 8,4 Hz), 7,23 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 2,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,8 Hz), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,56 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 2,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,8 Hz, *J*<sub>3</sub> = 8,8 Hz), 7,64 (2 x d, 2 x 1H, *J* = 5,2 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 361,1 [MH]<sup>+</sup>.



2-(1-Brómetyl)-3-(4-fluór-fenyl)-  
5-metyl-3*H*-chinazolín-4-ón (X)

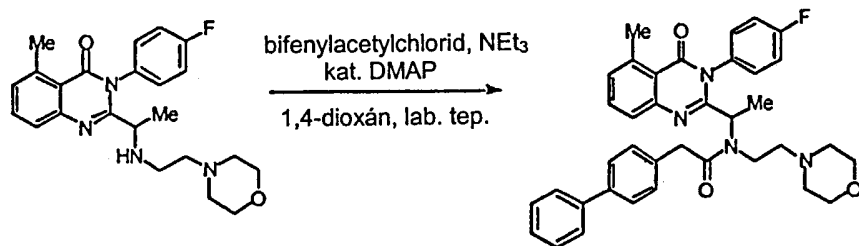
3-(4-Fluór-fenyl)-5-metyl-2-[1-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)etyl]-3*H*-chinazolín-4-ón (XI)

### 3-(4-Fluór-fenyl)-5-metyl-2-[1-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)etyl]-3*H*-chinazolín-4-ón (XI)

Zmes 0,283 g 2-(1-bróm-etyl)-3-(4-fluór-fenyl)-5-metyl-3*H*-chinazolín-4-ónu (zlúčenina X) (0,784 mmol, 1,00 ekvivalent) a 0,165 ml 1-(2-aminoetyl)morfolínu (1,25 mmol, 1,60 ekvivalentu) v 5 ml etanolu sa zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom. Po 20 hodinách sa etanol odstránil vo vákuu a koncentrát sa rozdelil medzi dichlórmetán a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (približne 20 ml každého). Oddelená vodná vrstva sa extrahovala znova dichlór-



metánom (15 ml) a spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá pena. Surový materiál sa chromatograficky čistil na silikagéli (3,5 cm o.d. x 12 cm h) s použitím 5%-ného roztoku metanolu v chloroforme ako elučným činidlom. Podiely obsahujúce produkt sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 257 mg svetložltej tuhej látky; teplota topenia produktu bola 192,9 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 2,26-2,34 (m, 3H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,46-2,52 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,39 (q, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 3,70-3,80 (m, 4H), 7,18-7,29 (m, 5H), 7,46 (dd, 1H,  $J_1 = 0,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,61 (dd, 1H,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 7,8$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 411,2 [ $\text{MH}^+$ ].



3-(4-Fluórfenyl)-5-metyl-2-[1-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-etyl]-3*H*-chinazolín-4-ón  
(XI)

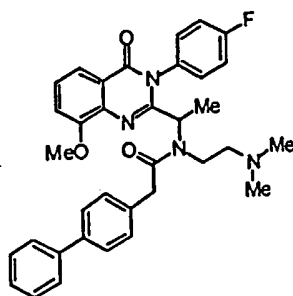
2-Bifenylyl-4-yl-*N*-[1-[3-(4-fluórfenyl)-5-metyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl]-*N*-(2-morfolín-4-yl-etyl)acetamid (zlúčenina 2.01)

### Zlúčenina 2.01

Pri teplote miestnosti sa do roztoku 127 mg 3-(4-fluór-fenyl)-5-metyl-2-[1-(2-morfolín-4-yl-etyl-amino)-etyl]-3*H*-chinazolín-4-ónu (zlúčenina XI) (0,309 mmol, 1,00 ekvivalent), 0,084 ml trietylaminu (0,618 mmol, 2,00 ekvivalenty) a 2,0 mg DMAP (0,016 mmol, 0,052 ekvivalentu) v 3 ml dichlórmetánu pridalo 107 mg bifenylyl-acetylchloridu (0,463 mmol, 1,50 ekvivalentu). Číra, slabo žlto sfarbená reakčná zmes sa 12 hodín miešala pri teplote miestnosti a potom sa naliala do 10 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Oddelená vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom (20 ml). Spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala oranžová olejovitá látka. Tento surový produkt sa chromatograficky čistil na silikagéli

(3,5 cm o.d. x 10 cm h) s použitím 2%-ného roztoku metanolu v chloroforme. Podiely, ktoré obsahovali produkt s  $R_f = 0,48$  (5%-ný roztok metanolu v chloroforme) sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 115 mg produktu vo forme svetložltej viskózne olejovitej látky.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO,  $T = 140\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,44 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 2,28-2,42 (m, 5H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,38-3,64 (m, 8H), 5,12 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,20 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, 5H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,6$  Hz) ppm. Pri teplote miestnosti  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ) spektrum: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:2,  $\delta$  4,84 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz), 5,28 (q, 1,4H,  $J = 6,8$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 605,3 ( $\text{MH}^+$ ).

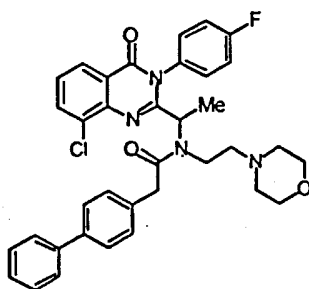
### Syntéza zlúčeniny 2.02



2-Bifenyl-4-yl-*N*-(dimetylaminoetyl)-*N*-(1-[3-(4-fluórfenyl)-8-metoxi-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)acetamid (zlúčenina 2.02)

Zlúčenina 2.02 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenzoovej použila kyselina 2-amino-3-metoxibenzoová. Údaje o zlúčenine 2.02 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ) charakteristické rezonančné píky pri  $\delta_{\text{minor}}$  4,89 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,28 (q, 2,8H,  $J = 7,6$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 579,3 ( $\text{MH}^+$ ).

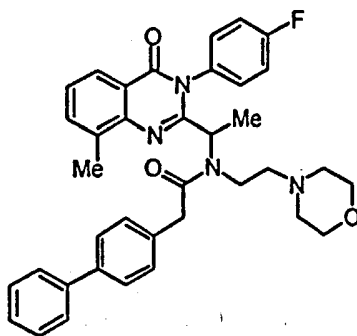
### Syntéza zlúčeniny 2.03



2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[8-chlór-3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-*N*-(2-morfolín-4-yletyl)acetamid (zlúčenina 2.03)

Zlúčenina 2.03 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 .hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenzoovej použila kyselina 2-amino-3-chlórbenzoová. Údaje o zlúčenine 2.03 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  4,89 (q, 1,0 H,  $J = 6,4$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,28 (q, 2,7H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 625,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Syntéza zlúčeniny 2.04

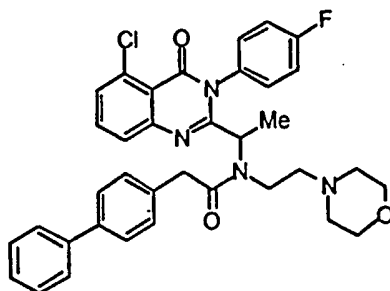


(2.04)

Zlúčenina 2.04 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenzoovej použila kyselina 2-amino-3-metylbenzoová. Údaje o zlúčenine 2.04 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans*

amidových rotamérov v pomere približne 3:2,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  4,92 (q, 1,0 H,  $J = 6,7$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,35 (q, 1,7H,  $J = 7,3$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 605,3 ( $\text{MH}^+$ ).

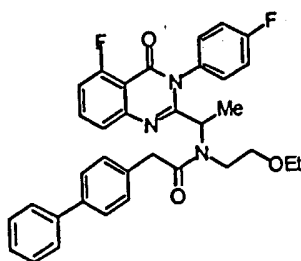
#### Syntéza zlúčeniny 2.05



(2.05)

Zlúčenina 2.05 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenzoovej použila kyselina 2-amino-6-chlórbenzoová. Údaje o zlúčenine 2.05 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  4,84 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,21 (q, 2,0H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 625,3 ( $\text{MH}^+$ ).

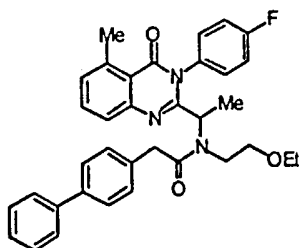
#### Syntéza zlúčeniny 2.06



2-Biphenyl-4-yl-N-(2-etoxyetyl)-N-(1-[5-fluór-3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)acetamid (zlúčenina 2.06)

Zlúčenina 2.06 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenzoovej použila kyselina 2-amino-6-fluórbenzoová. Údaje o zlúčenine 2.03 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 5:2,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  4,87 (q, 1,0 H,  $J = 6,7$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,27 (q, 2,5H,  $J = 7,0$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 568,2 (MH<sup>+</sup>).

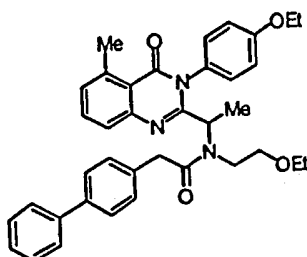
#### Syntéza zlúčeniny 2.07



2-Biferyl-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[5-metyl-3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (zlúčenina 2.07)

Zlúčenina 2.07 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku d sa miesto 1-(2-aminoetyl)morfolínu použil 2-etoxy-1-aminoetán. Údaje o zlúčenine 2.07 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  4,85 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,29 (q, 1,8H,  $J = 6,6$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 564,3 (MH<sup>+</sup>).

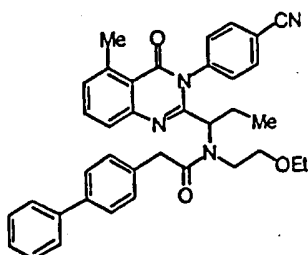
#### Syntéza zlúčeniny 2.08



2-Bifeny-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-5-metyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (zlúčenina 2.08)

Zlúčenina 2.08 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 .hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku b sa miesto 4-fluóranilínu použil 4-etoxyanilín a v kroku d miesto 1-(2-aminometyl)morfolínu sa použil 2-etoxy-1-aminoetán. Údaje o zlúčenine 2.08 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_A$  4,95 (q, 1,1H,  $J = 6,8$  Hz),  $\delta_B$  5,35 (q, 1,0 H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 590,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Syntéza zlúčeniny 2.09

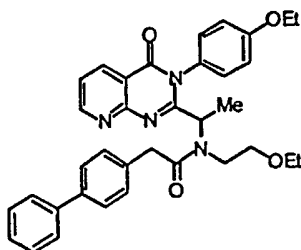


2-Bifeny-4-yl-*N*-{1-[3-(4-kyanofenyl)-5-metyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-propyl}-*N*-(2-etoxyetyl)acetamid (zlúčenina 2.09)

Zlúčenina 2.09 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto propionylchloridu použil butyrylchlorid, v kroku b miesto 4-fluóranilínu sa použil 4-kyanoanilín a v kroku d miesto 1-(2-amino)morfolínu sa použil 2-etoxy-1-aminoetán.

Údaje o zlúčenine 2.09 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 4:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  4,39 (dd, 1,0 H,  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 10,0$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,31 (dd 3,9H,  $J_1 = J_2 = 7,2$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 585,3 ( $\text{MH}^+$ ).

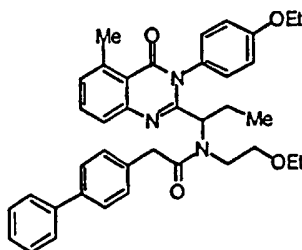
#### Syntéza zlúčeniny 2.10



2-Bifenyl-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin-2-yl]etyl}acetamid (zlúčenina 2.10)

Zlúčenina 2.10 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenzoovej použila kyselina 2-aminonikotínová, v kroku b sa miesto 4-fluóranilínu použil 4-etoxyanilín a v kroku d miesto 1-(2-aminometyl)morfolínu sa použil 2-etoxy-1-aminoetán. Údaje o zlúčenine 2.10 sú nasledovné: svetložltá, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR: podobné spektrum ako sa zaznamenalo u zlúčeniny 2.01; zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1:1,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T=25°C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  5,04 (q, 1,0 H,  $J = 6,4$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,41 (q, 1,0 H,  $J = 7,2$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 577,3 ( $\text{MH}^+$ ).

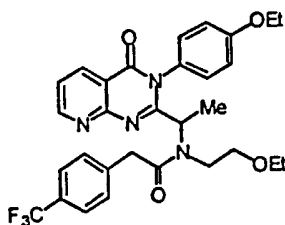
#### Syntéza zlúčeniny 2.11



2-Bifenyl-4-yl-*N*-(2-etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-5-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolín-2-yl]propyl}acetamid (zlúčenina 2.11)

Zlúčenina 2.11 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto propionylchloridu použil butyrylchlorid, v kroku b sa miesto 4-fluóranilínu použil 4-etoxyanilín a v kroku d miesto 1-(2-aminometyl)morfolínu sa použil 2-etoxy-1-aminoetán. Údaje o zlúčenine 2.11 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, T = 140 °C)  $\delta$ : 0,80 (t, 3H,  $J$  = 7,6 Hz), 0,94 (t, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 1,35 (t, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 1,59-1,70 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 4H), 3,47-3,65 (m, 2H), 4,10 (q, 2H,  $J$  = 6,8 Hz), 5,01 (br q, 1H), 6,98-7,12 (m, 2H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H,  $J_1$  = 7,6 Hz,  $J_2$  = 7,8 Hz) ppm; pri teplote miestnosti jestvuje zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 5:3,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{major}}$  4,65 (dd, 1,7H,  $J_1$  = 4,8 Hz,  $J_2$  = 10,0 Hz),  $\delta_{\text{minor}}$  5,39 (dd, 1,0 H,  $J_1$  =  $J_2$  = 7,2 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 604,2 (MH<sup>+</sup>).

#### Syntéza zlúčeniny 2.12



*N*-(2-Etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2.3-d]pyrimidin-2-yl]-etyl}-2-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (zlúčenina 2.12)

Zlúčenina 2.12 sa pripravila obdobným spôsobom ako zlúčenina 2.01 hore. Použila sa syntézná sekvencia označená ako Spôsob 2, pričom v kroku a sa miesto kyseliny 2-amino-6-metylbenoovej použila kyselina 2-aminonikotínová, v kroku b sa miesto 4-fluóranilínu použil 4-etoxyanilín, v kroku d miesto 1-(2-aminometyl)-morfolínu sa použil 2-etoxy-1-aminoetán a v kroku e miesto bifenylnacetylchloridu sa použila kyselina 4-trifluórmetylfenylacetová. Údaje o zlúčenine 2.12 sú nasledovné: bezfarebná, viskózna olejovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, T = 140 °C)  $\delta$ : 0,96 (t, 3H,  $J$  = 7,2 Hz), 1,36 (t, 3H,  $J$  = 7,2 Hz), 1,47 (d, 3H,  $J$  = 6,4 Hz), 3,29-3,40 (m, 2H),



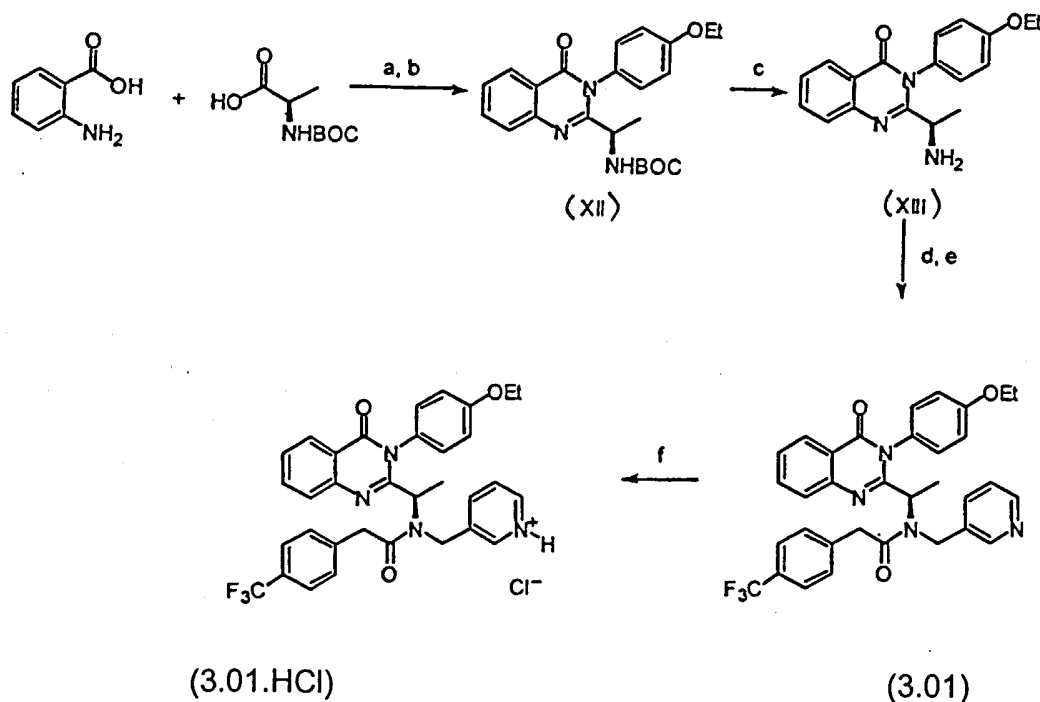
3,42-3,51 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 2H), 4,11 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 5,20 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,23-7,41 (m, 4H), 7,53-7,60 (m, 3H), 8,50 (dd, 1H,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 9,00 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz) ppm; pri teplote miestnosti jestvuje zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 3:2,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  T = 25 °C): charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  5,00 (q, 1,0 H,  $J = 6,0$  Hz),  $\delta_{\text{major}}$  5,38 (q, 1,4H,  $J = 7,2$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ ) 569,3 (MH $^+$ ).

### Príklad 3

#### Syntéza zlúčeniny 3.01

Syntéza zlúčeniny 3.01 v piatich krokoch je príkladom syntézy enantiomérene obohatenej formy 3*H*-chinazolín-4-ónu z komerčne dostupných východiskových materiálov. Ďalej uvedený Spôsob 3 je spolu s podrobnosťami prípravy znázornený Schémou 3.

#### Schéma 3



(a)  $P(OPh)_3$ , 55 °C, 14 hodín; (b) *p*-fenetidín, 55 °C, 1 hodina; (c) TMSI, MeCN, 25 °C, 1 hodina; (d) 3-pikolylochlorid hydrochlorid. KI,  $K_2CO_3$ , DMPU; (e) kyselina 4-trifluórmetylfenyloctová, EDC, HOBT,  $CH_2Cl_2$ ; (f) HCl,  $CH_2Cl_2$ ,  $Et_2O$ .

(*R*)-2-(1-*N*-BOC-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina XII)

Do roztoku kyseliny antranilovej (411 mg, 3,0 mmol, 1,0 ekvivalent) a *N*-BOC-D-alanínu (568 mg, 3,0 mmol, 1,0 ekvivalent) v 3,0 ml bezvodého pyridínu sa pri teplote miestnosti pridalo 0,96 ml trifenyfosfitu (1,14 g, 3,6 mmol, 1,2 ekvivalentu). Výsledný žltý roztok sa 20 hodín miešal pri 50 °C. Pipetou sa pridala *p*-fenetidín (453 mg, 3,3 mmol, 1,1 ekvivalentu) Reakčná zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny pri 50 °C, potom sa ochladila na teplotu miestnosti, odparila vo vákuu na odstránenie väčšiny pyridínu. Zvyšok sa rozpustil v 15 ml dietyléteru a postupne sa premyl dva razy s 9 ml 5%-ného vodného roztoku kyseliny fosforečnej, dva razy s 9 ml 1M roztokom NaOH, raz s 5 ml fosforečnanového tlmivého roztoku pH 7 (0,5M  $KH_2PO_4$  a 0,5M  $K_2HPO_4$ ) a raz 9 ml roztoku soli. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu, čím sa získal hnedý zvyšok, ktorý sa rekryštalizoval z prostredia zmesi 3 ml EtOAc a 12 ml heptánu. Získalo sa 0,51 g zlúčeniny XII vo forme bielej tuhej látky. Kryštalizačný lúh sa skoncentroval vo vákuu, čím sa získal opäť hnedý zvyšok, ktorý sa rekryštalizoval z prostredia zmesi 1 ml EtOAc a 4 ml heptánu. Získal sa tak ďalší podiel 0,13 g zlúčeniny XII vo forme svetložltej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 143,7 °C.  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,19 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 1,32 (s, 9H), 1,37 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 4,10 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 7,09 (m, 2H), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz) 7,39 (dd, 1H,  $J = 8,4$  a 2,0 Hz), 7,54 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,69 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,85 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 8,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  410,2 [M+H] $^+$ .

(*R*)-2-(1-Aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina XIII)

Do suspenzie zlúčeniny XII (9,39 g, 22,9 mmol, 1,0 ekvivalent) v 45 ml bezvodého acetonitrilu sa po kvapkách z pipety v priebehu 15 minút pridalo 3,43 ml jódtrimetylsilánu (4,82 g, 24,1 mmol, 1,05 ekvivalentu). Reakčná zmes sa 45 minút miešala pri teplote miestnosti; všetky východiskové látky sa reakciou spotrebovali. Výsledná zmes sa rozdelila medzi 50 ml 1M roztoku  $NH_4OH$  a 90 ml éteru. Vodná

vrstva sa extrahovala ešte dva razy 30 ml éteru. Spojené éterové extrakty sa raz premyli 40 ml roztoku soli. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným, odparila vo vákuu, čím sa získala svetlosivá tuhá látka. Rekryštalizáciou tohto surového produktu z prostredia 25 ml dioxánu sa získalo 4,2 g zlúčeniny XIII vo forme bielej tuhej látky. Roztok po oddelení kryštalického podielu sa skoncentroval vo vákuu a získala sivá tuhá látka, ktorá sa rozotierala s 15 ml éteru, čím sa získalo ďalších 1,8 g produktu vo forme takmer bielej tuhej látky. Celkový výťažok bol 6,0 g. Teplota topenia produktu bola 179,9 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,16 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 1,38 (s, 9H), 1,37 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 2,25 (br s, 2H), 3,51 (q, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 4,11 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 7,08 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,52 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,70 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,85 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 8,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  310,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*(R)*-2-((*N*-3-Pikolylyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.01)

V 200 ml banke sa zmiešali 3-pikolylylchlorid hydrochlorid (4,27 g, 26 mmol, 1,15 ekvivalentu), KI (4,32 g, 26,0 mmol, 1,15 ekvivalentu) a 60 ml DMPU. Zmes sa hodinu intenzívne miešala pri teplote miestnosti. Do výslednej žltej zmesi sa pridala zlúčenina XIII (7,0 g, 22,6 mmol, 1,0 ekvivalent) a uhličitan draselný (9,38 g, 67,9 mmol, 3,0 ekvivalenty). Zmes sa 14 hodín miešala pri teplote miestnosti. Pridal sa ďalší pikolylylchlorid hydrochlorid (740 mg, 4,51 mmol, 0,2 ekvivalentu) a zmes sa miešala ďalších 8 hodín pri teplote miestnosti. Do tejto reakčnej zmesi sa potom pri teplote miestnosti pridala kyselina 4-trifluórmetylfenylactová (5,08 g, 24,9 mmol, 1,1 ekvivalentu), HOBT (4,58 g, 33,9 mmol, 1,5 ekvivalentu) a 20 ml dichlórmetánu. Potom sa po častiach v priebehu 15 minút pridala EDC (13,0 g, 67,8 mmol, 3,0 ekvivalenty). Keď prestalo počiatkové uvoľňovanie plynu zmes sa intenzívne miešala ďalších 14 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom naliala do zmesi 180 ml 10%-ného roztoku kyseliny citrónovej a 150 ml éteru. Vodná vrstva sa dva razy extrahovala 100 ml éteru. Spojené organické extrakty sa dva razy premyli 60 ml 2%-ného roztoku kyseliny citrónovej, dva razy po 50 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a raz 100 ml roztoku soli. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu, čím sa získala oranžová

pena, ktorá sa rekryštalizovala z prostredia 20 ml heptánu/*i*-PrOH (1:1). Získalo sa tak 6,50 g zlúčeniny 3.01 vo forme svetložltej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 176,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 140 °C) δ: 1,36 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,41 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,53 (d, 1H, J = 19,6 Hz), 3,18 (br, 1H), 4,12 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 4,70 (, 1H, J = 16,7), 4,76 (d, 1H, J = 16,6), 5,28 (q, 1H, J = 6,6), 7,08 (br, 3H), 7,15 (dd, 1H, J = 7,7 a 4,8 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,37 (br, 1H), 7,48-7,58 (m, 4H), 7,68 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,85 (m, H 1H), 8,10 (m, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 4,5 Hz) ppm. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1,83:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky 5,11 (q, 1H, J = 6,8 Hz) a 5,28 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 587,3 [M+H]<sup>+</sup>.

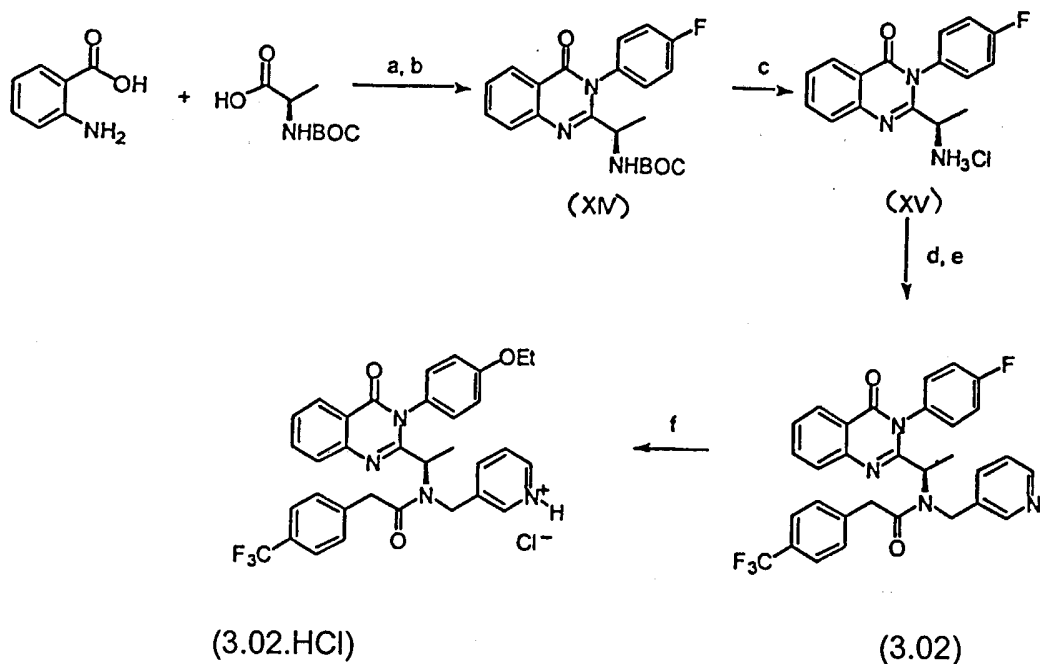
(*R*)-2-((*N*-3-Pikoly)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón, hydrochlorid (zlúčenina 3.01.HCl)

Do roztoku zlúčeniny 3.01 (3,55 g, 6,05 mmol, 1,0 ekvivalentu) v 25 ml éteru a 25 ml dichlórmetánu sa po kvapkách pipetou pridal 1M roztok HCl v éteri (12,1 ml, 12,1 mmol, 2,0 ekvivalenty) a potom ďalších 50 ml éteru. Suspenzia sa hodinu miešala pri teplote miestnosti. Vylúčená zrazenina sa oddelila filtráciou. Tuhý podiel sa na filtri dva razy premyl 30 ml éteru a vysušil na vzduchu v tme. Získalo sa 3,74 g produktu vo forme bieleho prášku. Teplota topenia produktu bola 186,2 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 1,78:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky 1,48 (d, 3H, J = 6,4 Hz) a 1,22 (d, 3H, J = 7,2 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 587,3 [M+H]<sup>+</sup>. Pri 140 °C bolo <sup>1</sup>H NMR spektrum 3.01.HCl rovnaké ako 3.01. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 587,3 [M+H]<sup>+</sup>. Chirálnou HPLC sa preukázal enantiomérny pomer v tomto produkte na úrovni 98:2 *R/S*.

#### Syntéza zlúčeniny 3.02

Príkladom syntézy racemickej formy 3*H*-chinazolín-4-ónu z komerčne dostupných východiskových materiálov je syntéza zlúčeniny 3.02 v piatich krokoch. Ďalej uvedený Spôsob 4 je spolu s podrobnosťami prípravy znázornený Schémou 4.

Schéma 4



(a)  $P(OPh)_3$ , pyridín, 100 °C, 4 h; (b) 4-fluóranilín, 100 °C, 3 h. (c) HCl, dioxán, EtOAc, 25 °C, 1,5 h; (d) 3-pikolychlorid hydrochlorid, KI,  $K_2CO_3$ , DMF; (e) kyselina 4-trifulórmetylfenylactová, EDC, HOBT, NMM,  $CH_2Cl_2$ ; (f) HCl,  $CH_2Cl_2$ ,  $Et_2O$ .

#### 2-(1-N-BOC-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3H-chinazolín-4-ón (zlúčenina XIV)

Do roztoku kyseliny antrilovej (2,74 g, 20,0 mmol, 1,0 ekvivalent) a N-BOC-D-alanínu (3,78 g, 20,0 mmol, 1,0 ekvivalent) v 20,0 ml bezvodého pyridínu sa pri teplote miestnosti pridalo 5,24 ml trifenyfosfitu (6,21 g, 20 mmol, 1,0 ekvivalent). Výsledný žltý roztok sa 4 hodiny miešal pri 100 °C. Pipetou sa pridala 4-fluóranilín (2,22 g, 20 mmol, 1,0 ekvivalent) Reakčná zmes sa miešala ďalšie 3 hodiny pri 100 °C, potom sa ochladila na teplotu miestnosti, odparila vo vákuu. Hnedý zvyšok sa rozpustil v 50 ml EtOAc a postupne sa premyl dva razy s 40 ml 5%-ného vodného roztoku kyseliny fosforečnej, raz 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a raz roztokom soli (40 ml). Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu, čím sa získal hnedý zvyšok, ktorý sa chromatograficky čistil na silikagéli. Získalo sa 2,40 g zlúčeniny XIV vo forme svetložltej tuhej látky.  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,22 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,31 (s, 9H),

4,21 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,42 (m, 3H) 7,58 (m, 2H), 7,71 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,88 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 8,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  384,0 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(1-Aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón, hydrochlorid (zlúčenina XV)

Do roztoku zlúčeniny XIV (2,30 g, 6,0 mmol, 1,0 ekvivalent) v 6,0 ml EtOAc sa pri teplote miestnosti pridalo 6,0 ml 4M roztoku HCl v dioxáne (24 mmol, 4,0 ekvivalenty). Reakčná zmes sa 1,5 hodiny miešala pri teplote miestnosti; odparením vo vákuu sa získal svetlosivý surový tuhý produkt, ktorý sa rozpustil v 9 ml dichlórmetánu. Do roztoku sa z deliaceho lievika za stáleho miešania pridalo 36 ml éteru. Vylúčená zrazenina sa oddelila vákuovou filtráciou, premyla dva razy 10 ml éteru a vysušila na vzduchu. Získalo sa 1,1 g zlúčeniny XV vo forme takmer bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1,31 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 3,89 (m, 1H), 7,20 (t, 1H,  $J = 4,8$  Hz), 7,48 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,77 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,95 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 8,18 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 8,53 (br, 3H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  284,0 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((*N*-3-Pikoly)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-fluórfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.02)

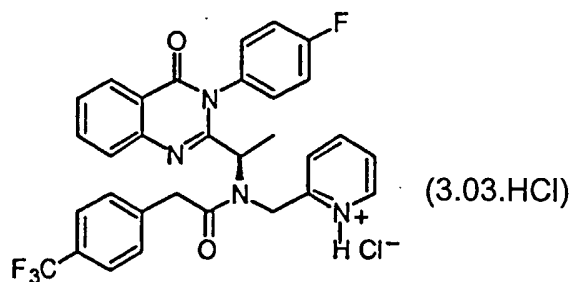
Do 2,5 ml DMF sa pridali: 3-pikolychlorid hydrochlorid (333 mg, 2,03 mmol, 1,15 ekvivalentu), KI (59 mg, 0,35 mmol, 0,20 ekvivalentu), zlúčenina XV (0,56 g, 1,77 mmol, 1,0 ekvivalent) a uhličitan draselný (513 mg, 3,71 mmol, 2,1 ekvivalentu). Zmes sa 14 hodín intenzívne miešala pri teplote miestnosti. Zmes sa potom naliala do 20 ml 10%-ného roztoku uhličitanu sodného a štyri razy extrahovala po 10 ml EtOAc. Spojené etylacetátové extrakty sa raz premyli 20 ml roztokom soli, sušili nad bezvodým síranom sodným a odparili vo vákuu, čím sa získala oranžovo sfarbená pena; tento surový produkt sa použil bez čistenia v ďalšom reakčnom kroku; pri teplote miestnosti sa k nemu pridali: kyselina 4-trifluórmetylfenylacetová (542 mg, 2,66 mmol, 1,5 ekvivalentu), EDC (594 mg, 3,10 ekvivalentu), HOBT (419 mg, 3,00 mmol, 1,7 ekvivalentu), *N*-metylmorfolín (304 mg, 3,00 mmol, 1,7 ekvivalentu) a 6,0 ml dichlórmetánu. Zmes sa 14 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa naliala do 20 ml 10%-ného roztoku kyseliny citrónovej a extrahovala dva razy po 15 ml EtOAc. Spojené etylacetátové extrakty sa raz premyli 20 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a raz

roztokom soli (20 ml). Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu, čím sa získal hnedý zvyšok, ktorý sa chromatograficky čistil na silikagéli; získalo sa 169 mg zlúčeniny 3.02 vo forme bielej tuhej látky; teplota topenia produktu bola 167,0 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO,  $T = 140\text{ °C}$ )  $\delta$ : 1,40 (d, 3H,  $J = 6,7\text{ Hz}$ ), 3,32 (br, 1H), 3,59 (d, 1H,  $J = 15,8\text{ Hz}$ ), 4,73 (d, 1H,  $J = 17,6\text{ Hz}$ ), 4,81 (d, 1H,  $J = 17,2\text{ Hz}$ ), 5,26 (q, 1H,  $J = 6,5\text{ Hz}$ ), 7,18 (dd, 1H,  $J = 7,7\text{ a } 4,8\text{ Hz}$ ), 7,29 (d, 2H,  $J = 8,1\text{ Hz}$ ), 7,34 (m, 3H), 7,55 (m, 5H), 7,67 (d, 1H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ), 7,86 (dd, 1H,  $J = 7,6\text{ a } 1,6\text{ Hz}$ ), 8,11 (d, 1H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ), 8,36 (d, 1H,  $J = 4,8\text{ Hz}$ ), 8,40 (s, 1H) ppm. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,96:1,  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO,  $T = 25\text{ °C}$ ): charakteristické píky  $\delta$  5,10 (q, 1H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a 5,31 (q, 1H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  561,2 [M+H] $^+$ . Chirálnou HPLC sa preukázal enantiomérny pomer v tomto produkte na úrovni 1:1 *R/S*.

2-((*N*-3-Pikolyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-fluórfenyl)-3*H*-chinoxalín-4-ón, hydrochlorid (zlúčenina 3.02.HCl)

Do roztoku zlúčeniny 3.02 (50 mg, 89  $\mu\text{mol}$ , 1,0 ekvivalent) v 2 ml dichlórmetánu sa pipetou po kvapkách pridal 1,0M roztok HCl v éteri (180  $\mu\text{l}$ , 0,18 mmol, 2,0 ekvivalentu); potom sa pridalo ešte 5 ml éteru. Výsledná suspenzia sa hodinu miešala pri teplote miestnosti. Vylúčený tuhý podiel sa oddelil filtráciou. Dva razy sa premyl po 30 ml éteru a sušil na vzduchu v tme, čím sa získal produkt vo forme bieleho prášku (47 mg), ktorý mal teplotu topenia 122,7 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 0,93:1,  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO,  $T = 25\text{ °C}$ ): charakteristické píky  $\delta$  5,05 (q, 1H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a 5,18 (q, 1H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  561,2 [M+H] $^+$ .

Syntéza zlúčeniny 3.03 a zlúčeniny 3.03.HCl



Syntéza zlúčeniny 3.03 sa uskutočnila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zlúčeniny 3.02. Miesto hydrochloridu 3-pikolychloridu v kroku 3 reakčnej sekvencie sa použil hydrochlorid 2-pikolychloridu.

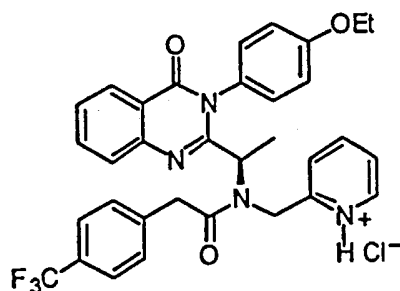
2-((*N*-2-Pikoly)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-fluórfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.03)

Hore uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny XV. Teplota topenia produktu bola 159,2 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 0,23:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 5,05 (q, 1H, J = 6,8 Hz) a 5,36 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 561,2 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((*N*-2-Pikoly)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-fluórfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón, hydrochlorid (zlúčenina 3.03.HCl)

Hore uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny 3.03. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 0,64:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 5,04 (q, 1H, J = 6,8 Hz) a 5,35 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 561,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Syntéza zlúčeniny 3.04 a 3.04.HCl



(3.04.HCl)

Syntéza zlúčeniny 3.04 sa uskutočnila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zlúčeniny 3.02. Miesto 4-fluóranilínu v kroku 1 reakčnej sekvencie sa použil *p*-



fenetidín, miesto hydrochloridu 3-pikolychloridu v kroku 3 hydrochlorid 2-pikolychloridu. Vlastnosti produktov sa uvádzajú ďalej.

2-((*N*-2-Pikolylyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.04)

Hore uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky z hydrochloridu racemickej zlúčeniny XIII. Teplota topenia produktu bola 167,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 140 °C) δ: 1,35 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,37 (t, 3H, *J* = 7,4), 3,49 (br, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,10 (q, 2H, *J* = 9,1 Hz), 4,78 (d, 1H, *J* = 17,2 Hz), 4,84 (d, 1H, *J* = 17,2 Hz), 5,38 (q, 1H, *J* = 6,2 Hz), 7,02 (br, 2H), 7,09 (dd, 1H, *J* = 6,7 a 4,8 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,30 (m, 4H), 7,46-7,58 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,79 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H, *J* = 8,0 a 1,4 Hz), 8,36 (m, 1H) ppm. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,42:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 5,12 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz) a 5,34 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 587,2 [M+H]<sup>+</sup>.

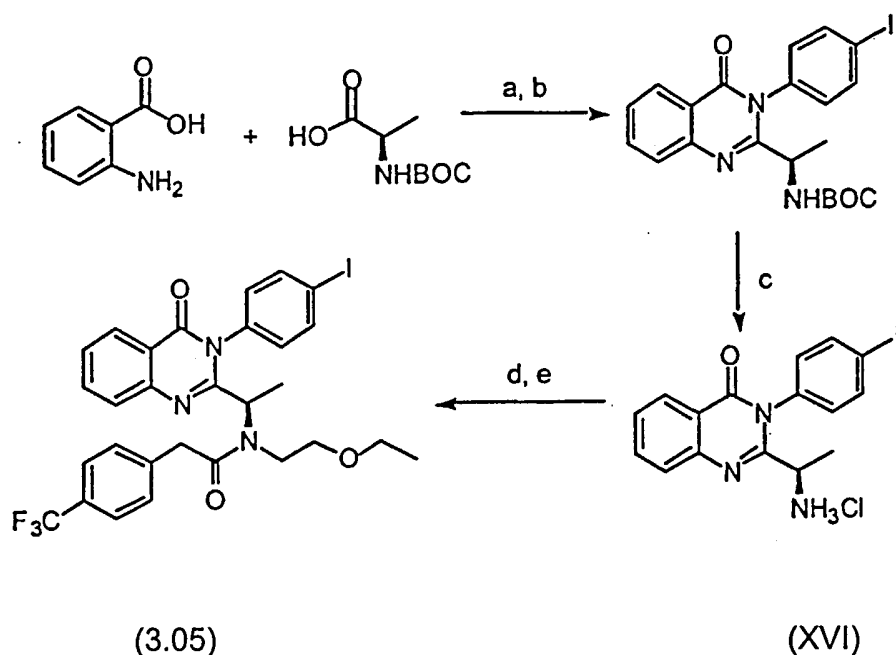
2-((*N*-2-Pikolylyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón, hydrochlorid (zlúčenina 3.04.HCl)

Hore uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny 3.04. Teplota topenia produktu bola 162,6 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 1,45:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 1,51 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz) a 1,24 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 587,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Syntéza zlúčeniny 3.05

Syntéza zlúčeniny 3.05 je veľmi podobná príprave zlúčeniny 3.02, opísanej hore. Schéma 5 znázorňuje reakčnú postupnosť syntézy. Zlúčenina 3.05 slúži tiež ako bežný prekursor celého radu veľmi príbuzných zlúčenín.

Schéma 5



(a)  $P(OPh)_3$ , pyridín, 100 °C, 4 h; (b) 4-jódanilín, 100 °C, 3 h. (c) HCl, dioxán, EtOAc, 25 °C, 1,5 h; (d) 2-brómetyletyléter, KI,  $K_2CO_3$ , DMF; (e) kyselina 4-trifluórmetylfenyloctová, EDC, HOBT, NMM,  $CH_2Cl_2$ .

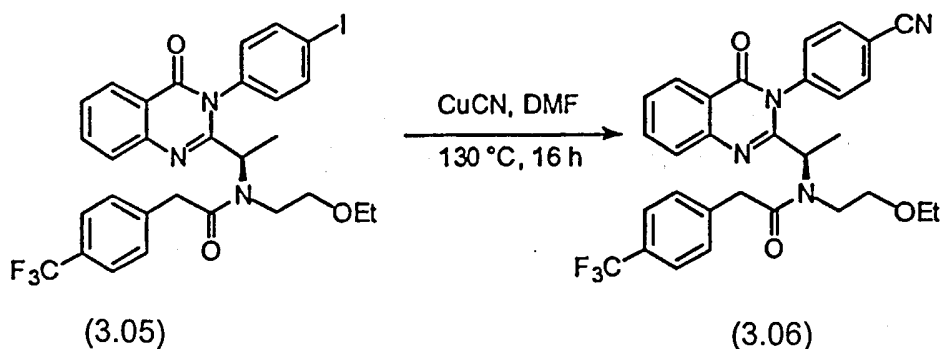
2-(1-Aminoetyl)-3-(4-jódfenyl)-3H-chinazolín-4-ón, hydrochlorid (zlúčenina XVI)

Produkt bol biela tuhá látka.  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, T = 140 °C)  $\delta$ : 1,31 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 3,89 (m, 1H), 7,31 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 7,42 (d, 1H,  $J$  = 7,2 Hz), 7,63 (t, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 7,76 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,97 (m, 3H), 8,14 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 8,51 (br, 3H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  392,0 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((N-2-Etoxyetyl)-N-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-jódfenyl)-3H-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.05)

Uvedená zlúčeniny sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny XVI. Teplota topenia produktu bola 181,8 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,64:1,  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky  $\delta$  4,89 (q, 1H,  $J$  = 6,0 Hz) a 5,22 (q, 1H,  $J$  = 6,4 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  650,2 [M+H]<sup>+</sup>.

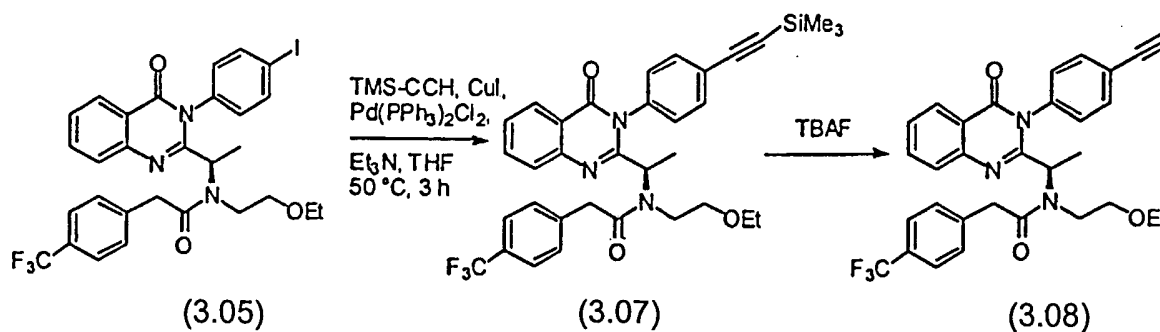
Schéma 6



2-((N-2-Etoxyetyl)-N-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-kyanofenyl)-3H-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.06)

V 0,5 ml bezvodého DMF sa rozpustila zlúčenina 3.05 (150 mg, 0,23 mmol, 1,0 ekvivalentu). Pridal sa kyanid meďný (31 mg, 0,35 mmol, 1,5 ekvivalentu). Výsledná zmes sa 16 hodín zahrievala na 130 °C, potom sa ochladila na teplotu miestnosti a zriedila 15 ml EtOAc. Zmes sa filtrovala krátkou kolónou so silikagélom, ktorá sa ďalej eluovala 50 ml EtOAc. Eluát sa skoncentroval vo vákuu, čím sa získal žltý zvyšok, ktorý sa čistil preparačnou TLC a získalo sa 95 mg zlúčeniny 3.06 vo forme bielej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 197,0 °C.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, T = 140 °C)  $\delta$ : 0,98 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 3,30-3,65 (m, 8H), 5,16 (q, 1H, J = 6,2), 7,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,50-7,77 (m, 6H), 7,72-7,95 (m, 3H), 8,15 (dd, 1H, J = 7,9 Hz) ppm. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,64:1,  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky  $\delta$  4,84 (q, 1H, J = 6,4 Hz) a 5,22 (q, 1H, J = 6,4 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 650,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Schéma 7



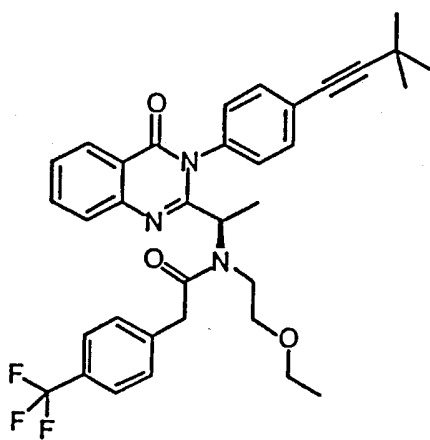
2-((*N*-2-Etoxyetyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-trimetyl-silyletinyl-fenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.07)

V 1 ml bezvodého THF sa rozpustila zlúčenina 3.05 (150 mg, 0,23 mmol, 1,0 ekvivalent). Postupne sa pridali trimetylsilylacetylén (45 mg, 0,46 mmol, 2,0 ekvivalenty), jodid meďný (87 mg, 0,46 mmol, 2,0 ekvivalenty), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0,046 mmol, 0,20 ekvivalentu) a trietylamín (92 mg, 0,91 mmol, 4,0 ekvivalenty). Výsledná zmes sa 3 hodiny zahrievala na 50 °C. Potom sa ochladila na teplotu miestnosti a zriedila 15 ml EtOAc. Zmes sa filtrovala krátkou kolónou so silikagélom, ktorá sa potom eluovala s 50 ml EtOAc. Eluát sa čistil preparačnou TLC, čím sa získalo 105 mg zlúčeniny 3.07 vo forme bielej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 185,3 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,54:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,88 (q, 1H, J = 6,8 Hz) a 5,25 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 620,2 [M+H]<sup>+</sup>.

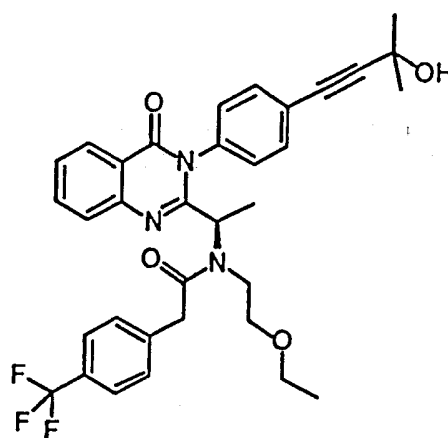
2-((*N*-2-Etoxyetyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etinylfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.08)

V 1 ml bezvodého THF sa rozpustila zlúčenina 3.07 (57 mg, 92 μmol, 1,0 ekvivalent). Do roztoku sa pri teplote miestnosti pridala 1,0M roztok tetrabutylamóniumfluoridu v THF (101 μl, 0,101 mmol, 1,1 ekvivalentu). Zmes sa 15 minút miešala pri teplote miestnosti a potom sa pridalo 100 μl vodného roztoku chloridu amónneho a 15 ml EtOAc. Po ďalších 15 minútach miešania pri teplote miestnosti sa zmes rozdelila a organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným, filtrovala krátkou kolónou so silikagélom, ktorá sa ďalej eluovala s 50 ml EtOAc. Eluát sa skoncentroval vo vákuu, čím sa získal žltý zvyšok, ktorý sa čistil preparačnou TLC; získalo sa 29 mg zlúčeniny 3.08 vo forme bielej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 186,7 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,54:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,87 (q, 1H, J = 6,0 Hz) a 5,20 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 548,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Syntéza zlúčenín 3.09 a 3.10



(3.09)



(3.10)

Zlúčeniny 3.09 a 3.10 sa syntetizovali rovnakým spôsobom, ako zlúčenina 3.07 (pozri Schému 7). Miesto trimetylsilylacetylénu sa použili 3,3-dimetyl-1-butín a 2-metyl-3-butín-2-ol. Vlastnosti produktov sa uvádzajú ďalej.

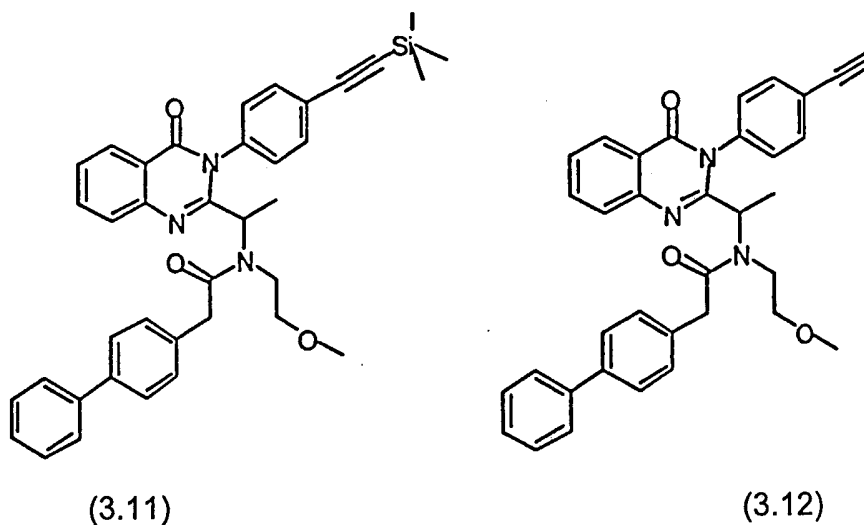
2-((*N*-2-Etoxyetyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-(*tert*-butyletynyl)-fenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.09)

Uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny 3.05. Teplota topenia produktu bola 189,9 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,69:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,89 (q, 1H, J = 6,4 Hz) a 5,25 (q, 1H, J = 6,4 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 604,2 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((*N*-2-Etoxyetyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butynyl)fenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.10)

Uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny 3.05. Teplota topenia produktu bola 162,2 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,69:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,89 (q, 1H, J = 6,8 Hz) a 5,24 (q, 1H, J = 6,4 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 606,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Syntéza zlúčenín 3.11 a 3.12



Zlúčeniny 3.11 a 3.12 sa syntetizovali rovnakým spôsobom, ako zlúčenina 3.07 a 3.08 (pozri Schému 7). Miesto zlúčeniny 3.05 sa ako východisková látka použila zlúčenina 1.42. Vlastnosti produktov sa uvádzajú ďalej.

2-((*N*-2-Metoxyetyl)-*N*-(4-fenylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-trimetylsilyletinyl)fenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.11)

Uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny 1.42. Teplota topenia produktu bola 189,9 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,61:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,91 (q, 1H, J = 6,4 Hz) a 5,21 (q, 1H, J = 6,4 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 614,3 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((*N*-2-Etoxyetyl)-*N*-(4-fenylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etinylfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.12)

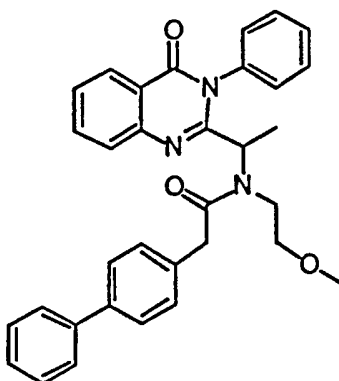
Uvedená zlúčenina sa získala vo forme bielej tuhej látky zo zlúčeniny 1,42. Teplota topenia produktu bola 73,3 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,67:1, <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,92 (q, 1H, J = 6,4 Hz) a 5,17 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 542,2 [M+H]<sup>+</sup>.



### Zlúčenina 3.14

Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 0,69:1 v CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, T = 25 °C): charakteristické píky δ 4,88 (q, 1H, J = 6,8 Hz) a 5,34 (q, 1H, J = 6,8 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 3.15



(3.15)

Zlúčenina 3.15 sa pripravila syntézou zo zlúčeniny 1.42 s využitím hydrogenácie katalyzovanej Pd. Podrobnosti prípravy sa uvádzajú ďalej.

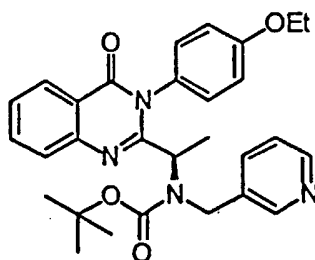
### 2-((*N*-2-Metoxyletyl)-*N*-(4-fenylfenyl)acetyl)-1-aminoetyl)-3-fenyl-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.15)

Do roztoku zlúčeniny 1.42 (25 mg, 39 μmol, 1,0 ekvivalent) v zmesi 1,0 ml MeOH a 1,0 ml dichlórmetánu sa pridalo 10%-né Pd na uhlíku (83 mg, 78 μmol, 2,0 ekvivalenty). Z tlakovej nádoby sa privádzal nadbytok vodíka. Reakčná zmes sa 2 hodiny miešala v atmosfére vodíka pri teplote miestnosti. Potom sa zriedila 5 ml dichlórmetánu, filtrovala vrstvou celitu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka, ktorá sa nechala prejsť krátkou kolónou naplnenou silikagélom. Ako elučné činidlo sa použil etylacetát. Eluát sa skoncentroval vo vákuu, čím sa získalo 17 mg zlúčeniny 3.15 vo forme bezfarebnej olejovitej látky. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových



rotamérov v molovom pomere približne 1,06:1 v DMSO,  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $T = 25$  °C): charakteristické píky  $\delta$  4,94 (q, 1H,  $J = 6,4$  Hz) a 5,08 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  518,3 [M+H] $^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 3.16



(3.16)

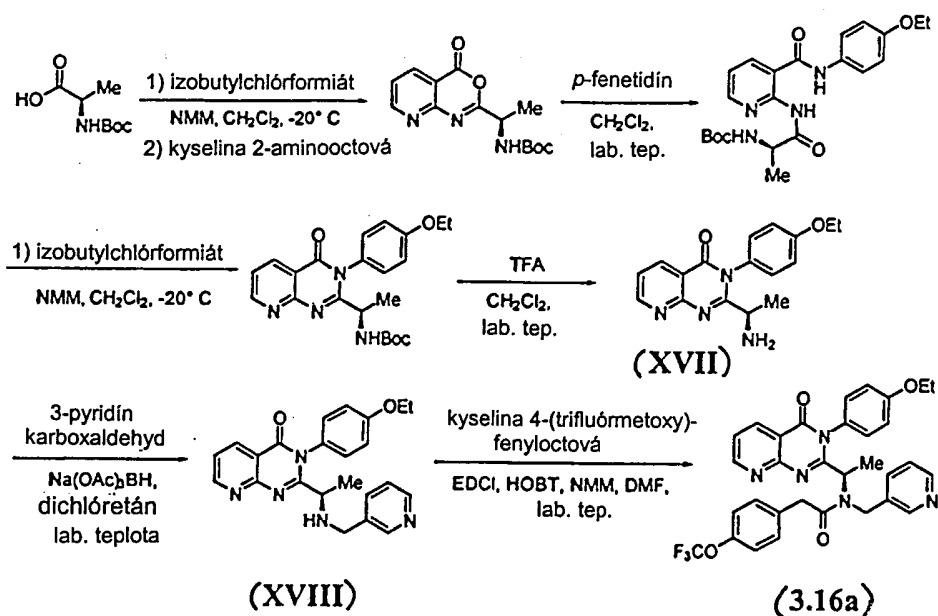
Zlúčenina 3.16 sa pripravila syntézou z racemickej formy zlúčeniny XII ako sa podrobnejšie opisuje ďalej.

### 2-((*N*-3-Pikoly)-*N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-1-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.16)

Do roztoku racemátu zlúčeniny XII (124 mg, 0,30 mmol, 1,0 ekvivalent) v 0,60 ml DMF sa pridal hydrochlorid pikolychloridu (55 mg, 0,33 mmol, 1,1 ekvivalentu), KI (50 mg, 0,30 mmol, 1,0 ekvivalent) a NaH (60%-ná suspenzia v minerálnom oleji, 25 mg, 0,62 mmol, 2,05 ekvivalentu). Zmes sa 16 hodín miešala pri teplote miestnosti, potom sa naliala do 10 ml 5%-ného vodného roztoku kyseliny trihydrogenfosforečnej. Výsledná zmes sa extrahovala dva razy po 10 ml EtOAc. Spojené organické vrstvy sa premyli 10 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml roztoku soli, sušili nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka, ktorá sa čistila preparačnou TLC; získalo sa 33 mg zlúčeniny 3.16 vo forme bielej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 67,5 °C. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 1,11:1 v DMSO,  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $T = 25$  °C): charakteristické píky  $\delta$  5,03 (m, 1H) a 5,12 (m, 1H) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  510,3 [M+H] $^+$ .

Syntéza zlúčeniny 3.16a

Schéma 9



(1-*N*-BOC-aminoetyl)-3-(4-etoxyfenyl)-2-{{(1*R*)-1-[(pyridín-3-ylmetyl)-amino]-etyl}-3*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidín-4-ón (XVII, prekursor)

Do 3 litrovej banky s guľatým dnom, vybavenej deliacim lievikom, mechanickým miešadlom a snímačom teploty sa v ochrannej atmosfére dusíka nalialo 102,60 g (542,26 mmol) *N*-(*tert*-butoxykarbonyl)-*D*-alanínu v 1,2 litri dichlórmetánu (DCM). Roztok sa ochladil na -20 °C a pridalo sa 150,00 ml (1 364,31 mmol) *N*-metylmorfolínu a následne počas 40 minút roztok obsahujúci 140,1 ml (1 084 mmol) izobutylesteru kyseliny chlórnavčej v 360 ml DCM; reakčná teplota sa stále udržiavala pod -20 °C. Po skončení pridávania sa reakčná zmes 45 minút miešala a potom sa pridalo 75,00 g (542,97 mmol) kyseliny 2-aminonikotínovej. Reakčná zmes sa potom cez noc nechala zohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa zriedila 1 500 ml DCM a premyla 1,0M roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 x 750 ml) a roztokom soli (1 x 500 ml). Organická fáza sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovala a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získalo 175,0 g žltoranzovej olejovitej látky. Tento surový produkt sa použil bez čistenia v ďalšom reakčnom kroku. Roztok obsahujúci surový produkt, rozpustený v 2 000 ml DCM sa

ochladil na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  v ochrannnej atmosfére dusíka a počas 5 minút sa pridávalo 69,00 ml (535,68 mmol) *p*-fenetidínu. Roztok sa za miešania postupne zohrial na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a preliat sa do deliaceho lievika; premyl sa 1,0M roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 x 500 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 1 000 ml) a roztokom soli (1 x 1 000 ml). Organická fáza sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovala a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získalo 175,2 surového bis-amidu. Tento surový materiál sa bez čistenia použil v ďalšom reakčnom kroku. Roztok hore pripraveného surového bis-amidu v 2,3 litroch DCM a 50,0 ml (454,7 mmol) *N*-metylmorfolínu sa ochladil na  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  v ochrannnej atmosfére dusíka a po kvapkách počas 5 minút sa pridalo 53,0 ml (408,6 mmol) izobutylesteru kyseliny chlórmravčej. Po ukončení pridávania esteru sa HPLC analýzou preukázalo, že reakčná zmes už neobsahuje bis-amid. Reakčná zmes sa preliala do deliaceho lievika a premyla 1,0M roztokom kyseliny chlorovodíkovej (2 x 1 liter), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 1 liter) a roztokom soli (1 x 1 liter). Organická fáza sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovala a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získalo 205 g hnedej viskózneho olejovitej látky. Tento surový produkt sa rozpustil v 500 ml metyl-*terc*-butyléteru a miešal sa až sa začal z roztoku vylučovať produkt. Potom sa pridala heptán (1 000 ml) a pokračovalo sa v miešaní. Vylúčený tuhý podiel sa potom oddelil filtráciou, premyl heptánom a sušil, čím sa získalo 78,9 g produktu vo forme takmer bielej tuhej látky.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,99 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,60 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,44 (dd,  $J_1 = 4,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,33 (dd,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 7,16 (dd,  $J_1 = 2,8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 7,20 (dd,  $J_1 = 2,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 7,04 (dd,  $J_1 = 2,8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 5,80 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,63-4,70 (m, 1H), 4,06-4,13 (q,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 1,46 (t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 3H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H) ppm.

#### Medziprodukt XVII

Do roztoku obsahujúceho 77,00 g (187,59 mmol) zlúčeniny z hore uvedeného reakčného kroku a 2,1 litra DCM sa pridalo 290 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa 3,5 hodiny miešala pri teplote miestnosti a potom sa vo vákuu skoncentrovala. Koncentrát sa rozpustil v 1,4 litra DCM a premyl 1,0M roztokom

kyseliny chlorovodíkovej (3 x 500 ml). Spojené vodné premývacie vrstvy sa zalkalizovali prídavkom koncentrovaného roztoku amoniaku až sa dosiahlo pH = 10. Výsledný zakalený roztok sa extrahoval DCM (2 x 700 ml) a spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 58,40 g produktu vo forme hnedkastej tuhej látky.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,94 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 4,8$  Hz, 1H), 8,44 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 4,08 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,52 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 1,94 (br s, 2H), 1,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,15 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H) ppm.

### Medziprodukt XVIII

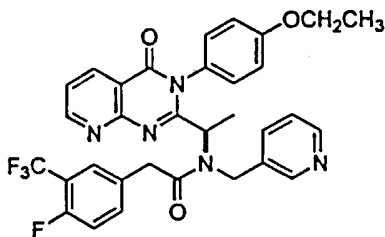
Do roztoku obsahujúceho 57,70 g (185,92 mmol) medziproduktu XVII pripraveného v predchádzajúcom reakčnom kroku a 1,7 litra dichlórétanu sa pridalo 18,5 ml (196,04 mmol) pyridínkarboxaldehydu a následne 55,20 g (260,45 mmol) triacetoxybórhydridu sodného. Reakčná zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti, potom sa zriedila litrom DCM a premyla 1,0M roztokom hydroxidu amónneho (2 x 500 ml). Organická fáza sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovala a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získalo 79,20 g produktu vo forme svetložltej tuhej látky.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,96-8,98 (m, 1H), 8,42-8,48 (m, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,37 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,14 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 6,83 (dd,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 3,97-4,10 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 3,52 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 3,28 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H) ppm.

### Zlúčenina 3.16a

Do roztoku obsahujúceho 54,00 g (245,29 mmol) kyseliny 4-(trifluórmetoxy)-fenyloctovej v 1 000 ml DMF sa pridalo 43,20 g (319,69 mmol) HOBT a 42,00 ml (382,01 mmol) *N*-metylmorfolínu. Reakčná zmes sa 30 minút miešala a potom sa pridalo 74,60 g (185,82 mmol) medziproduktu XVIII. Reakčná zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti, potom sa zriedila 3 litrami DCM a premyla vodou (2 x

3 litre), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 2 litre) a roztokom soli (1 x 2 litre). Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovala a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získalo 121,7 g žltej tuhej látky. Táto sa rozotierala s 700 ml metyl-*tert*-butyléteru, oddelila filtráciou, premyla a vysušila. Získalo sa 88,46 g produktu vo forme takmer bielej tuhej látky. Produkt sa rekryštalizoval z prostredia 10%-ného roztoku etylacetátu v hexáne a získala sa bezfarebná mikrokryštalická (malé ihličky) látka. Teplota topenia produktu bola 161,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 120 °C): δ 9,01 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,57 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,06-7,22 (m, 7H), 5,28 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,13 q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,48 (br s, 0,5-1H [H<sub>2</sub>O]), 2,91 (br s, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm. HPLC >99 %, chirálna HPLC >96 % ee. MS (ESI<sup>+</sup>) 626 (MH<sup>+</sup>).

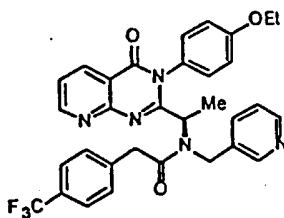
#### Syntéza zlúčeniny 3.16b



(3.16b)

Zlúčenina 3.16b sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.16a, pričom miesto kyseliny 4-(trifluórmetoxy)fenyloctovej sa použila kyselina 3-trifluórmetyl-4-fluórfenyloctová.

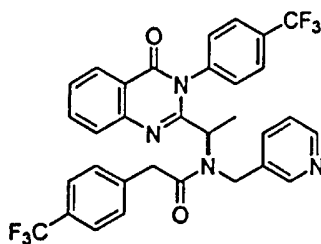
#### Syntéza zlúčeniny 3.17



*N*-{1*R*-[3-(4-Etoxy-fenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(4-trifluórmetyl-fenyl)-acetamid (3.17)

Zlúčenina 3.17 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.01. Postupovalo sa podľa reakčnej sekvencie uvedenej v Príklade 3.02, pričom miesto kyseliny 2-aminobenzoovej sa použila kyselina 2-aminonikotínová. Údaje o vlastnostiach zlúčeniny 3.17: bezfarebná, viskózna olejovitá látka. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR podobné spektru zlúčeniny 3.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 2:1 (v  $\text{CDCl}_3$ ;  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ); charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  5,16 (q, 1,0 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,40 (q, 1,0 H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  588,2 [MH] $^+$ .

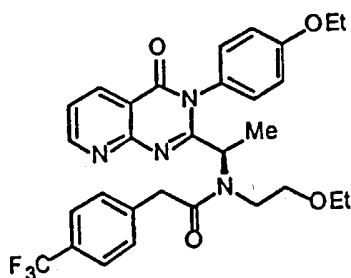
#### Syntéza zlúčeniny 3.17a



(3.17a)

Zlúčenina 3.17a sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.17, pričom miesto *p*-fenetidínu sa použil 4-trifluórmetylbenzénamín.

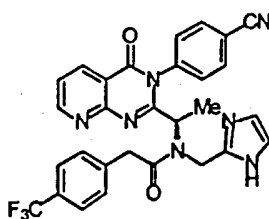
#### Syntéza zlúčeniny 3.18



*N*-(2-Etoxy-etyl)-*N*-(1*R*-[3-(4-etoxy-fenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]etyl)-2-(4-trifluórmetylfenyl)-acetamid (zlúčenina 3.18)

Zlúčenina 3.18 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.01. Postupovalo sa podľa reakčnej sekvencie uvedenej v Príklade 3.02, pričom miesto kyseliny 2-aminobenzoovej sa použila kyselina 2-aminonikotínová a miesto 3-pikolychloridu v kroku c sa použil 2-brómetyletyléter. Údaje o vlastnostiach zlúčeniny 3.18: bezfarebná, viskózna olejovitá látka. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR podobné spektru zlúčeniny 3.01: zmes *cis/trans* amidových rotamérov v molovom pomere približne 3:2 (v  $\text{CDCl}_3$ ;  $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ); charakteristické rezonančné píky  $\delta_{\text{minor}}$  5,00 (q, 1,0 H,  $J = 6,4\text{ Hz}$ ) a  $\delta_{\text{major}}$  5,00 (q, 1,5H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  569,3  $[\text{MH}]^+$ .

#### Syntéza zlúčeniny 3.19

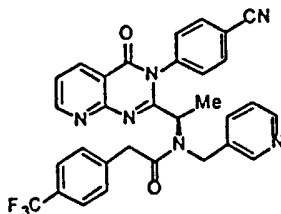


*N*-(1*R*-[3-(4-Kyano-fenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-etyl)-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)-2-(4-trifluórmetylfenyl)-acetamid (zlúčenina 3.19)

Zlúčenina 3.19 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.01. Postupovalo sa podľa reakčnej sekvencie uvedenej v Príklade 3.02, pričom miesto kyseliny 2-aminobenzoovej a 4-etoxyanilínu sa použila kyselina 2-

aminonikotínová a 4-kyanoanilín; miesto alkylačnej aminácie 3-pikolylychloridu sa použila redukčná aminácia imidazol-2-karboxaldehydu v kroku c. Údaje o vlastnostiach zlúčeniny 3.19: bezfarebná, viskózna olejovitá látka. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR: jeden amidový rotamér ( $\text{CDCl}_3$ ;  $T = 25^\circ\text{C}$ );  $\delta$  1,45 (d, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 3,69 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz), 3,79 (d, 1H,  $J = 15,2$  Hz), 4,74 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 4,76 (d, 1H,  $J = 19,6$  Hz), 5,39 (d, 1H,  $J = 19,6$  Hz), 7,02 (t, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,07 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 7,14 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,40 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,47 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 7,60 (dd, 1H,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,95 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 6,8$  Hz), 8,00 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 8,11 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 8,66 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 7,6$  Hz), 9,04 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  569,3  $[\text{MH}]^+$ .

#### Syntéza zlúčeniny 3.20



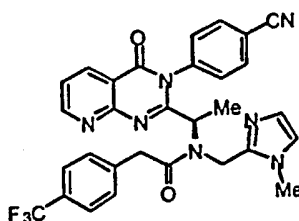
*N*-{1*R*-[3-(4-Kyano-fenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]-etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(4-trifluórmetyl-fenyl)-acetamid (3.20)

Zlúčenina 3.20 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.01. Postupovalo sa podľa reakčnej sekvencie uvedenej v Príklade 3.02, pričom miesto kyseliny 2-aminobenzoovej a 4-etoxyanilínu sa použila kyselina 2-aminonikotínová a 4-kyanoanilín; miesto alkylačnej aminácie 3-pikolylychloridu sa použila redukčná aminácia 3-pyridínkarboxaldehydu v kroku c. Údaje o vlastnostiach zlúčeniny 3.20: bezfarebná, viskózna olejovitá látka. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR: jeden amidový rotamér ( $\text{CDCl}_3$ ;  $T = 25^\circ\text{C}$ );  $\delta$  1,33 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 3,66 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 3,79 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz), 5,16 (d, 1H,  $J = 18,0$  Hz), 5,19 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 5,24 (d, 1H,  $J = 18,0$  Hz), 7,02 (t, 1H,  $J = 1,6$  Hz), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 7,49-7,55 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 7,95 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 8,02 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 =$



8,4 Hz), 8,52-8,58 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 9,07 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 4,8$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  569,2 [MH]<sup>+</sup>.

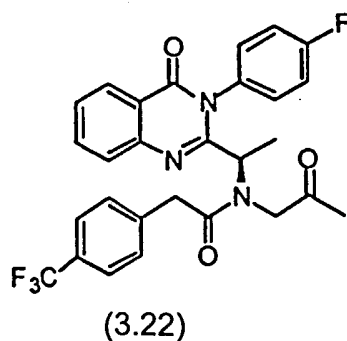
### Syntéza zlučieniny 3.21



{1*R*-[3-(4-Kyano-fenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-etyl}-  
*N*-(1-metyl-1*H*-imidazol-2-ylmetyl)-2-(4-trifluórmetyl-fenyl)-acetamid (zlučienina 3.21)

Zlučienina 3.21 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlučieniny 3.01. Postupovalo sa podľa reakčnej sekvencie uvedenej v Príklade 3.02, pričom miesto kyseliny 2-aminobenzoovej a 4-etoxyanilínu sa použila kyselina 2-aminonikotínová a 4-kyanoanilín; miesto alkylačnej aminácie 3-pikolychloridu sa použila redukčná aminácia 3-metyl-4-karboxaldehyd-(3*H*)imidazolu v kroku c. Údaje o vlastnostiach zlučieniny 3.21: bezfarebná, viskózna olejovitá látka. Spektrum <sup>1</sup>H NMR: jeden amidový rotamér (CDCl<sub>3</sub>; T = 25 °C); δ 1,41 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 3,75 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz), 3,84 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz), 4,98 (s, 2H), 5,17 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 6,86 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,80-8,05 (m, 3H), 8,63 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz), 9,06 (dd, 1H,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  572,2 [MH]<sup>+</sup>.

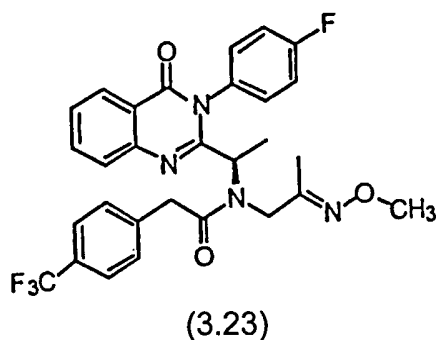
### Syntéza zlučieniny 3.22



(3.22)

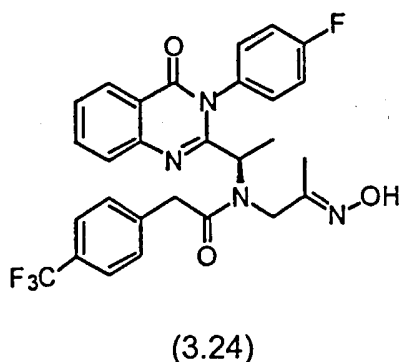
Zlúčenina 3.22 sa pripravila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zlúčeniny 3.02.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $T = 140\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  8,13 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,1$ , 1H), 7,65-7,45 (m, 5H), 7,40-7,20 (m, 4H), 5,30 (br s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,40 (br s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,34 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H) ppm. Teplota topenia produktu  $220 - 221\text{ }^\circ\text{C}$ . MS ( $\text{ESI}^+$ ) 526,2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Syntéza zlúčeniny 3.23



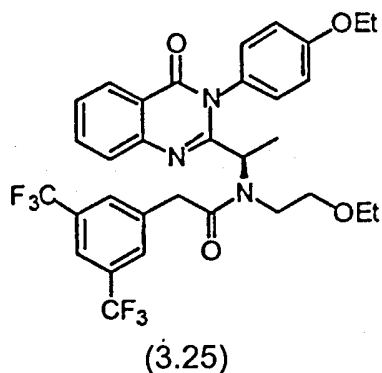
Zmes zlúčeniny 3.22 (11 mg, 0,021 mmol) a hydrochloridu metoxylamínu (0,08 ml, 25-30%-ný vodný roztok) v metanole (4 ml) a pyridíne (0,1 ml) sa tri dni miešala pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadla odparili a zvyšok sa čistil na kolóne (elučné činidlo 30%-ný roztok EtOAc v hexáne), čím sa získalo 12 mg zlúčeniny 3.23 vo forme bielej tuhej látky. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 555,2 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Syntéza zlúčeniny 3.24



Zlúčenina 3.24 sa pripravila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zlúčeniny 3.02. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 541,3 ( $\text{MH}^+$ ).

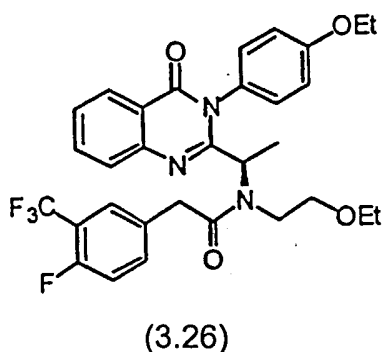
### Syntéza zúčeneiny 3.25



Zúčeneina 3.25 sa pripravila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zúčeneiny 3.02.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , T = 140 °C):  $\delta$  8,14 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,56 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,20 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 4,05 (dd,  $J$  = 6,9 a 7,0 Hz, 2H), 3,80-3,25 (m, 8H), 1,49 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,31 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H) ppm. Teplota topenia produktu 57 až 60 °C. MS (ESI $^+$ ) 636,2 (MH $^+$ ).

Analýza: C $_{32}$ H $_{31}$ F $_6$ N $_3$ O $_4$  vypočítané 60,47 % C, 4,92 % H, 6,61 % N;  
60,36 % C, 4,99 % H, 6,51 % N.

### Syntéza zúčeneiny 3.26

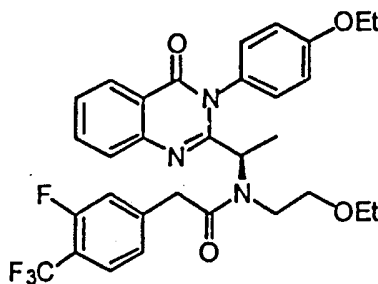


Zúčeneina 3.26 sa pripravila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zúčeneiny 3.02.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , T = 140 °C):  $\delta$  8,13 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 5,15 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,65-3,20 (m, 8H), 1,46 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t,

$J = 7,0 \text{ Hz, } 3\text{H}$ ) ppm. Teplota topenia produktu 137 až 138 °C. MS (ESI<sup>+</sup>) 586,2 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> vypočítané 63,58 % C, 5,34 % H, 7,18 % N;  
63,47 % C, 5,45 % H, 7,40 % N.

### Syntéza zlúčeniny 3.27

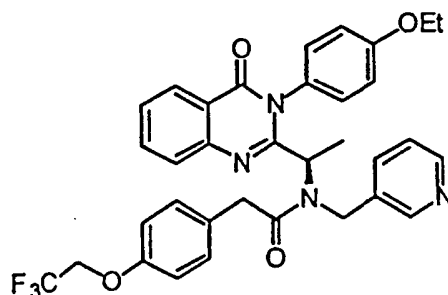


(3.27)

Zlúčenina 3.27 sa pripravila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zlúčeniny 3.02. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, T = 140 °C): δ 8,13 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H), 7,84 (t,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 1H), 5,17 (q,  $J = 6,9 \text{ Hz}$ , 2H), 4,09 (q,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 2H), 3,65-3,20 (m, 8H), 1,46 (d,  $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 3H), 1,35 (t,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 3H), 0,96 (t,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 3H) ppm. Teplota topenia produktu bola 146 až 148 °C. MS (ESI<sup>+</sup>) 586,2 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> vypočítané 63,58 % C, 5,34 % H, 7,18 % N;  
63,76 % C, 5,43 % H, 7,19 % N.

### Syntéza zlúčeniny 3.28

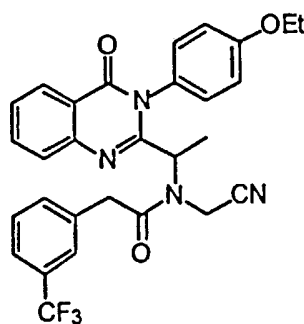


(3.28)

Zlúčenina 3.28 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , T = 140 °C):  $\delta$  8,33 (m, 2H), 8,09 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 7,01 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 5,25 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (q,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 4,14 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,35-3,00 (br m, 2H), 1,37 (m, 6H) ppm. Teplota topenia produktu bola 103 až 104 °C. MS (ESI $^+$ ) 617,3 (MH $^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , vypočítané 65,27 % C, 5,16 % H, 8,96 % N;  
65,01 % C, 5,12 % H, 8,96 % N.

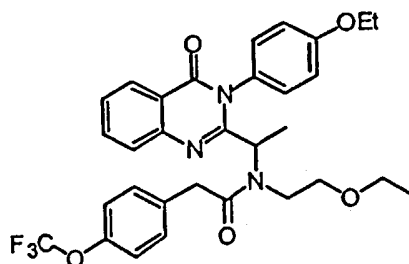
### Syntéza zlúčeniny 3.29



(3.29)

Zlúčenina 3.29 sa pripravila spôsobom, ktorý je opísaný na prípravu zlúčeniny 3.02.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , T = 140 °C):  $\delta$  1,35 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 3,58 (m, 2H), 4,10 (q, 2H,  $J$  = 6,8 Hz), 4,50 (m, 2H), 5,23 (q, 1H,  $J$  = 6,8 Hz), 7,11 m, 2H), 7,29-7,62 (m, 6H), 7,78 (m, 2H), 7,88 (t, 1H,  $J$  = 8 Hz), 8,15 (dd, 1H,  $J_1$  = 1,2 Hz,  $J_2$  = 8,0 Hz). Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 2:1), stanovené  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): charakteristické píky  $\delta$  5,02 (q, 1H,  $J$  = 6,8 Hz) a 5,51 (q, 1H,  $J$  = 6,8 Hz). MS (ESI $^+$ ) 535,2 [MH] $^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 3.30

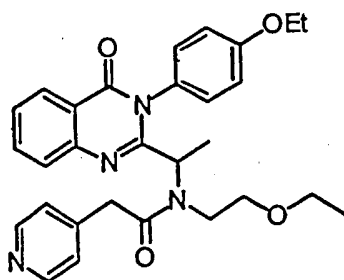


(3.30)

Zlúčenina 3.30 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Svetložltá tuhá látka, teplota topenia 153 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , T = 140 °C):  $\delta$  0,97 (t, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 1,37 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 3,31-3,59 (m, 8H), 4,10 (q, 2H,  $J$  = 6,8 Hz), 5,17 (q, 1H,  $J$  = 6,8 Hz), 7,05-7,33 (m, 8H), 7,55 (t, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,71 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,85 (t, 1H,  $J$  = 8 Hz), 8,15 (dd, 1H,  $J_1$  = 1,2 Hz,  $J_2$  = 8,0 Hz). Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 1:1), stanovené  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): charakteristické píky  $\delta$  4,92 (q, 1H,  $J$  = 6,9 Hz) a 5,35 (q, 1H,  $J$  = 6,9 Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 584,3  $[\text{MH}]^+$ .

Analýza:  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ , vypočítané 63,80 % C, 5,53 % H, 7,20 % N;  
63,92 % C, 5,61 % H, 7,20 % N.

### Syntéza zlúčeniny 3.31

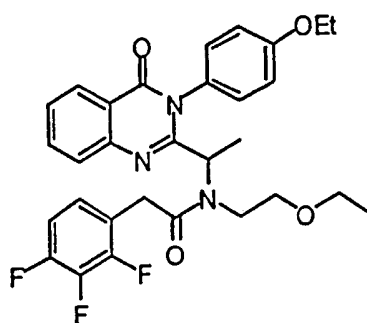


*N*-(Etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-2-pyridín-4-yl-acetamid (3.31)

Zlúčenina 3.31 sa pripravila obdobným spôsobom, aký sa uvádza pri príprave zlúčeniny 3.02. Bezfarebná olejovitá látka. Spektrum  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,18 (t,

3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,41 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 3,30 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,52 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,62 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,02 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 4,75 (q, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 6,85 (m, 1H), 6,90 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 7,06 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,34 (d, 2H,  $J_1 = 4,8$  Hz), 7,53 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 7,70 (m, 1H), 8,28 (d, 2H,  $J = 4,8$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 501,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 3.32

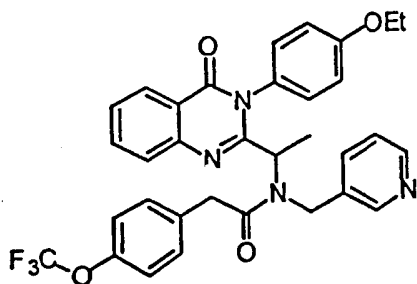


*N*-Etoxymetyl-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-2-(2,3,4-trifluórfenyl)acetamid (3.32)

Zlúčenina 3.32 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Svetložltá tuhá látka, teplota topenia 146,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 140 °C): δ 0,97 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,36 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,46 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz), 3,32-3,59 (m, 8H), 4,09 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 5,17 (q, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 6,95-7,11 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,54 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,71 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,85 (dt, 1H,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz), 8,15 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,6$  Hz). Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 1:1), stanovené <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): charakteristické píky δ 4,92 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz) a 5,38 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 554,3 [MH]<sup>+</sup>.

Analýza: C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, vypočítané 65,09 % C, 5,46 % H, 7,59 % N;  
64,93 % C, 5,55 % H, 7,62 % N.

### Syntéza zlúčeniny 3.33

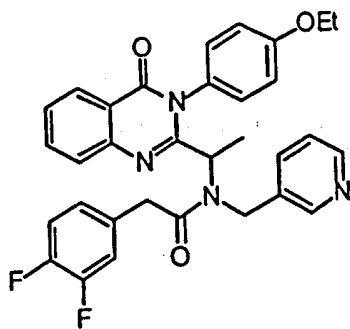


*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(4-trifluórmetyoxyfenyl)acetamid (3.33)

Zlúčenina 3.33 sa pripravila spôsobom, ktorý je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Svetložltá tuhá látka, teplota topenia 77,7 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 140 °C): δ 1,38 (m, 6H), 3,05 (br s, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,12 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 4,71 (m, 2H), 5,26 (q, 1H, *J* = 6,4 Hz), 7,09-7,51 (m, 9H), 7,39 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,67 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,09 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,34 (m, 1H). Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 2:1), stanovené <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): charakteristické píky δ 5,09(m, 1H) a 5,40 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 604,2 [MH]<sup>+</sup>.

Analýza: C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, vypočítané 65,77 % C, 4,85 % H, 9,30 % N;  
65,32 % C, 4,87 % H, 9,12 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 3.34



2-(3,4-Difluórfenyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetylacetamid (3.34)

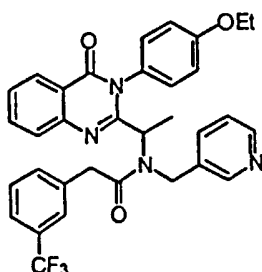


Zlúčenina 3.34 sa pripravila podobným spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Svetložltá tuhá látka, teplota topenia 75,5 °C.

Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov, stanovené <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): charakteristické píky δ 5,20 (m, 1H) a 5,45 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 556,3 [MH]<sup>+</sup>.

Analýza: C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, vypočítané 69,30 % C, 5,09 % H, 10,10 % N;  
68,83 % C, 5,15 % H, 9,99 % N.

### Syntéza zlúčeniny 3.35

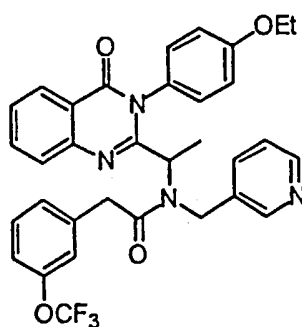


*N*-(1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(3-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.35)

Zlúčenina 3.35 sa pripravila podobným spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Biela tuhá látka. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 140 °C): δ 1,36 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,42 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 3,05 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 5,27 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 7,11 (m, 4H), 7,33-7,51 (m, 8H), 7,68 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 8,10 (m, 1H), 8,34 (m, 1H). Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 7:1), stanovené <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): charakteristické píky δ 5,11 (q, 1H, J = 6,4 Hz) a 5,42 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 587,3 [MH]<sup>+</sup>.

Analýza: C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, vypočítané 67,57 % C, 4,98 % H, 9,55 % N;  
67,15 % C, 5,12 % H, 9,81 % N.

### Syntéza zlúčeniny 3.36

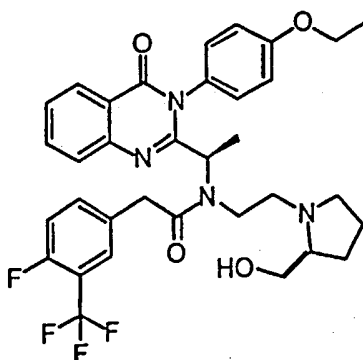


*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(3-trifluórmetyloxyfenyl)acetamid (3.36)

Zlúčenina 3.36 sa pripravila podobným spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Svetložltá tuhá látka.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO,  $T = 140\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,39 (m, 6H), 3,05 (br s, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,13 (q, 2H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 4,71 (m, 2H), 5,26 (q, 1H,  $J = 6,4\text{ Hz}$ ), 7,00-7,16 (m, 8H), 7,35 (m, 2H), 7,37-7,60 (m, 2H), 7,68 (d, 1H,  $J = 8,4\text{ Hz}$ ), 7,84 (t, 1H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ), 8,09 (d, 1H,  $J = 8,0\text{ Hz}$ ), 8,34 (m, 1H). Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 1:2), stanovené  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): charakteristické píky  $\delta$  1,25 (d, 1H,  $J = 6,4\text{ Hz}$ ) a 1,32 (d, 1H,  $J = 6,4\text{ Hz}$ ). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 603,2  $[\text{MH}]^+$ .

Analýza:  $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ , vypočítané 65,77 % C, 4,85 % H, 9,30 % N;  
65,48 % C, 4,98 % H, 9,39 % N.

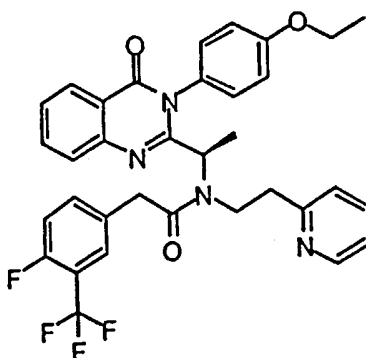
### Syntéza zlúčeniny 3.37



(*S*)-*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-[2-(2-hydroxymetylpyrolidín-1-yl)etyl]acetamid (3.37)

Zlúčenina 3.37 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  1,32 (t, 3H,  $J$  = 7,07 Hz), 1,49-1,55 (m, 6H), 1,70 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,58 ((m, 1H), 2,78-2,88 (m, 4H), 3,12-3,15(m, 1H), 3,20 (m, 1H, 3,40 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,50-3,85 (m, 2H), 4,07 (q, 2H,  $J$  = 7,07 Hz), 5,16 (q, 1H,  $J$  = 6,67 Hz), 7,02 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,56 (t, 1H,  $J$  = 7,33 Hz), 7,72 (d, 1H),  $J$  = 8 Hz), 7,86 (t, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 8,14 (d, 1H,  $J$  = 7,60 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 641,2 [MH]<sup>+</sup>.

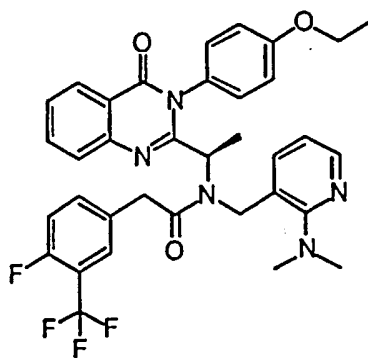
Syntéza zlúčeniny 3.38



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetyl-fenyl)-*N*-(2-pyridín-2-yletyl)acetamid (3.38)

Zlúčenina 3.38 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Svetložitá tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  1,33 (t, 3H,  $J$  = 6,67 Hz), 1,51 (d, 3H,  $J$  = 6,67 Hz), 2,95 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,09 (q, 2H,  $J$  = 6,67 Hz), 5,11-5,23 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,27-7,45 (m, 7H), 7,56 (t, 1H,  $J$  = 7,33 Hz), 7,70 (d, 1H,  $J$  = 8 Hz), 7,85 (m, 2H), 8,13 (d, 1H,  $J$  = 7,60 Hz), 8,48 (s, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 619,30 [MH]<sup>+</sup>.

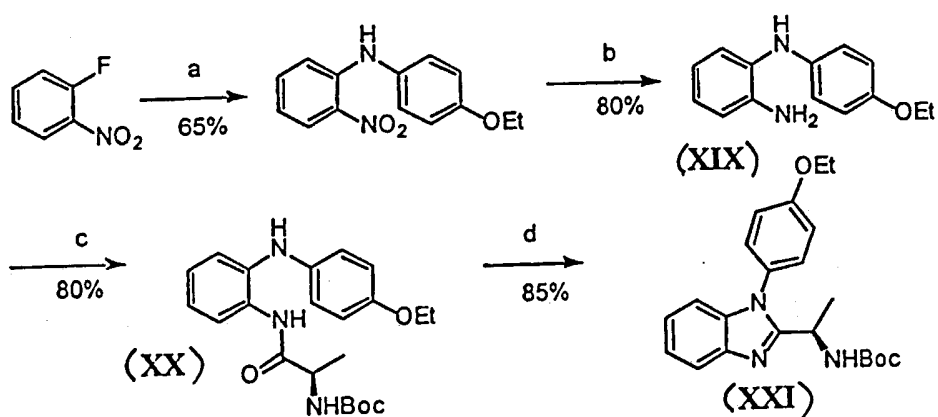
Syntéza zlúčeniny 3.39.HCl



*N*-(2-Dimethylaminopyridín-3-ylmetyl)-*N*-[1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl]-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.39)

Zlúčenina 3.39 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,36 (m, 6H), 2,88 (s, 6H), 3,61 (d, 1H,  $J = 14,67\text{ Hz}$ ), 4,12 (q, 2H,  $J = 6,93\text{ Hz}$ ), 4,78 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 5H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,83 (t, 1H,  $J = 7,33\text{ Hz}$ ), 7,97 (m, 1H), 8,08 (d, 1H,  $J = 7,73\text{ Hz}$ ). MS (ESI $^+$ ) 648,2 [MH] $^+$ .

Schéma 10



(a) *p*-fenetidín,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $125\text{ }^\circ\text{C}$ , 16 hodín; (b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, teplota miestnosti; (c) D-Boc-Ala-OH, EDC, HOBt, NMM, DMF; (d) HOAc,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ .

*N*-(4-Etoxyfenyl)-benzén-1,2-diamín (zlúčenina XIX)

Zmes 1-fluór-2-nitrobenzénu (8,46 g, 60 mmol) a fenylamínu (8,22 g, 60 mmol) v DMF (40 ml) sa v prítomnosti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,0 g, 94,2 mmol) zahrieva 16 hodín pri 125 °C. Potom sa naliala do vody, vodná vrstva sa tri razy extrahovala EtOAc, spojené organické vrstvy sa potom premyli vodou, roztokom soli a sušili nad bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparilo a surový produkt sa rekryštalizoval z prostredia EtOH, čím sa získala hnedá tuhá látka (4-etoxy-fenyl)-(2-nitro-fenyl)-amín (10 g).

Roztok (4-etoxy-fenyl)-(2-nitro-fenyl)amínu (5,16 g, 20 mmol) v MeOH/Et<sub>2</sub>O (30ml/30ml) sa cez noc miešal v prítomnosti 10%-ného paládia na uhlíku (2,1 g, 2 mmol) v atmosfére vodíka. Tuhý podiel sa odfiltroval, filtrát sa odparil; získala sa oranžová tuhá látka *N*-(4-etoxy-fenyl)-benzén-1,2-diamín (3,6 g) (zlúčenina XIX).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (t, 3H, *J* = 6,93 Hz), 3,98 (q, 2H, *J* = 6,93 Hz), 6,78 (m, 6H), 6,94 (m, 1H), 7,03 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 229,2 (MH)<sup>+</sup>.

*tert*-Butylester kyseliny {1-[2-(4-etoxyfenylamino)fenylkarbamoyl]etyl}karbamovej (zlúčenina XX)

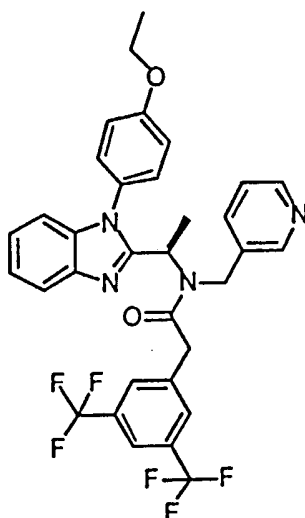
Do roztoku obsahujúceho (*R*)-Boc-Ala-OH (4,92 g, 26 mmol) a hore pripravený diamín (5,4 g, 47,3 mmol) v 50 ml DMF sa pridal EDCI (9,08 g, 47,3 mmol), HOBt (3,62 g, 23,68 mmol) a NMM (3,59 g, 35,52 mmol). Zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti. Potom sa zriedila dichlórmetánom a premyla vodou (tri razy), roztokom soli a sušila nad bezvodým síranom sodným. Odstránením rozpúšťadla sa získal olejovitý zvyšok, ktorý sa čistil rýchlou chromatografiou. Získala sa žltá tuhá látka (7,55 g). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37 (m, 15H), 3,98 (q, 2H, *J* = 5,2 Hz) 4,21 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,65 (br, 1H), 6,81 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,16 (s, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 400,2 (MH)<sup>+</sup>.

*tert*-Butylester kyseliny {1-[1-(4-etoxyfenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]etyl}karbamovej (zlúčenina XXI)

Roztok hore pripravenej zlúčeniny XX (6 g, 15,03 mmol) v HOAc (60 ml) sa 4 hodiny zahrieva na 80 °C. Rozpúšťadlo sa potom odparilo, zvyšok sa rozpustil v EtOAc a premyl nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokom

soli a sušil sa nad bezvodým síranom sodným. Potom sa rozpúšťadlo odstránilo a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou, čím sa získala biela tuhá látka (4,1 g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,36 (s, 9H), 1,43 (m, 6H), 4,10 (q, 2H,  $J = 6,93$  Hz) 4,84 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,66 (d, 1H,  $J = 7,73$  Hz). MS (ESI) $^+$  382,3 (MH) $^+$ .

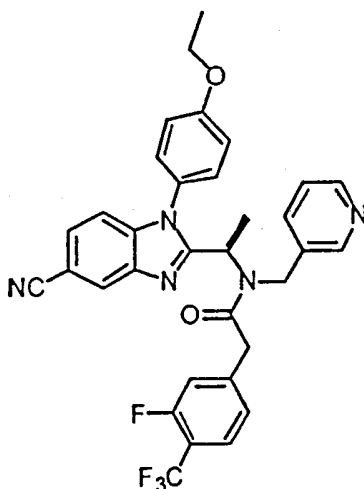
#### Syntéza zlúčeniny 3.40.HCl



2-(3,5-Bis-trifluórmetylfenyl)-N-{1-[1-(4-etoxyfenyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-etyl}-N-pyridín-3-ylmetyl-acetamid (3.40)

Zlúčeniny 3.40 sa pripravila spôsobom, ako je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Vychádzalo sa z *tert*-butylesteru kyseliny{1-[1-(4-metoxi-fenyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-etyl}-karbamovej. Žltá tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  1,35 (t, 3H,  $J = 6,93$  Hz), 1,66 (m, 3H), 3,29 (br, 1H), 3,93 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 4,11 (q, 2H,  $J = 6,93$  Hz), 4,65 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 7,03 (d, 1H,  $J = 7,73$  Hz), 7,14 (d, 2H,  $J = 8,27$  Hz), 7,26-7,44 (m, 5H), 7,70-7,84 (m, 5H), 8,45 (s, 2H). MS (ESI) $^+$  627,2 [MH] $^+$ .

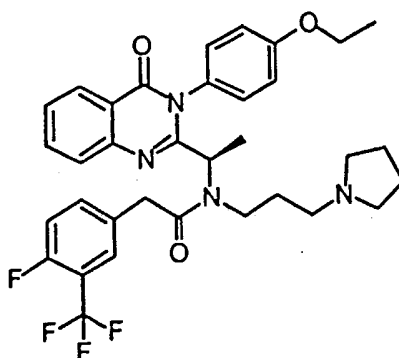
#### Syntéza zlúčeniny 3.41



*N*-{1-[5-Kyano-1-(4-etoxyfenyl)-1*H*-benzoimidazol-2-yl]etyl}-2-(3-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-acetamid (3.41)

Zlúčenina 3.41 sa pripravila spôsobom, spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.40. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,41 (t, 3H,  $J = 6,93$  Hz), 1,59 (m, 3H), 3,30 (br, 1H), 3,69 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 4,15 (q, 2H,  $J = 6,93$  Hz), 4,49-4,63 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 6H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 8,18-8,32 (m, 3H). MS (ESI $^+$ ) 602,3 [MH] $^+$ .

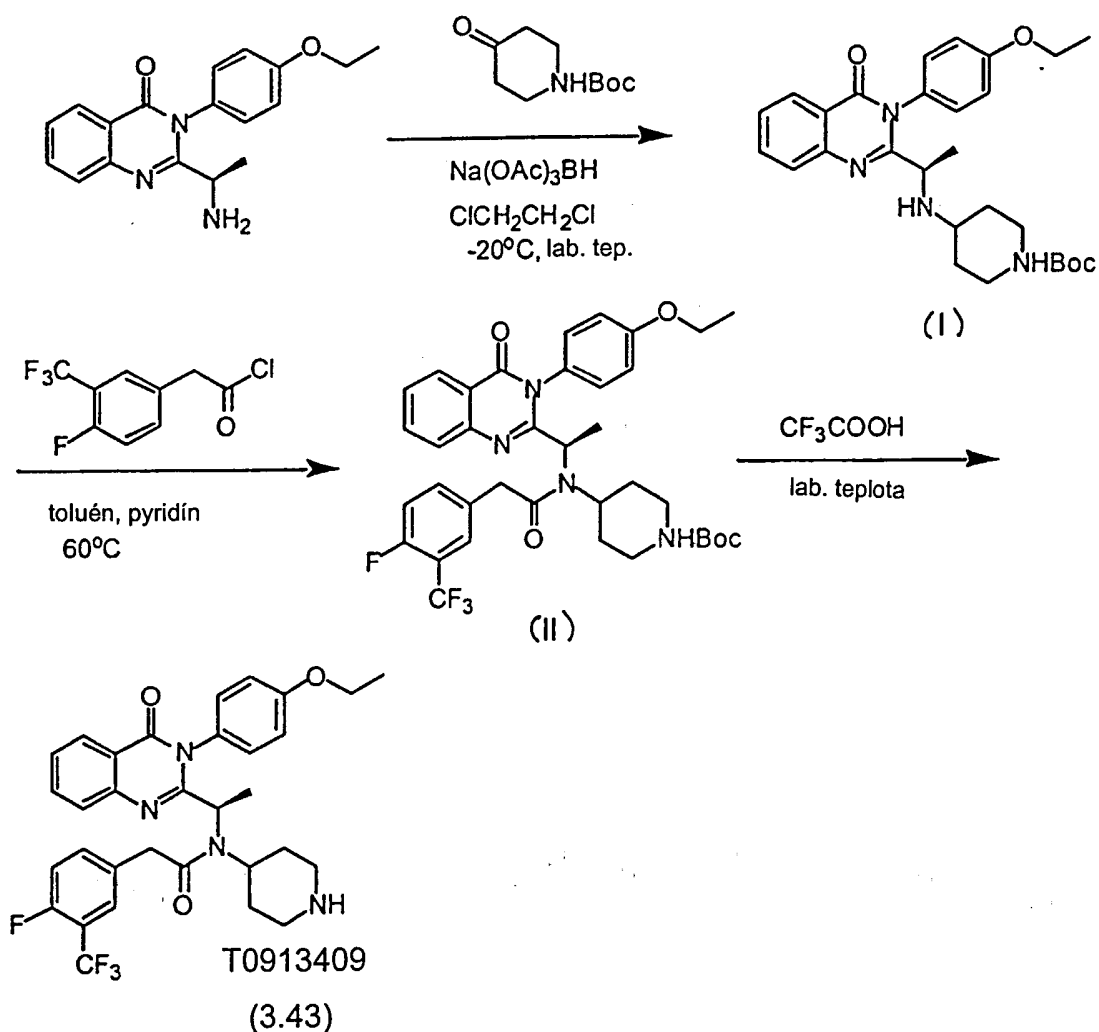
Syntéza zlúčeniny 3.42.HCl



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-(3-pyrrolidín-1-yl-propyl)acetamid (3.42)

Zlúčenina 3.42 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený na prípravu zlúčeniny 3.02. Biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,35 (t, 3H,  $J = 6,93$  Hz), 1,52 (m, 3H), 1,9 (m, 6H), 2,85-3,05 (m, 3H), 3,36-3,57 (m, 4H), 3,95 (m, 3H), 4,08 (q, 2H,  $J = 6,93$  Hz), 5,17 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 5H), 7,58 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,75 (d, 1H,  $J = 7,73$ ), 7,88 (t, 1H,  $J = 7,73$ ), 8,15 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS (ESI $^+$ ) 625,3 [MH] $^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 3.43



*tert*-Butylester kyseliny 4-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl-amino}-piperidín-1-karboxylovej (zlúčenina I)

*tert*-Butylester kyseliny 4-oxo-piperidín-1-karboxylovej (0,468 g, 2,35 mmol) sa pridal do roztoku amínu (0,6 g, 1,96 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) pri  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ,



potom sa pridal  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0,602 g, 2,84 mmol). Zmes sa pri uvedenej teplote udržiavala hodinu a pol, potom sa zvolna zohriala na teplotu miestnosti a cez noc miešala. Roztok sa potom zriedil DCM, premyl nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vodou, roztokom soli a sušil nad bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa potom odparilo, čím sa získala biela tuhá látka (1,1 g), ktorá sa použila v nasledujúcom reakčnom kroku. MS (ESI<sup>+</sup>) 493,3 (MH)<sup>+</sup>.

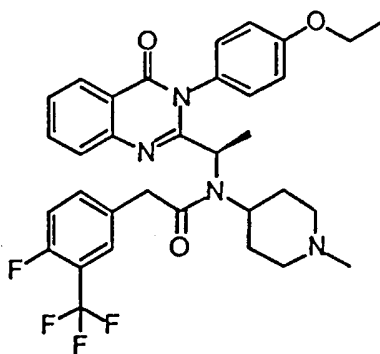
Ester kyseliny 4-{{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-[(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetyl]amino}piperidín-1-karboxylovej (zlúčenina II)

Do zmesi zlúčeniny I (0,6 g, 1,22 mmol) a fenylnacetylchloridu (0,44 g; 1,83 mmol) v toluéne (15 ml) sa pridal pyridín (0,289 g, 3,66 mmol). Roztok sa 3 hodiny zahrieval na 60 °C a potom sa naliat do 1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva sa tri razy extrahovala etylacetátom, spojené organické vrstvy sa potom premyli nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a sušili nad bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparilo a surový olejovitý produkt sa čistil rýchlou chromatografiou, čím sa získala žltá tuhá látka (540 mg); (ESI<sup>+</sup>) 697,3 (MH)<sup>+</sup>.

1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)piperidín-4-ylacetamid (zlúčenina 3.43)

Do roztoku zlúčeniny II (0,54 g, 0,77 mmol) v dichlórometáne sa pridala kyselina trifluóroctová (1,77 g, 15,5 mmol). Zmes sa 3 hodiny miešala pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparilo, zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a premyl nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vodou, roztokom soli a sušil nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpúšťadlo sa odparilo a surový olejovitý produkt sa čistil rýchlou chromatografiou, čím sa získala biela tuhá látka (440 mg). <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  1,21 (m, 1H), 1,34 (m, 4H), 1,48 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,16 (m 3H), 2,70-2,97 (m, 4H), 3,28 (d, 1H, J = 16 Hz), 3,64 (m, 1H), 4,09 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 5,04 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,30-7,44 (m, 4H), 7,58 (t, 1H, J = 7,33 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 7,07 Hz), 8,14 (d, 1H, J = 7,73 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 597,3 [MH]<sup>+</sup>.

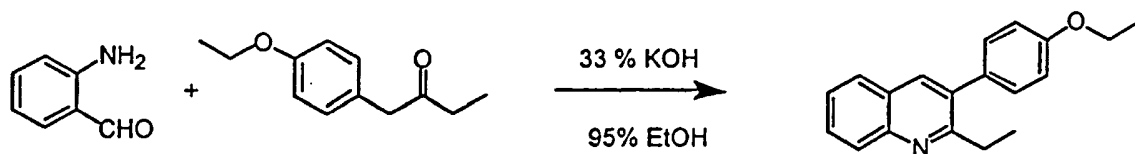
Syntéza zlúčeniny 3.44



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetyl-fenyl)-*N*-(1-metyl-piperidín-4-yl)acetamid

Do roztoku T0913409 (0,06 g, 0,1 mmol) v dichlórmetáne (5 ml) sa pri teplote miestnosti pridal formaldehyd (37%-ný roztok vo vode) (0,016 g, 0,20 mmol) a následne  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0,127 g, 0,60 mmol). Zmes sa cez noc miešala. Roztok sa potom zriedil DCM, premyl nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou, roztokom soli a sušil nad bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa potom odparilo, zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou, čím sa získala biela tuhá látka (58 mg). MS (ESI<sup>+</sup>) 611,3 (MH)<sup>+</sup>.

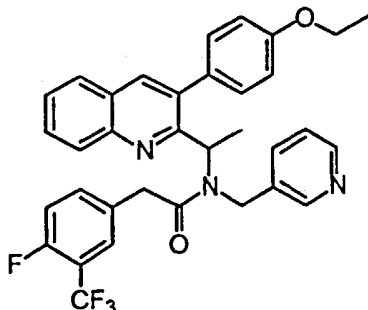
#### Syntéza zlúčeniny 3.45



#### 3-(4-Etoxyfenyl)-2-etyl-chinolín

Do zmesi *o*-aminoaldehydu (0,31 g, 2,6 mmol) a ketónu (0,5 g, 2,6 mmol) v 95%-nom etanole sa pridal 33%-ný hydroxid draselný (1,3 ml). Roztok sa 2 hodiny zahrieval na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa nalial do vody. Vodná vrstva sa tri razy extrahovala etylacetátom, spojené organické vrstvy sa potom premyli vodou, roztokom soli a sušili nad bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou čím sa získala biela tuhá látka (170 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,23 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz), 1,47 (t, 3H,  $J = 6,93$  Hz), 2,98

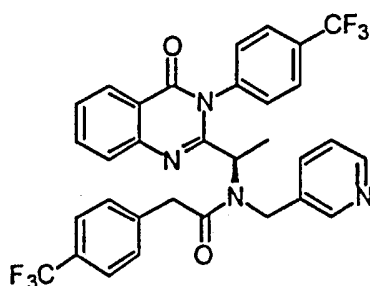
(q, 2H,  $J = 7,47$  Hz), 4,11 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 7,31 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,77 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,92 (s, 1H), 8,08 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 278,3 (MH)<sup>+</sup>.



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)chinolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-acetamid

Pri príprave zlúčeniny 3.45 sa vychádzalo sa z 3-(4-etoxyfenyl)-2-etylchinolínu, a postupovalo sa spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 1.01 (IV - 1.01). Produkt: žltá tuhá látka. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  1,57 (m, 3H), 2,94 (br, 1H), 3,63 (d, 1H,  $J = 16$  Hz), 4,11 (q, 2H,  $J = 6,80$  Hz), 4,63 (m, 2H), 5,88 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,90 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,80-8,12 (m, 3H), 8,24 (m, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 588,3 [MH]<sup>+</sup>.

#### Syntéza zlúčeniny 3.46



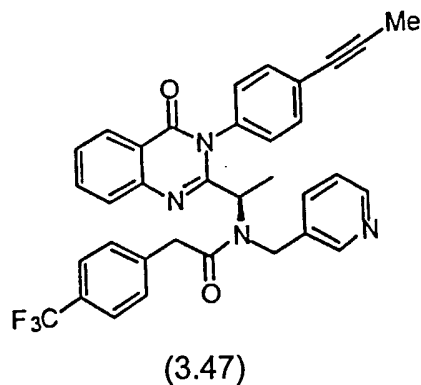
(3.46)

(*R*)-2-((*N*-3-Pikolyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-trifluóretyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.46)

Pri príprave zlúčeniny 3.46 sa postupovalo spôsobom, uvedeným v Schéme IV s výnimkou, že miesto *p*-fenetidínu sa použil 4-trifluórmetylanilín. <sup>1</sup>H NMR

(DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  1,40 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 7,21 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 7,26 (m, 2H), 7,55 (m, 5H), 7,71 (m, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,12 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 8,38 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  611,3 [M+H]<sup>+</sup>.

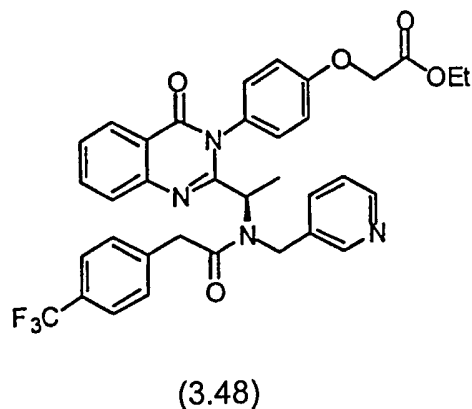
#### Syntéza zlúčeniny 3.47



(*R*)-2-((*N*-3-Pikolyli)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-(1-propinyl))-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.47)

Pri príprave zlúčeniny 3.47 sa postupovalo spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 3.07 s výnimkou, že miesto trimetylsilylacetylénu sa použil nadbytok plynného propínu. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 120 °C):  $\delta$  1,41 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 5,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,55 (m, 8H), 7,71 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,11 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz), 8,37 (m, 2H). MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  581,2 [M+H]<sup>+</sup>.

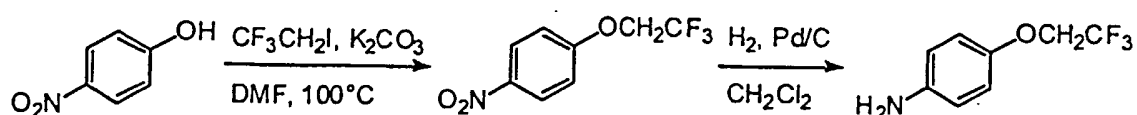
#### Syntéza zlúčeniny 3.48



(*R*)-2-((*N*-3-Pikolylyl)-*N*-(4-trifluórmetylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-karboetoxy-metoxy)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 3.48)

Pri príprave zlúčeniny 3.48 sa postupovalo spôsobom, uvedeným v Schéme IV s výnimkou, že miesto *p*-fenetidínu sa použil 4-(karboetoxymetoxy)anilín. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, T = 120 °C): δ 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 3,51 (br s, 1H), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,22 (m, 2H), 7,16 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 8,36 (br s, 2H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 645,2 [M+H]<sup>+</sup>.

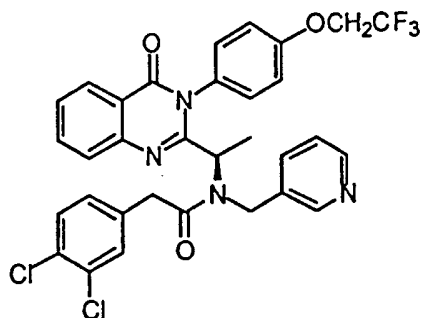
Syntéza zlúčeniny 3.49



4-(2,2,2-trifluóretoxy)anilín

Do zmesi 4-nitrofenolu (1,39 g, 10 mmol, 1,0 ekvivalent) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,8 g, 13 mmol, 1,3 ekvivalentu) v 10 ml suchého DMF sa pridala 1-jód-2,2,2-trifluóretán (2,31 g, 11 mmol, 1,1 ekvivalentu). Zmes sa zahrievala na olejovom kúpeli 24 hodín na  $100^\circ\text{C}$ . Pridala sa polovica z počiatkovej množstva  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a 1-jód-2,2,2-trifluóretánu. Zmes sa miešala ďalších 24 hodín pri  $100^\circ\text{C}$ . Uvedená operácia sa ešte raz zopakovala na tretí deň. Na konci tejto 72 hodinovej reakcie sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a naliala do 40 ml vody. Zmes sa dva razy extrahovala 20 ml dietyléteru. Spojené éterové extrakty sa raz premyli 40 ml roztoku soli, sušili nad bezvodým síranom sodným, filtrovali na odstránenie vysušovadla a odparili vo vákuu, čím sa získalo 1,6 g surového produktu vo forme žltej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,98 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H) ppm. Do roztoku surového 4-(2,2,2-trifluóretoxy)nitrobenzenu (1,6 g, 7,2 mmol, 1,0 ekvivalentu) v 40 ml dichlórmetánu sa pridalo 0,4 g 5%-ného paládia na aktívnom uhlí (0,19 mmol, 0,026 ekvivalentu). Zmes sa v atmosfére vodíka 48 hodín intenzívne miešala pri teplote miestnosti. Po spotrebovaní východiskových látok sa zmes filtrovala vrstvou celitu na odstránenie paládiového katalyzátora. Filtrát sa

odparil vo vákuu, čím sa získal surový produkt vo forme hnedej kvapaliny. Surový produkt sa čistil destiláciou pri zníženom tlaku a získalo sa 1,3 g čistého 4-(2,2,2-trifluóretoxy)anilínu vo forme bezfarebnej kvapaliny, ktorá ochladením na 0 °C tuhla. Teplota varu 81 až 83 °C pri 67 Pa (0,5 torr); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4,53 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 4,76 (br s, 2H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H) ppm.

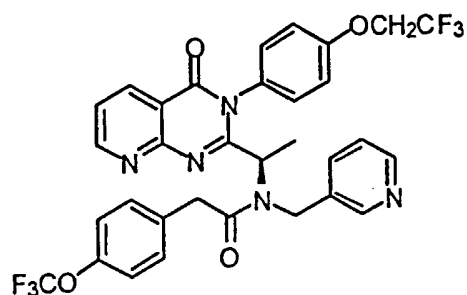


(3.49)

(*R*)-2-((*N*-3-Pikolylyl)-*N*-(3,4-dichlórfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-(2,2,2-trifluóretoxy)fenyl)-3*H*-chinazolín-4-ón, trifluóracetát (zlúčenina 3.49.CF<sub>3</sub>COOH)

Pri príprave trifluóracetátovej soli zlúčeniny 3.49 sa postupovalo spôsobom, uvedeným v Schéme IV s výnimkou, že miesto *p*-fenetidínu sa použil 4-(2,2,2-trifluóretoxy)anilín a miesto kyseliny 4-trifluórmetylfenylacetovej sa použila kyselina 3,4-dichlórfenylacetová. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, T = 120 °C): δ 1,42 (br s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,75 (m, 3H), 5,22 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (t, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,42 (br s, 2H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 641,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Syntéza zlúčeniny 3.50

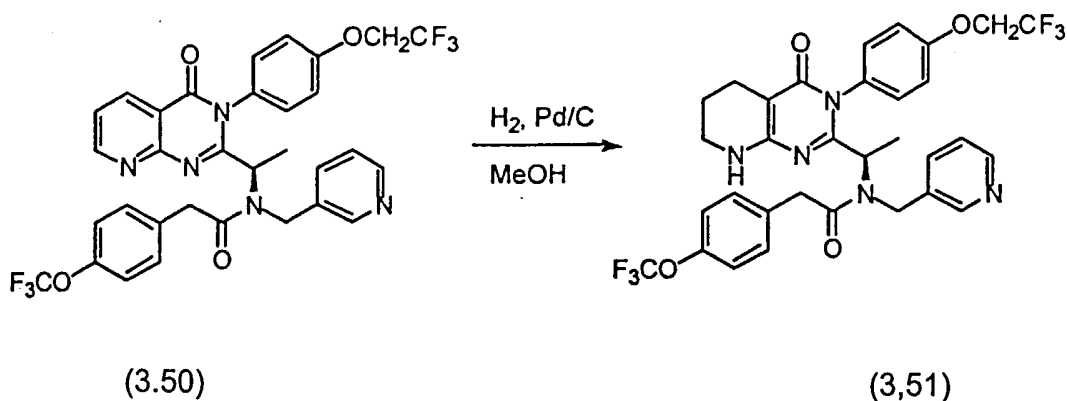


(3.50)

(*R*)-2-((*N*-3-Pikolylyl)-*N*-(4-trifluórmetyoxyfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-(2,2,2-trifluóretoxy)fenyl)-3*H*-8-azachinazolín-4-ón

Pri príprave zlúčeniny 3.50 sa postupovalo spôsobom, uvedeným v Schéme XIII s výnimkou, že miesto *p*-fenetidínu sa použil 4-(2,2,2-trifluóretoxy)anilín.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,42 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,77 (q,  $J = 8,7\text{ Hz}$ , 2H), 4,89 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,50 (m, 3H), 9,01 (m, 1H) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  658,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

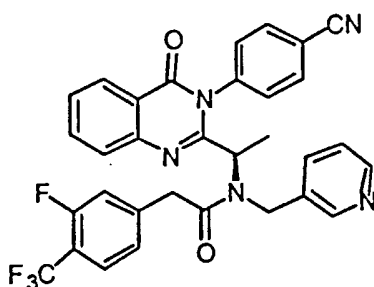
Syntéza zlúčeniny 3.51



(*R*)-2-((*N*-3-Pikolylyl)-*N*-(4-trifluórmetyoxyfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(4-(2,2,2-trifluóretoxy)fenyl)-3*H*-5,6,7,8-tetrahydro-8-azachinazolín-4-ón (zlúčenina 3.51)

Do roztoku zlúčeniny 3.50 (10 mg, 15  $\mu\text{mol}$ , 1,0 ekvivalent) v 1,0 ml MeOH sa pridalo 10%-né paládium na aktívnom uhlí (2 mg, 1,9  $\mu\text{mol}$ , 0,13 ekvivalentu). Do zmesi sa privádzal vodík z tlakovej fľaše. Zmes sa 16 hodín intenzívne miešala pri teplote miestnosti. Potom sa zmes zriedila 5 ml dichlórmétanu a katalyzátor sa odfiltroval. Filtrát sa odparil vo vákuu, čím sa získala surová zlúčenina 6, ktorá sa chromatograficky čistila na silikagéli, čím sa získalo 7,3 mg zlúčeniny 3.51 vo forme bielej tuhej látky.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  1,26 (d,  $J = 6,5\text{ Hz}$ , 3H), 1,79 (m, 2H), 2,34 (t,  $J = 6,1\text{ Hz}$ , 2H), 2,88 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 4,62 (m, 2H), 4,70 (q,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 2H), 5,07 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,16 (m, 6H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,41 (m, 2H) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  662,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

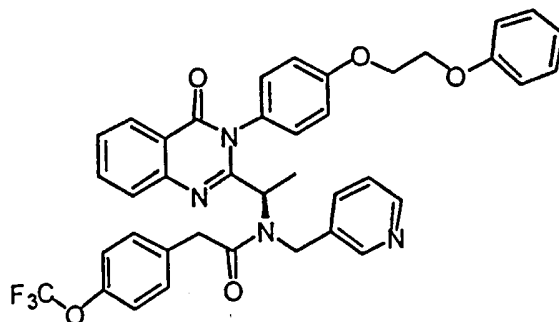
### Syntéza zlúčeniny 3.52



*N*-{1-[3-(4-Kyanofenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl}-2-(3-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-acetamid (zlúčenina 3.52)

Zlúčenina 3.52 sa získala vo forme bielej tuhej látky.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , T = 120 °C):  $\delta$  8,37-8,41 (m, 2H), 8,12 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,99 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,53-7,61 (m, 4H), 7,09-7,23 (m, 3H), 5,23 (m, 1H), 4,68-4,81 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 1H), 2,96-3,22 (m, 1H), 1,40 (m, 3H) ppm. MS (ESI $^+$ )  $m/z$  586,2 [M+H] $^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 3.53



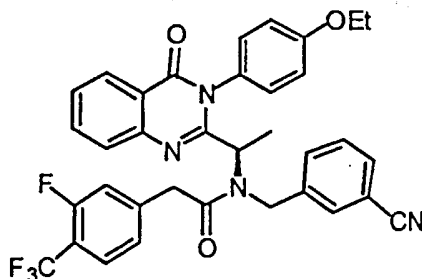
*N*-(1-[4-oxo-3-[4-(2-fenoxyetoxy)fenyl]-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(4-trifluórmetyloxyfenyl)acetamid (zlúčenina 3.53)

Zlúčenina 3.53 sa pripravila vo forme bielej tuhej látky.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  8,35 (m, 2H), 8,10 (d, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 7,86 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,70 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (m, 8H), 6,94-7,00 (m, 3H), 5,26 (m, 1H),



4,71 (m, 2H), 4,36-4,41 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,39 (m, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 695,2 [MH]<sup>+</sup>.

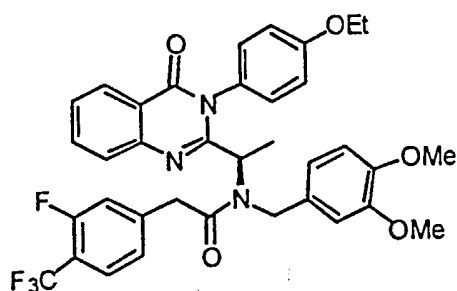
#### Syntéza zlučeny 3.54



*N*-(3-Kyanobenzyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(3-fluór-4-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.54)

Zlučeny 3.54 sa získala vo forme bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, T = 120 °C): δ 8,10 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,86 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz), 7,40-7,71 (m, 9H), 7,10 (m, 4H), 5,25 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,12 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,61 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,36 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 629,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Syntéza zlučeny 3.55

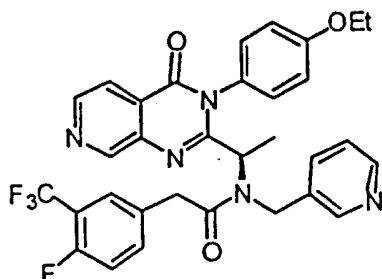


*N*-(3,4-Dimetoxybenzyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(3-fluór-4-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.55)

Zlučeny 3.54 sa získala vo forme bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, T = 120 °C): δ 8,10 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,86 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 5H), 6,76 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,28 (m, 1H),

4,61-4,63 (m, 2H), 4,10 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,70 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 664,2 [M+H]<sup>+</sup>.

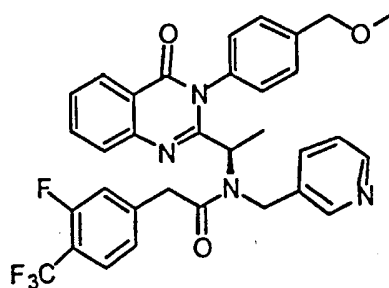
### Syntéza zlúčeniny 3.56



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]etyl}-  
2-(4-trifluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-pyridín-3-ylmetylacetamid (3.56)

Zlúčenina 3.56 sa pripravila vo forme bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 120 °C): δ 9,06 (s, 1H), 8,70 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 8,35-8,37 (m, 2H), 7,90 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 4H), 5,28 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,10 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,60 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 606,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 3.57

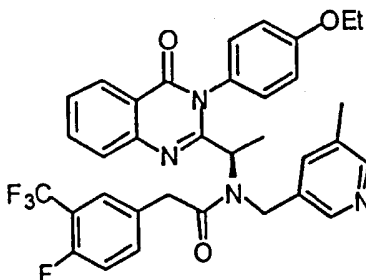


2-(3-Fluór-4-trifluórmetyl-fenyl)-*N*-{1-[3-(4-metoxymetylfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-acetamid (3.57)

Zlúčenina 3.57 sa získala vo forme bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, T = 120 °C): δ 8,36 (m, 2H), 8,10 (s, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 7,87 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 7,71 (m, 1H), 7,47-7,61 (m, 6H), 7,07-7,19 (m, 4H), 5,23 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,50 (s, 2H),

3,58 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 1,43 (m, 3H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 605,3 [M+H]<sup>+</sup>.

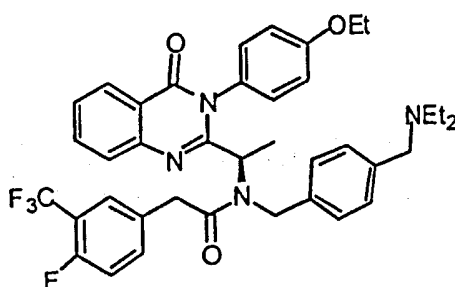
Syntéza zlúčeniny 3.58



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-(5-metylpyridín-3-ylmetyl)acetamid (3.58)

Zlúčenina 3.58 sa pripravila vo forme bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 120 °C): δ 8,20 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,38-7,40 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 3H), 5,27 (m, 1H), 4,68-4,71 (m, 2H), 4,09 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,52-3,58 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,44-1,47 (m, 3H), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz).. MS (ESI<sup>+</sup>) 619,2 [MH]<sup>+</sup>.

Syntéza zlúčeniny 3.59

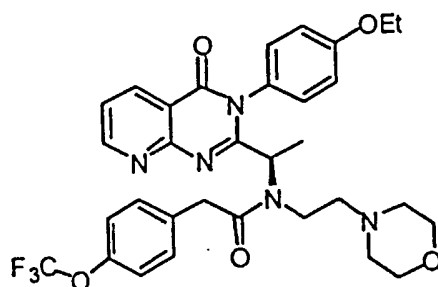


*N*-(4-Diethylaminometylbenzyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.59)

Zlúčenina 3.59 sa pripravila vo forme bielej tuhej látky. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 120 °C): δ 8,07 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,85 (t, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,70 (m, 1H), 7,54 (m,

1H), 7,27-7,38 (m, 4H), 7,04-7,09 (m, 7H), 5,28 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,09 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz), 3,49-3,58 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,46-2,51 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,35 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 0,96 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 688,5 [MH]<sup>+</sup>.

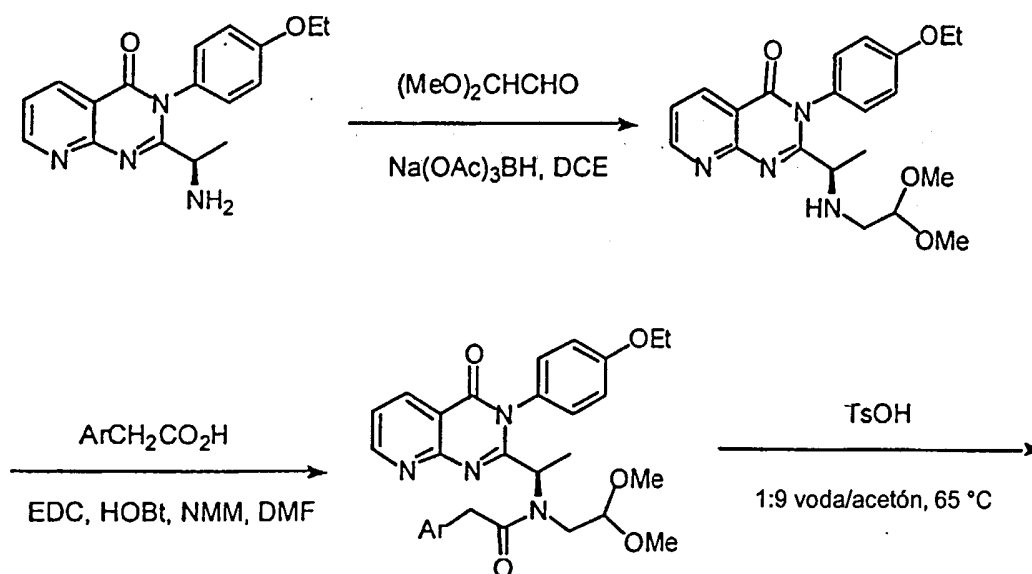
### Syntéza zlúčeniny 3.60

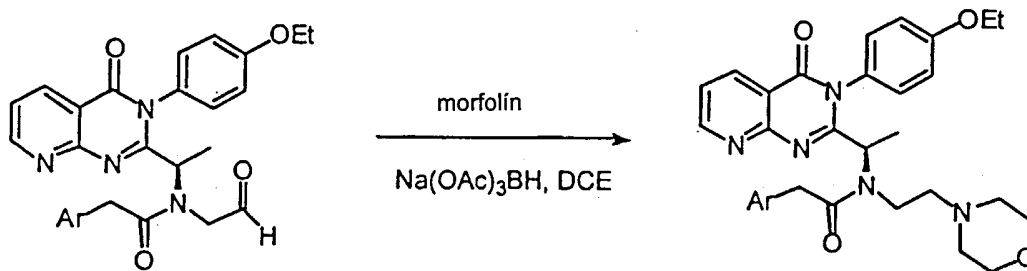


*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]etyl}-*N*-(2-morfolín-4-yl-etyl)-2-(4-trifluórmetoxyfenyl)acetamid (3.60)

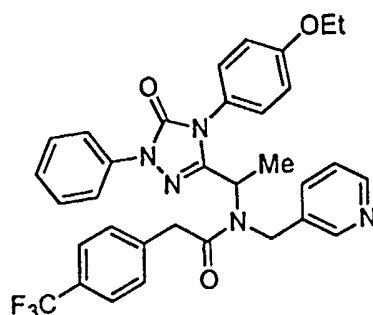
Zlúčenina 3.60 sa pripravila spôsobom, aký sa opisuje v ďalej uvedenej Schéme 11. Produkt bol biela tuhá látka. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 120 °C):  $\delta$  9,00 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 5H), 7,04-7,10 (m, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,11 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,40-3,50 (m, 7H), 2,90 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 6H), 1,46 (m, 3H), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 626,4 [MH]<sup>+</sup>.

### Schéma 11





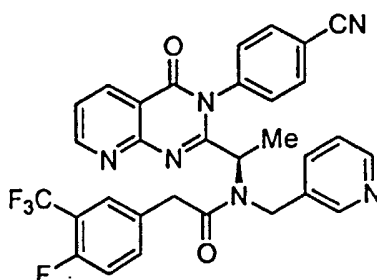
### Syntéza zlúčeniny 3.61



*N*-(1-[4-(4-Etoxy-fenyl)-5-oxo-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-yl]-etyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.61)

Zlúčenina 3.61 sa pripravila spôsobom, aký sa opisuje vo všeobecnej schéme syntéz na prípravu triazolinónov (Schéma IX). Produkt bol bezfarebná tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  8,57 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 2H), 7,91 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 2H), 7,58 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 2H), 7,41 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H), 7,35 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 2H), 7,27 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,24 (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H), 7,09 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 2H), 5,50 (s, 1H), 4,73 (d,  $J = 16,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,63 (d,  $J = 16,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,12 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 3,67 (d,  $J = 16,0\text{ Hz}$ , 1H), 3,31 (br s, 1H), 1,48 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H), 1,37 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H) ppm. MS (ESI $^+$ ) 602,2 [MH] $^+$ .

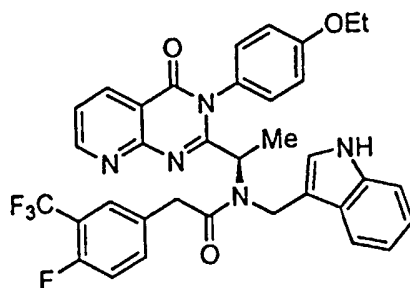
### Syntéza zlúčeniny 3.62



*(R)*-*N*-{1-[3-(4-Kyanofenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2.3-d]pyrimidín-2-yl]etyl}-  
2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-pyridín-3-ylmetyl-acetamid (3.62)

Zlúčenina 3.62 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol svetložltá tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ ) 9,02 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,57 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,50 (dd,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 8,02 (m, 2H), 7,94 (br s, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,60 (dd,  $J_1 = 4,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,42 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 7,30 (dd,  $J_1 = J_2 = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 5,23 (q,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,96 (d,  $J = 18,0\text{ Hz}$ , 1H), 4,86 (d,  $J = 18,0\text{ Hz}$ , 1H), 3,70 (d,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 1H), 3,39 (br s, 1H), 1,42 (d,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 3H) ppm. MS (ESI $^+$ ) 587,3 (MH $^+$ ).

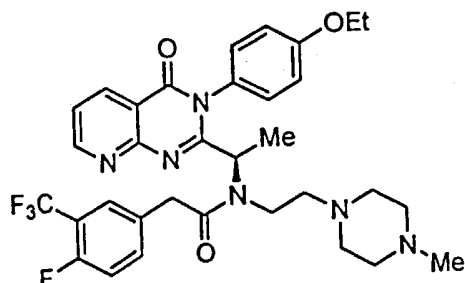
Syntéza zlúčeniny 3.63



*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidín-2-yl]etyl}-  
2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-(1*H*-indol-3-ylmetyl)acetamid (3.63)

Zlúčenina 3.63 sa pripravila spôsobom, aký sa uvádza v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol bezfarebná tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,01 (dd,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,44 (dd,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,55 (dd,  $J_1 = 4,8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,48 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,32 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,27 (d,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 6,93-7,12 (m, 5H), 6,87 (dd,  $J_1 = J_2 = 4,0\text{ Hz}$ , 1H), 5,25 (q,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,82 (d,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,71 (d,  $J = 16,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,09 (q,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 3,64 (d,  $J = 15,6\text{ Hz}$ , 1H), 2,98 (br m, 1H), 1,49 (d,  $J = 6,8$ , 3H), 1,35 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H) ppm. MS (ESI $^+$ ) 666,2 (MNa $^+$ ).

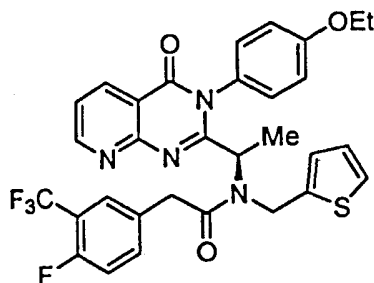
### Syntéza zlučieniny 3.64



(*R*)-*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)etyl]-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-[2-(4-metyl-piperazín-1-yl)etyl]acetamid (3.64)

Zlúčenina 3.64 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolínónov (Schéma XIII). Produkt bol žltá tuhá sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,02 (dd,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,52 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,59 (dd,  $J_1 = 4,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,38-7,52 (m, 3H), 7,32 (dd,  $J_1 = J_2 = 10,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,28 (d,  $J = 9,2\text{ Hz}$ , 1H), 6,90-7,04 (m, 2H), 5,14 (q,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,09 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 3,48-3,72 (br m, 3H), 3,02-3,17 (br m, 4H), 2,77-2,98 (br m, 5H), 2,67 (s, 3H), 1,51 (d,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 3H), 1,35 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H) ppm. MS (ESI $^+$ ). 641,3 (MH $^+$ ).

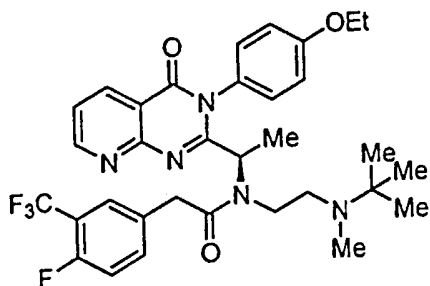
### Syntéza zlučieniny 3.65



(*R*)-*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)etyl]-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-tiofén-2-ylmetyl-acetamid (3.65)

Zlúčenina 3.65 sa pripravila spôsobom, aký sa uvádza v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol bezfarebná tuhá látka,  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO; T = 120 °C)  $\delta$  9,03 (d,  $J$  = 2,8, 1H), 8,50 (dd,  $J_1$  = 1,6 Hz,  $J_2$  = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J_1$  = 4,8 Hz,  $J_2$  = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 1H), 7,09 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,66-6,92 (m, 3H), 5,26 br s, 1H), 4,83 (br s, 2H), 4,08 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,52 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 611,2 (MH<sup>+</sup>), 633,2 (MNa<sup>+</sup>).

#### Syntéza zlúčeniny 3.66

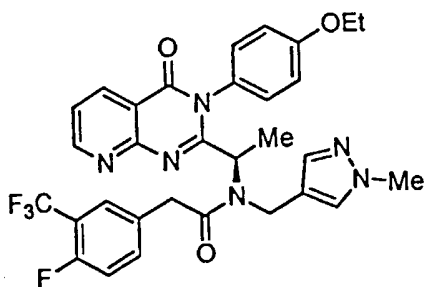


(*R*)-*N*-[2-(*tert*-Butylmethylamino)-etyl]-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetamid ( 3.66)

Zlúčenina 3.66 sa pripravila spôsobom, aký sa uvádza v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol žltá sklovitá látka,  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO; T = 120 °C)  $\delta$  9,00 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J_1$  = 4,4 Hz,  $J_2$  = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,37 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 9,2 Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,12 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,90-4,06 (m, 1H), 3,62-3,84 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 1H), 2,96-3,14 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,52 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,34 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) 628,4 (MH<sup>+</sup>).

#### Syntéza zlúčeniny 3.67

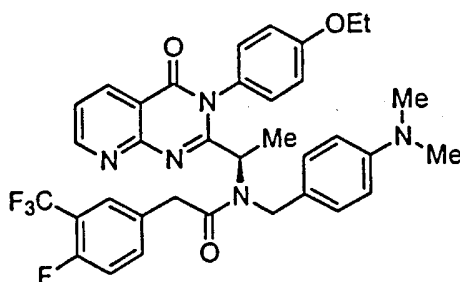




(*R*)-*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-ylmetyl)acetamid (3.67)

Zlúčenina 3.67 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol bezfarebná tuhá látka,  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,04 (dd,  $J_1 = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,50 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,58 (dd,  $J_1 = 4,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,40 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,30 (dd,  $J_1 = J_2 = 10,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 2H), 7,02 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,50 (d,  $J = 15,6\text{ Hz}$ , 1H), 4,43 (d,  $J = 15,6\text{ Hz}$ , 1H), 4,09 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 3,67 (s, 3H), 2,93 (br s, 2H), 1,49 (d,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 3H), 1,35 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H) ppm. MS (ESI $^+$ ) 609,3 (MH $^+$ ), 631,2 (MNa $^+$ ).

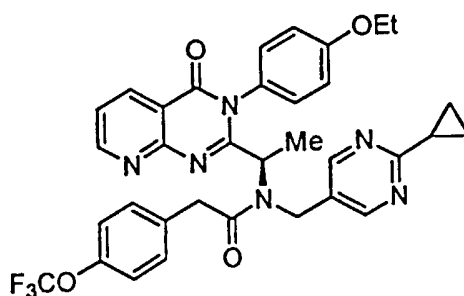
#### Syntéza zlúčeniny 3.68



(*R*)-*N*-(4-Dimethylaminometylbenzyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.68)

Zlúčenina 3.68 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol žltá sklovitá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,00 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,44 (dd,  $J_1 = 2,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,56 (dd,  $J_1 = 4,8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,28 (dd,  $J_1 = J_2 = 10,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,06 (dd,  $J_1 = J_2 = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 7,05 (d,  $J = 5,2\text{ Hz}$ , 2H), 6,95 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 2H), 6,52 (d,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 5,27 (q,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,65 (d,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,48 (d,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 1H), 4,10 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 3,58 (d,  $J = 15,2\text{ Hz}$ , 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,45 (d,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 3H), 1,35 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 670,3 ( $\text{MNa}^+$ ).

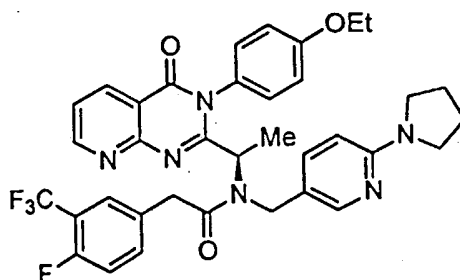
#### Syntéza zlúčeniny 3.69



(*R*)-*N*-(2-Cyklopropylpyrimidín-5-ylmetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.69)

Zlúčenina 3.69 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolinónov (Schéma XIII). Produkt bol bezfarebná tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,01 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,47 (dd,  $J_1 = 2,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 8,36 (s, 2H), 7,58 (dd,  $J_1 = 4,4\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,2 Hz, 1H), 7,08-7,22 (m, 7H), 5,26 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H), 4,68 (br s, 2H), 4,13 (q,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 2,89 (br s, 2H), 2,11 (tt,  $J_1 = J_2 = 4,4\text{ Hz}$ , 1H), 1,43 (d,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H), 1,36 (t,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 3H), 0,84-1,00 (m, 4H) ppm. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 645,3 ( $\text{MH}^+$ ).

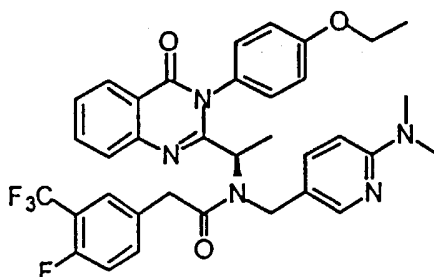
#### Syntéza zlúčeniny 3.70



(*R*)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-(6-pyrolidín-1-ylpyridín-3-ylmetyl)acetamid (3.70)

Zlúčenina 3.70 sa pripravila spôsobom, aký je uvedený v schéme syntéz na prípravu 8-azachinazolínov (Schéma XIII). Produkt bol bezfarebná tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J_1 = J_2 = 6,8$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J_1 = J_2 = 7,2$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,30 (dd,  $J_1 = J_2 = 10,4$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,21 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,23 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,09 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,54 (d,  $J = 15,2$  Hz, 1H), 3,30 (br s, 1H), 2,88 (br s, 4H), 1,91-1,94 (m, 4H), 1,44 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H) ppm. MS (ESI $^+$ ) 674,3 (MH $^+$ ).

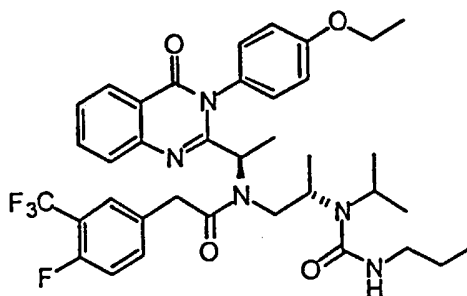
#### Syntéza zlúčeniny 3.71



(-)-(*R*)-*N*-(6-Dimethylamino-pyridín-3-ylmetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)acetamid (3.71)

Zlúčenina 3.71 sa pripravila spôsobom, aký sa opisuje na prípravu zlúčeniny 3.16a s pyridylovým vedľajším reťazcom, pripraveným z 2,5-dibrómpyridínu. Produkt bol biela tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO; T = 120 °C)  $\delta$  8,10 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,86 (m, 2H), 7,73 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,56 (dd, 1H,  $J_1$  =  $J_2$  = 8,0 Hz), 7,38 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 7,31 (d, 1H,  $J$  = 10,4 Hz), 7,25 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,41 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 5,23 (br s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,12 (q, 1H,  $J$  = 8,0 Hz) 4,09 (q, 2H,  $J$  = 7,5 Hz), 3,54 (d, 1H,  $J$  = 13,2 Hz), 2,95 (s, 6H), 1,44 (d, 3H,  $J$  = 6,4 Hz), 1,36 (t, 3H,  $J$  = 8,0 Hz), 1,28 (s, 1H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>): očakávané 648,26 (MH<sup>+</sup>), stanovené 648,3.

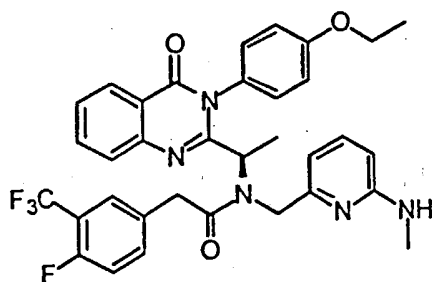
### Syntéza zlúčeniny 3.72



(-)-*N*-{(1*R*)-1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-[(2*S*)-2-(1-izopropyl-3-propylureido)propyl]acetamid (3.72)

Produkt bol bezfarebná tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO; T = 120 °C)  $\delta$  8,13 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,85 (dd, 1H,  $J_1$  =  $J_2$  = 7,6 Hz), 7,67 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,55 (dd, 1H,  $J_1$  =  $J_2$  = 7,6 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 1H,  $J$  = 12,4 Hz), 7,30 (dd, 1H,  $J_1$  =  $J_2$  = 9,6 Hz), 7,23 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,05 (m, 2H), 5,66 (br s, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,08 (q, 2H,  $J$  = 6,6 Hz), 3,77 (hept, 1H,  $J$  = 6,6 Hz), 3,66 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 1,49 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 1,43 (tq, 2H,  $J$  = 7,2 Hz), 1,35 (t, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 1,21 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz), 1,17 (s, 1H), 1,09 (d, 3H,  $J$  = 6,8 Hz), 0,99 (d, 3H,  $J$  = 5,2 Hz), 0,83 (t, 3H,  $J$  = 7,4 Hz) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>): očakávané 698,34 (MH<sup>+</sup>), stanovené 698,3.

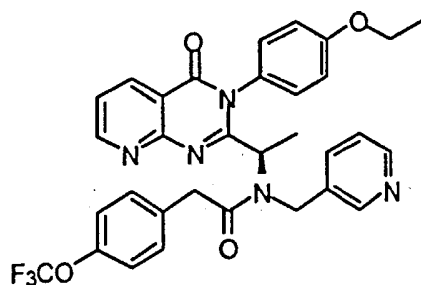
### Syntéza zlúčeniny 3.73



(-)-(1*R*)-*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-2-(4-fluór-3-trifluórmetylfenyl)-*N*-(6-metylaminopyridín-2-ylmetyl)acetamid (3.73)

Zlúčenina 3.73 sa pripravila zvyčajným spôsobom s pyridínovým fragmentom z 2,6-dibrómpyridínu. Produkt bol bezfarebná tuhá látka.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8,09 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,83 (d, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,8$  Hz), 7,68 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,53 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,6$  Hz), 7,40 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz), 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,6$  Hz), 7,03 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,24 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 5,91 (br s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,56 (q, 2H,  $J = 16,4$  Hz), 4,08 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 3,80 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,35 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz) ppm. MS (ESI $^+$ ): očakávané 634,25 (MH $^+$ ), stanovené 634,2.

#### Syntéza zlúčeniny 3.74



(+)-(S)-*N*-{1-[3-(4-Etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidín-2-yl]etyl}-*N*-pyridín-3-ylmetyl-2-(4-trifluórmetoxyfenyl)acetamid (3.74)

Zlúčenina 3.74 sa pripravila spôsobom znázorneným v Schéme XIII; vychádzalo sa z L-alanínového derivátu, lepšie ako z D-Ala. Produkt bol biela tuhá

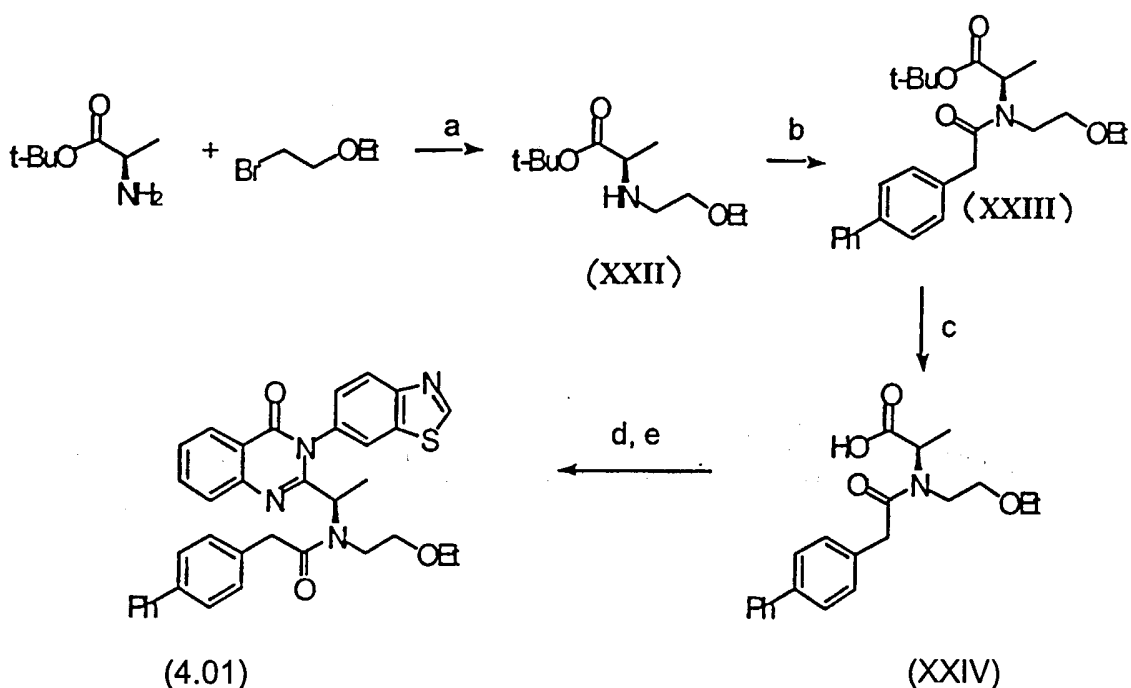
látka.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO;  $T = 120\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,02 (d, 1H,  $J = 3,6\text{ Hz}$ ), 8,46 (dd, 1H,  $J_1 = 7,8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1,8\text{ Hz}$ ), 8,35 (s, 2H), 7,57 (dd, 1H,  $J_1 = 8,0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,4\text{ Hz}$ ), 7,53 (d, 1H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 7,43 (d, 1H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 3,46 (br m, 8H), 5,29 (d, 1H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ), 4,76 (s, 2H), 4,13 (q, 2H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 3,46 (br s, 1H), 2,91 (s, 4H), 1,42 (d, 3H,  $J = 6,8\text{ Hz}$ ), 1,36 (t, 3H,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ) ppm. MS (ESI $^+$ ): očekávané 604,22 (MH $^+$ ), stanovené 604,3.

#### Príklad 4

#### Syntéza zlúčeniny 4.01

Ďalším príkladom 3*H*-chinazolín-4-ónovej syntézy produktov v racemickej forme je syntéza zlúčeniny 4.01 v 4 reakčných krokoch z komerčne dostupných východiskových látok. Schéma 12 znázorňuje spôsob syntézy a podrobnosti sa uvádzajú ďalej.

#### Schéma 12



(a) KI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; (b) kyselina 4-fenylfenyloctová, EDC, HOBT, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) CF<sub>3</sub>COOH, Et<sub>3</sub>SiH; (d) kyselina antranilová, P(OPh)<sub>3</sub>, pyridín; (e) 6-aminobenzo-tiazol.

(*R*)-*tert*-Butyl ester kyseliny 2-(*N*-2-etoxyetyl)aminopropiónovej (zlúčenina XXII)

Do roztoku hydrochloridu *tert*-butylesteru D-alanínu (3,15 g, 17,3 mmol, 1,0 ekvivalent) a 2-brómetyletyléteru (2,79 g, 18,2 mmol, 1,05 ekvivalentu) v 14 ml DMF sa pridala KI (1,44 g, 8,7 mmol, 0,50 ekvivalentu) a následne K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,40 g, 17,3 mmol, 1,0 ekvivalent). Reakčná zmes sa 16 hodín miešala pri 55 °C a potom sa naliala do zmesi 70 ml vody a 10 ml 10%-ného roztoku uhličitanu sodného. Výsledná zmes sa tri razy extrahovala po 50 ml EtOAc. Organická vrstva sa premyla 50 ml roztoku soli, sušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka, ktorá sa čistila s použitím krátkej silikagélovej kolóny a EtOAc ako elučným činidlom. Eluát sa skoncentroval vo vákuu, čím sa získalo 3,13 g surovej zlúčeniny XXII vo forme hnedej olejovitej látky, ktorá sa bez čistenia použila v nasledujúcom reakčnom kroku. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,95 (br, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 4H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 218,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(*R*)-*tert*-Butylester kyseliny 2-(*N*-2-etoxyetyl)-(N-4-fenylfenylacetyl)aminopropiónovej (zlúčenina XXIII)

Do roztoku surovej zlúčeniny XXII (5,0 g, 23 mmol, 1,0 ekvivalent) a kyseliny 4-fenylfenyloctovej (4,88 g, 23 mmol, 1,0 ekvivalent) v 40 ml dichlórmetánu sa pri teplote miestnosti pridala EDC (5,51 g, 29 mmol, 1,25 ekvivalentu), HOBT (3,89 g, 29 mmol, 1,25 ekvivalentu) a *N*-metylmorfolín (2,79 g, 28 mmol, 1,2 ekvivalentu). Zmes sa 4 hodiny miešala pri teplote miestnosti. Potom sa naliala do 30 ml 5%-ného vodného roztoku kyseliny fosforečnej a dva razy extrahovala 20 ml EtOAc. Spojené EtOAc extrakty sa premyli dva razy 10%-ným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a raz roztokom soli (30 ml). Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu, čím sa získala hnedá olejovitá látka, ktorá sa chromatograficky čistila na silikagéli, čím sa získalo 5,05 g zlúčeniny XXIII vo forme svetložltej olejovitej látky. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,95 (br, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 4H) ppm. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 218,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Kyselina (*R*)-2-(*N*-2-Etoxyetyl)-(*N*-4-fenylfenylacetyl)aminopropiónová (zlúčenina XXIV)

Do roztoku zlúčeniny XXIII (5,05 g, 12,3 mmol, 1,0 ekvivalent) v 25 ml dichlórmetánu sa pri teplote miestnosti pridal trietylsilán (3,57 g, 30,7 mmol, 2,5 ekvivalentu) a kyselina trifluóroctová (18 g, 160 mmol, 13 ekvivalentov). Zmes sa 8 hodín miešala pri teplote miestnosti a potom sa vo vákuu odparila, čím sa získal hnedý zvyšok, ktorý sa rozpustil v 60 ml EtOAc a premyl 50 ml 0,5M vodného roztoku  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a následne 40 ml roztoku soli. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získala sa hnedá olejovitá látka, ktorá sa chromatograficky čistila na silikagéli. Získalo sa 3,69 g zlúčeniny XXIV vo forme bezfarebnej olejovitej látky, ktorá pri teplote miestnosti časom tuhne na krémovo sfarbenú tuhú látku. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 4:1 v DMSO); pre prevládajúci (major) rotamér,  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,34 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 3,40-3,60 (m, 6H), 3,78 (s, 2H), 4,16 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H) ppm. Pre vedľajší (minor) rotamér  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,77 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H) ppm. MS(ESI $^-$ )  $m/z$  354.2 [M-H] $^-$ .

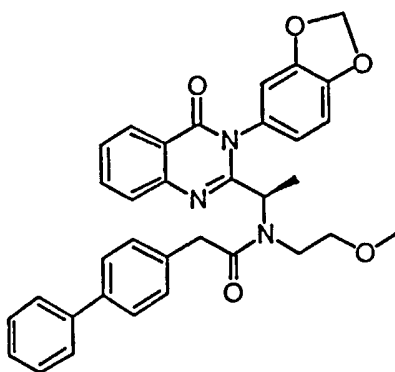
2-((*N*-2-Etoxyetyl)-(*N*-4-fenylfenylacetyl)-1-aminoetyl)-3-(6-benzotiazolyl)-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 4.01)

Do roztoku kyseliny antranilovej (69 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekvivalent) a zlúčeniny XXIV (178 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekvivalent) v 1,0 ml bezvodého pyridínu sa pri teplote miestnosti pridal 127  $\mu\text{l}$  trifenyfosfitu (155 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekvivalent). Výsledný žltý roztok sa 2 hodiny miešal pri teplote varu pod spätným chladičom. Pipetou sa potom pridal 6-aminobenzotiazol (75 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekvivalent). Reakčná zmes sa potom miešala ďalšie 3 hodiny pri 100 °C. Potom sa ochladila na teplotu miestnosti a vo vákuu odparila, čím sa získal hnedý zvyšok. Zvyšok sa rozpustil v 20 ml éteru. Zmes sa postupne premyla dva razy 5 ml 5%-ným vodným roztokom kyseliny fosforečnej, dva razy 5 ml 1M roztokom NaOH, raz 5 ml fosforečnanovým tlmiacim roztokom pH 7 (0,5M roztok  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a 0,5M roztok  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) a raz 10 ml roztoku soli. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým



síranom sodným a odparila vo vákuu. Získal sa hnedý zvyšok, ktorý sa čistil preparačnou TLC a výtlačok bol 19 mg zlúčeniny 4.01 vo forme svetložltej tuhej látky. Pri teplote miestnosti je táto zlúčenina vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov a diasteromérov (v molovom pomere približne 0,33:0,30:1 v DMSO);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$  T = 25 °C)  $\delta$  4,92 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 5,05 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 1H) a 5,27 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 1H) ppm. MS(ESI $^+$ )  $m/z$  589,3 [M+H] $^+$ .

#### Syntéza zlúčeniny 4.03



*N*-[1-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)etyl]-2-biophenyl-4-yl-*N*-(2-metoxyetyl)acetamid (4.03)

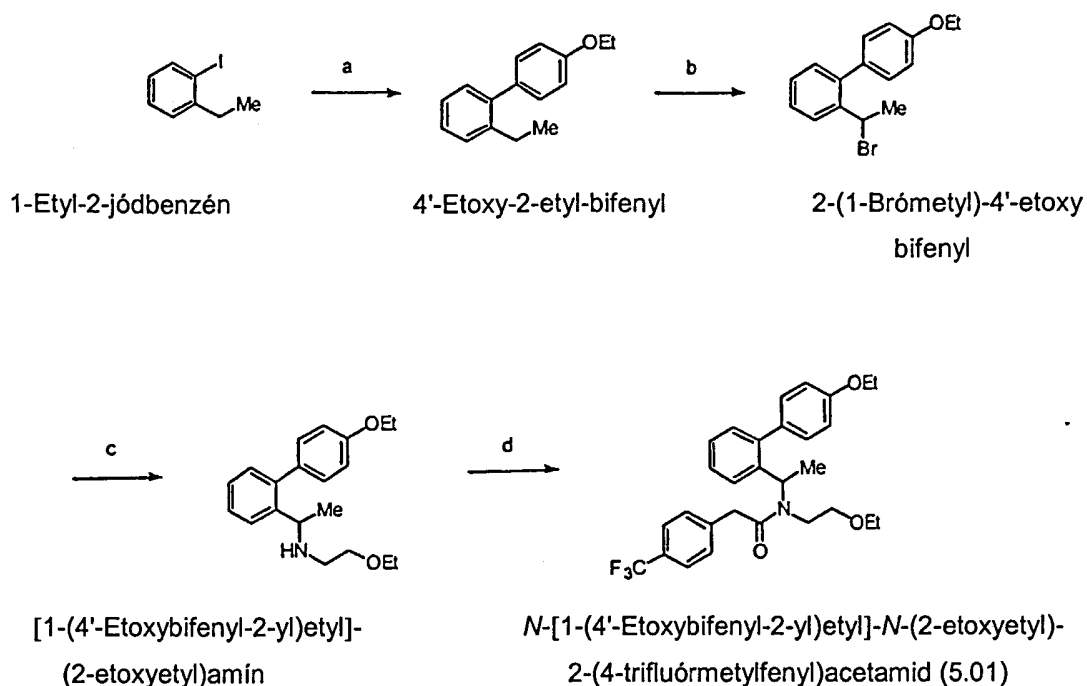
Zlúčenina 4.03 sa pripravila syntézou zo zlúčeniny 4.01. Produkt bol vo forme žltej tuhej látky. Zmes *cis/trans* amidových rotamérov (v molovom pomere približne 1,5:1, stanovenom  $^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) 1,20 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz), 1,26 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz). MS (ESI $^+$ ) 577,3 (MH $^+$ ).

#### Príklad 5

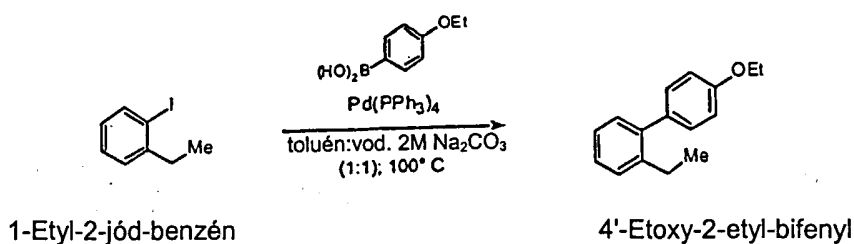
##### Syntéza zlúčeniny 5.01

Syntéza bifenylovej zlúčeniny 5.01 sa uskutočnila v sekvencii štyroch reakčných krokov, počínajúc Suzukiho reakciou viazania 1-etyl-2-jód-benzénu a kyseliny etoxyfenylborónovej za vzniku bifenylovej jednotky. Ďalšími reakciami sa vkladajú aminoalkylové a acetylové skupiny.

Schéma 13



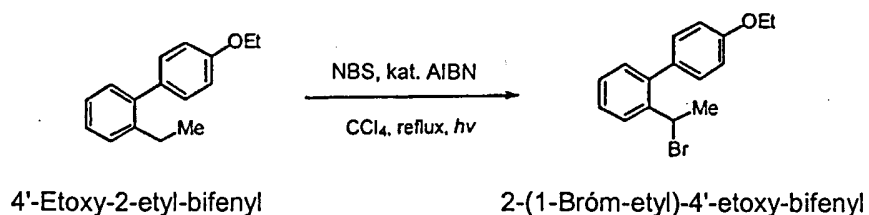
(a) 4-Etoxyfenylborónová kyselina, katalyzátor Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, toluén, 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq., 100 °C; (b) NBS, katalyzátor AIBN, *hν*, CCl<sub>4</sub>, reflux; (c) 2-etoxy-1-aminoetán, etanol, reflux; (d) kyselina 4'-(trifluórmetyl)fenyloctová, EDC, katalyzátor HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, teplota miestnosti.



#### 4'-Etoxy-2-etyl-bifenyľ

Dvojfázová zmes zbavená plynov (3 x cyklom zmrazovania a topenia), zložená z 1,00 ml 1-etyl-2-jód-benzénu (6,97 mmol, 1,00 ekvivalent), 3,47 g kyseliny 4-etoxyfenylborónovej (20,9 mmol, 3,00 ekvivalenty) a 402 mg tetrakis(trifenyľfosfín)-paládia (0,349 mmol, 0,0501 ekvivalentu) v 8 ml toluénu a 8 ml vodného 2M roztoku uhličitanu sodného sa zahrievala na 100 °C (teplota vonkajšieho olejového

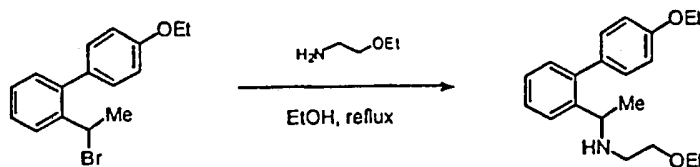
kúpeľa). Po 16 hodinách sa zmes ochladila na teplotu miestnosti a organická fáza sa oddelila. Vodná vrstva sa extrahovala 50%-ným roztokom etylacetátu v hexáne (2 x 25 ml) a spojené organické vrstvy sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (3,5 cm o.d. x 20 cm h) s použitím 5%-ného roztoku etylacetátu v hexáne. Podiely, ktoré obsahovali produkt ( $R_f = 0,68$ , 10%-ný roztok etylacetátu v hexáne) sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 1,54 g produktu, vrátane nečistôt, vo forme bezfarebnej olejovitej látky. Prítomné nečistoty v množstve asi 20 % boli identifikované ako sprievodný produkt 4,4'-dietoxybifenyl a kvantifikované vzájomným pomerom integrovaných rezonančných signálov  $^1\text{H}$  NMR; v ďalšom sa použil uvedený produkt vrátane uvedených nečistôt.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (t, 3H,  $J = 7,6$  Hz), 1,49 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,65 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 4,12 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 6,98 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,27 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,31-7,34 (m, 2H) ppm.



#### 2-(1-Bróm-etyl)-4'-etoxy-bifenyl z 4'-etoxy-2-etyl-bifenylu

Zmes 673 mg 4'-etoxy-2-etyl-bifenylu (2,98 mmol, 1,00 ekvivalent), 556 mg *N*-brómsukcínimidu (3,13 mmol, 1,05 ekvivalentu) a 49 mg 2,2'-azobisisobutyronitrilu (0,30 mmol, 0,10 ekvivalentu), rozpustená v 15 ml chloridu uhličitého sa 1,5 hodiny zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom a ožarovala sa vysoko-intenzívnym svetlom. Reakčná zmes sa potom ochladila na 0 °C a vylúčená zrazenina sa odstránila filtráciou. Po skoncentrovaní filtrátu sa zvyšok rozotieral s chladným hexánom (3 x 50 ml), čím sa získalo 890 mg produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky. Sprievodná nečistota 4,4'-dietoxybifenylu bola zastúpená približne 20 % (určené z pomeru integrovaných rezonančných  $^1\text{H}$  NMR signálov) a preniesla sa s produktom do ďalšieho reakčného kroku.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,99 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 4,12 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 5,33 (q,

1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,00 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,21 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,6$  Hz), 7,77 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz).

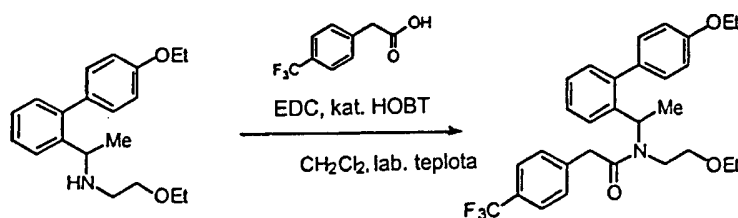


2-(1-Brómetyl)-4'-etoxybifenyl

[1-(4'-Etoxybifenyl-2-yl)etyl]-(2-etoxyetyl)amín

[1-(4'-Etoxybifenyl-2-yl)etyl]-(2-etoxyetyl)amín z 2-(1-brómetyl)-4'-etoxybifenylu .

Zmes 135 mg 2-(1-bróm-etyl)-4'-etoxy-bifenylu (0,442 mmol, 1,00 ekvivalent) a 115  $\mu$ l 2-etoxy-1-aminoetánu (1,10 mmol, 2,50 ekvivalentu, rozpustená v 3,0 ml etanolu sa 20 hodín zahrievala na teplotu varu pod spätným chladičom a potom sa skoncentrovala odparením rozpúšťadla vo vákuu. Skoncentrovaný produkt sa adsorboval priamo na stĺpec silikagélu (3,5 cm o.d. x 12 cm h) s použitím 3%-ného roztoku metanolu v chloroforme ako elučným činidlom. Podiely, ktoré obsahovali produkt ( $R_f = 0,30$  v 10%-nom metanole v chloroforme) sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 13,5 mg čisteného produktu vo forme žltej olejovitej látky.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,34 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,47 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 2,55 (t, 2H,  $J = 5,6$  Hz), 3,37-3,50 (m, 2H), 4,01 (q, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 4,10 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz), 6,94 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,6$  Hz), 7,39 (dd, 1H,  $J_1 = J_2 = 7,6$  Hz), 7,63 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz) ppm. MS (ESI) $^+$  314,1 [MH] $^+$ .



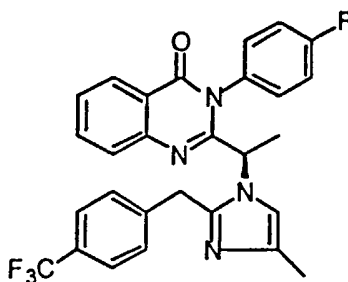
[1-(4'-Etoxybifenyl-2-yl)etyl]-(2-etoxyetyl)amín

N-[1-(4'-Etoxy-bifenyl-2-yl)-etyl]-N-(2-etoxy-etyl)-2-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (5.01)

Zmes 13,5 mg [1-(4'-Etoxybifenyl-2-yl)etyl]-(2-etoxyetyl)amínu (43,1  $\mu\text{mol}$ , 1,00 ekvivalent), 10,5 mg kyseliny 4'-(trifluórmetyl)fenyloctovej (51,7  $\mu\text{mol}$ , 1,20 ekvivalentu), 9,9 mg EDC (51,7  $\mu\text{mol}$ , 1,20 ekvivalentu) a 1,0 mg HOBT (7,4  $\mu\text{mol}$ , 0,18 ekvivalentu) sa rozpustila v 2,0 ml dichlórmetánu a miešala sa 2 hodiny pri teplote miestnosti. Do reakčnej zmesi sa potom pridalo 5 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa zriedila vodou na objem 15 ml a extrahovala dichlórmetánom (2 x 20 ml). Spojené organické podiely sa sušili nad bezvodým síranom horečnatým, filtrovali a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka. Tento surový produkt sa adsorboval na stĺpci silikagélu (3,5 cm o.d. x 10 cm h) s použitím gradientu 17%-ného až 25%-ného etylacetátu v hexáne. Podiely, ktoré obsahovali vyžadovaný produkt sa spojili a skoncentrovali vo vákuu, čím sa získalo 12,8 mg čisteného produktu vo forme bezfarebnej olejovitej látky.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO; T = 140 °C)  $\delta$  1,04 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 3,00-3,06 (m, 1H), 3,17-3,36 (m, 6H), 3,49 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 4,07 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 5,43 (q, 1H, J = 7,2 Hz), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,34 (ddd, 1H,  $J_1$  = 1,2 Hz,  $J_2$  = 7,6 Hz,  $J_3$  = 8,4 Hz), 7,39 (ddd, 1H,  $J_1$  = 2,0 Hz,  $J_2$  = 7,6 Hz,  $J_3$  = 9,2 Hz), 7,53-7,59 (m, 3H) ppm. Pri teplote miestnosti uvedená zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere približne 2:1, určenom integráciou charakteristických  $^1\text{H}$  NMR signálov ( $\text{CDCl}_3$ ; T = 25 °C)  $\delta_{\text{major}}$  5,19 (q, 2,1H, J = 7,2 Hz) a  $\delta_{\text{minor}}$  5,89 (q, 1,0 H, J = 7,6 Hz) ppm. MS (ESI) $^+$  500,1 [MH] $^+$ .

#### Príklad 6

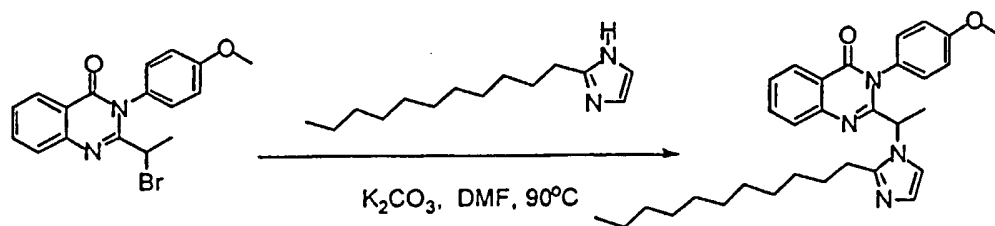
#### Syntéza zlúčeniny 6.01



(6.01)

Zmes zlúčeniny 3.22 (13 mg) a octanu amónneho (500 mg) v kyseline octovej (2 ml) sa pri 80 °C miešala 2 hodiny a potom pri 100 °C ešte 10 hodín. Kyselina octová sa odparila a zvyšok sa rozpustil v EtOAc. Roztok sa premyl roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom soli a potom sa skoncentroval. Zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (70%EtOAc v hexáne), čím sa získalo 10 mg zlúčeniny 6.01. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,90 (q, 1H), 3,76 (d, 1H), 2,62(d, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,27 (d, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 507,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 6.02



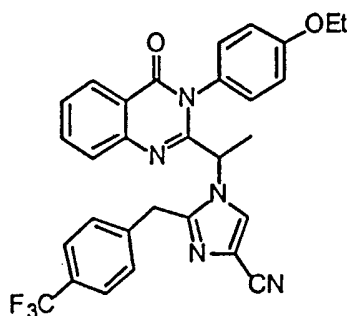
2-(1-Brómetyl)-3-(4-hydroxyfenyl)-  
3*H*-chinazolín-4-ón

3-(4-Metoxi-fenyl)-2-[1-(2-undecyl-imidazol-  
1-yl)etyl]-3*H*-chinazolín-4-ón (zlúčenina 6.02)

Do zmesi bromidu (0,557 mmol, 0,20 g) a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,89 mmol, 0,123 g) v 3 ml DMF sa pridal 2-undecyl-1-*H*-imidazol (0,557 mmol, 0,124 g). Reakčná zmes sa 10 hodín zahrievala na 90 °C. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok rozpustil v dichlórmetáne, organická vrstva sa premyla vodou, roztokom soli, sušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovaním vo vákuu sa získala lepivá olejovitá látka, ktorá sa chromatograficky čistila, čím sa získala žltá tuhá látka (0,16 g). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0,89 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,25 (m, 16H), 1,60 (br m, 3H), 1,73 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,09 (q, 1H, *J* = 6,7 Hz), 6,35 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,28 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 1,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,9 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 501,2 (MH<sup>+</sup>).

Analýza: C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> vypočítané 74,22 % C, 8,05 % H, 11,19 % N;  
stanovené 74,22 % C, 8,14 % H, 11,03 % N.

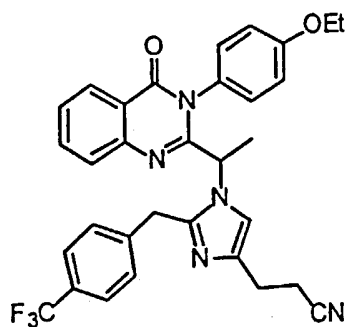
Príprava zlúčeniny 6.03



(6.03)

Syntéza zlúčeniny 6.03 je znázornená v Schéme XVI. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,64 (m, 1H), 5,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,83 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,95 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 1,49 (t, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 544,2 [MH]<sup>+</sup>.

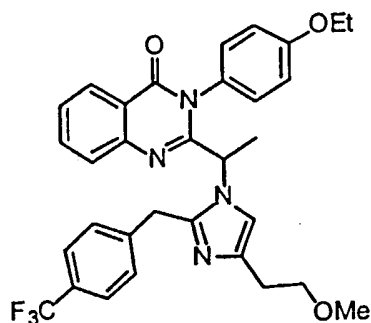
Príprava zlúčeniny 6.04



(6.04)

Syntéza zlúčeniny 6.04 je znázornená v Schéme XVI. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,01 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,71 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,76 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 1,47 (t, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 572,3 [MH]<sup>+</sup>.

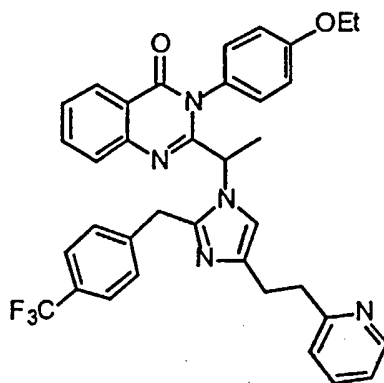
### Príprava zlúčeniny 6.05



(6.05)

Syntéza zlúčeniny 6.05 je znázornená v Schéme XVI. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,01 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 577,1 [MH]<sup>+</sup>.

### Príprava zlúčeniny 6.06

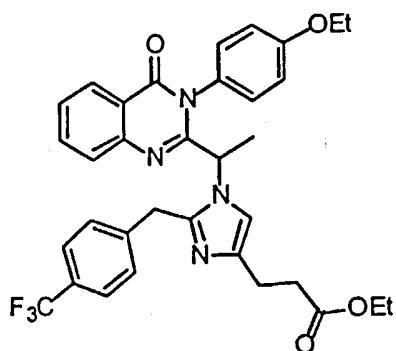


(6.06)

Syntéza zlúčeniny 6.06 je znázornená v Schéme XVI. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,92 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,74 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 624,2 [MH]<sup>+</sup>.



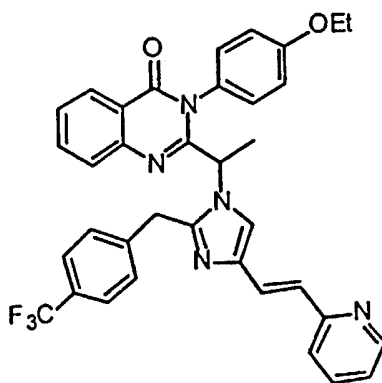
Príprava zlúčeniny 6.07



(6.07)

Syntéza zlúčeniny 6.07 je znázornená v Schéme XVI.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,00 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,11 (q, 2H), 4,04 (q, 2H), 3,80 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 1,47 (t, 3H), 1,23 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,14 (t, 3H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 619,1  $[\text{MH}]^+$ .

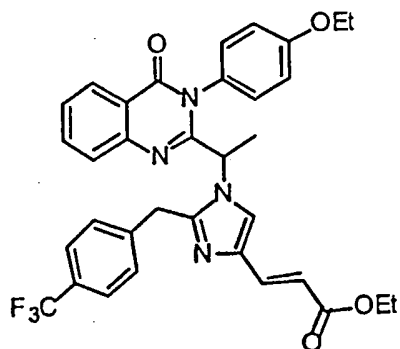
Príprava zlúčeniny 6.08



(6.08)

Syntéza zlúčeniny 6.08 je znázornená v Schéme XVI.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (m, 1H), 8,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,26 (m, 5H), 7,07 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,03 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,89 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 2,81 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,27 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 622,1  $[\text{MH}]^+$ .

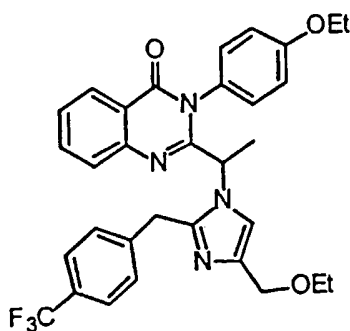
### Príprava zlúčeniny 6.09



(6.09)

Syntéza zlúčeniny 6.09 je znázornená v Schéme XVI.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,50 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,04 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,21 (q, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,83 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 2,80 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,28 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 617,2  $[\text{MH}]^+$ .

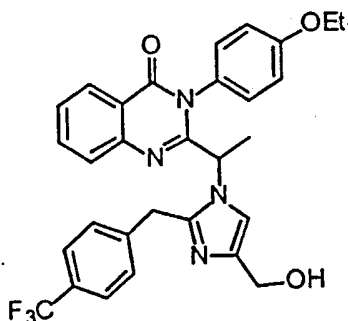
### Príprava zlúčeniny 6.10



(6.10)

Syntéza zlúčeniny 6.10 je znázornená v Schéme XVI.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 5,04 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,11 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,70 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,24 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 577,5  $[\text{MH}]^+$ .

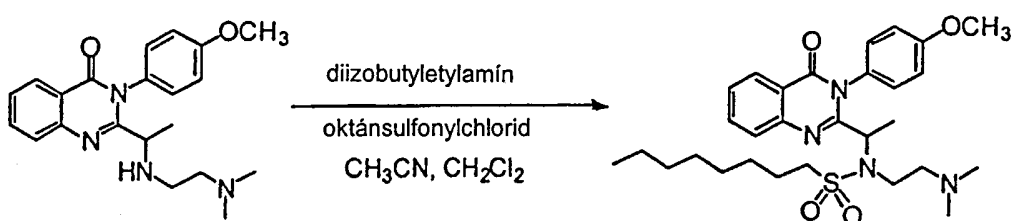
### Príprava zlúčeniny 6.11



(6.11)

Syntéza zlúčeniny 6.11 je znázornená v Schéme XVI.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,03 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,75 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 2,73 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 1,47 (t, 3H), 1,27 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 549,5  $[\text{MH}]^+$ .

### Príklad 7



2-[1-(2-Dimethylaminoethylamino)etyl]-3-(4-metoxifyfenyl)-3H-chinazolín-4-ón

Kyselina oktán-1-sulfónová, (2-dimethylaminoetyl)-{1-[3-(4-metoxifyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2 yl]etyl}amid (zlúčenina 7.01)

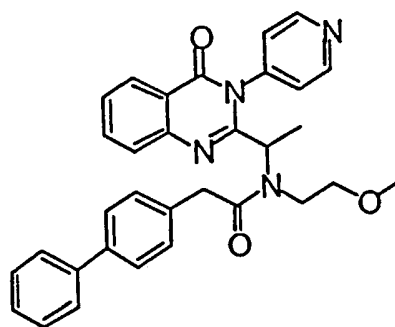
### Zlúčenina 7.01

Do roztoku amínu (1 mmol, 0,37 g) a diizopropyletylamínu (1,2 mmol, 0,16 g) v acetonitrile (3 ml) a metylénchloride (3 ml) sa pridal oktánsulfonylchlorid (1,2 mmol,

0,26 g). Reakčná zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti. Potom sa pridal uhličitan sodný (15%-ný vodný roztok) a vodná vrstva sa extrahovala metylénchloridom. Organická vrstva sa premyla vodou, roztokom soli, sušila nad bezvodým síranom sodným a skoncentrovala vo vákuu, čím sa získala žltá olejovitá látka, ktorá sa chromatograficky čistila na stĺpci silikagélu (elučné činidlo:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10/1,5$ ) a získalo sa 0,22 g svetložltej sklovitej olejovitej látky.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,86 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,17-1,25 (m, 10H), 1,46 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,70 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,45 (m, 2H), 2,73-2,90 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,88 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 7,04-7,14 (m, 3H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,49 (dt, 1H,  $J_1 = 1,3$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz), 7,68 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,77 (dd, 1H,  $J_1 = 2,1$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz), 8,27 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 544,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza:  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , vypočítané 64,18 % C, 7,80 % H, 10,32 % N, 5,91 % S;  
stanovené 64,36 % C, 7,81 % H, 10,08 % N, 5,78 % S.

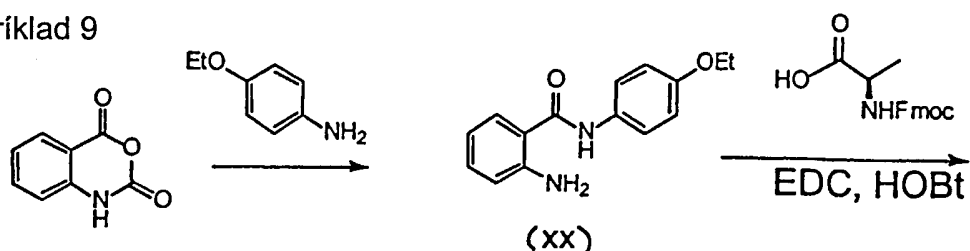
#### Príklad 8

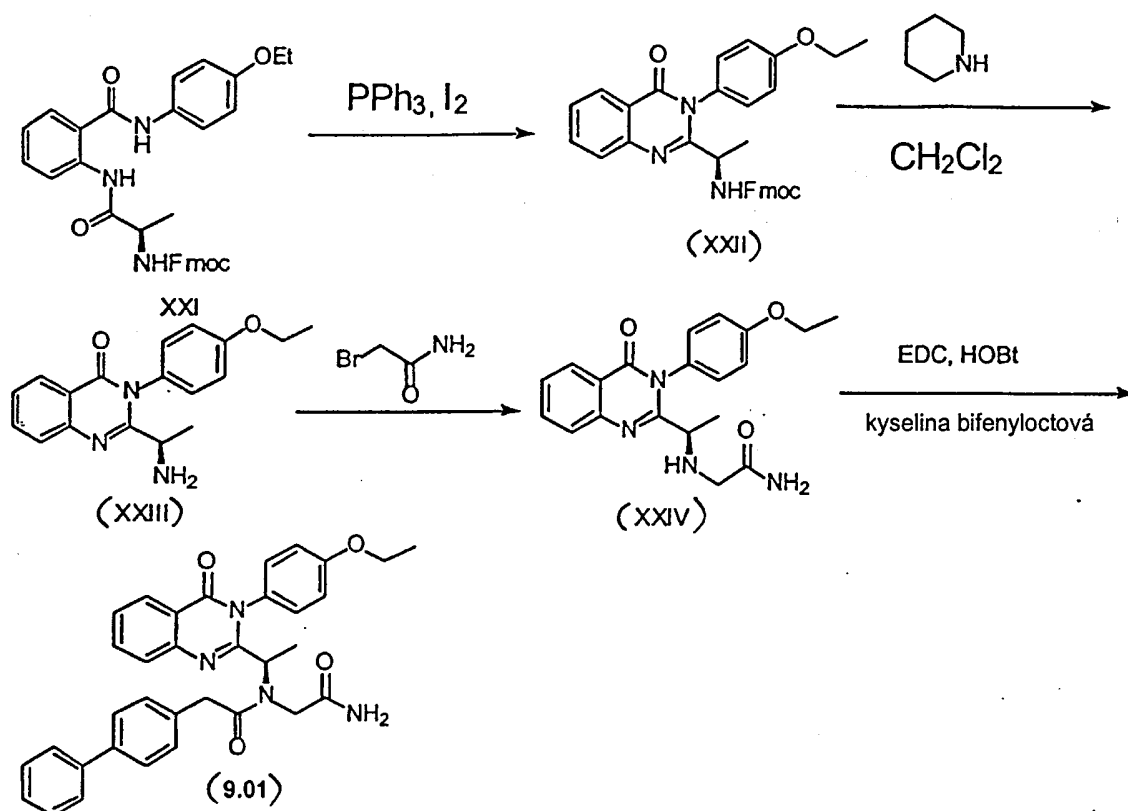


(8.01)

Zlúčenina 8.01 sa pripravila v podobných podmienkach ako sú uvedené na syntézu zlúčeniny 4.01. Produkt bol olejovitá látka. Zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:6, určenom  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,18 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 4,69 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 533,2 [ $\text{MH}$ ] $^+$ .

#### Príklad 9





#### 2-Amino-N-(4-etoxyfenyl)benzamid (zlúčenina XX)

Zmes anhydridu kyseliny izotoovej (16,3 g, 100 mmol) a *p*-fenetidínu (13,7 g, 100 mmol) sa zahrieva 4 hodiny na 120 °C. Po ochladení sa zmes rozotierala s éterom. Získaný tuhý podiel (zlúčenina XX) sa oddelil filtráciou s odsávaním.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,37 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 4,01 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 6,67 (t, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 6,78 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz), 6,89 (m, 2H), 7,20 (dt, 1H,  $J_1 = 1,4$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz), 7,47 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H,  $J_1 = 1,4$  Hz,  $J_2 = 9,3$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 257,3 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Syntéza *o*-diamidu (zlúčenina XXI)

Do zmesi zlúčeniny XX (7,68 g, 30 mmol) a *N*-(9-fluórenylmetyloxykarbonyl)-D-alanínu (10,26 g, 33 mmol) v dichlórmetáne (150 ml) sa pridal EDC (8,63 g, 45 mmol) a HOBT (1,38 g, 9 mmol). Zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti, získaný tuhý podiel sa izoloval filtráciou a premyl etyléterom, čím sa získala zlúčenina XXI. (14,50 g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,37 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,48 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 3,89 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,17

(t, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,25-7,76 (m, 12H), 8,62 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 11,43 (s, 1H). MS (ESI<sup>+</sup>) 550,3 (MH<sup>+</sup>).

#### 4-Oxochinazolín (zlúčenina XXII)

Do roztoku diamidu XXI (7,27 g, 13,27 mmol) v dichlórmetáne sa pridal PPh<sub>3</sub> (17,40 g, 66,39 mmol), jód (16,52 g, 65,02 mmol) a *N,N*-diizopropyletylamín (17,12 g, 132,7 mmol). Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote miestnosti. Výsledná tuhá látka sa izolovala odfiltrovaním, premyla etyléterom, čím sa získala zlúčenina XXII (4,83 g). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,43 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 1,52 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 4,03 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,23-7,78 (m, 13H), 8,46 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 532,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Zlúčenina XXIII

Do roztoku zlúčeniny XXII (2,68 g, 5,05 mmol) v DMF (100 ml) sa pridal piperidín (15 ml). Zmes sa hodinu miešala pri teplote miestnosti a potom sa naliala do 150 ml vody; vodná vrstva sa extrahovala dichlórmetánom, spojené organické extrakty sa sušili nad bezvodým síranom sodným, filtrovali a skoncentrovali. Zvyšok sa chromatograficky čistil, čím sa získala biela tuhá látka (0,80 g). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,30 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,46 (t, 3H,  $J = 6,3$  Hz), 3,82 (m, 1H), 4,10 (q, 2H,  $J = 6,6$  Hz), 7,03 (dd, 2H,  $J_1 = 1,9$  Hz,  $J_2 = 7,0$  Hz), 7,18 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,26 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 310,1 (MH<sup>+</sup>).

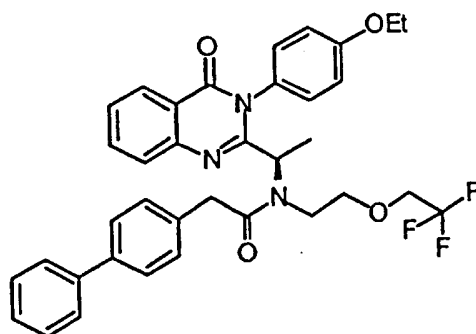
#### Zlúčenina XXIV

Do zmesi zlúčeniny XXIII (0,06 g, 0,19 mmol) a brómacetamidu (0,032 g, 0,23 mmol) v DMF sa pridal K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,079 g, 0,57 mmol) a NaI (0,086 g, 0,57 mmol). Zmes sa cez noc miešala pri teplote miestnosti, potom sa odparilo rozpúšťadlo, zvyšok sa rozpustil v dichlórmetáne, organická vrstva sa premyla vodou, roztokom soli, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu, čím sa získala žltá tuhá látka, ktorá sa chromatograficky čistila a získala sa biela tuhá látka. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,26 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,38 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 3,46 (br, 1H), 3,58 (br, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 5,68 (br, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,30 (d, 1H,  $J = 8$  Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 367,3 (MH<sup>+</sup>).

### Syntéza zlúčeniny 9.01

Zlúčenina 9.01 sa pripravila v podobných podmienkach ako sú uvedené na syntézu zlúčeniny 3.02. Produkt bol biela tuhá látka. Zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:5, stanovenom pomocou  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,85 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 5,35 (q, 1H,  $J = 7,3$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 561,2 ( $\text{MH}^+$ ).

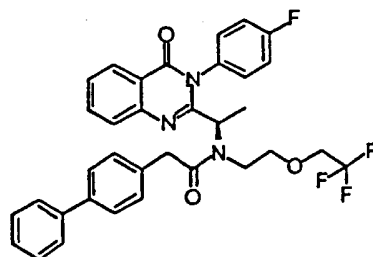
### Syntéza zlúčeniny 9.02



2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-[2-(2,2,2-trifluóretoxy)etyl]acetamid (9.02)

Zlúčenina 9.02 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol olejovitá látka, zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:1, stanovenom pomocou  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,95 (m, 1H), 5,35 (m, 1H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 630,2 ( $\text{MH}^+$ ).

### Syntéza zlúčeniny 9.03

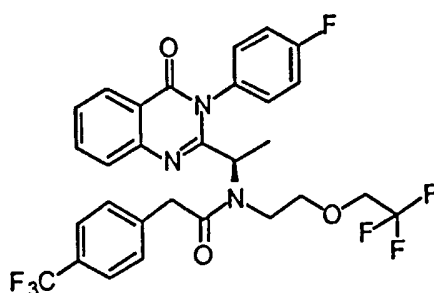


2-Bifenyl-4-yl-*N*-{1-[3-(4-fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-[2-(2,2,2-trifluóretoxy)etyl]acetamid (9.03)

Zlúčenina 9.03 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol žltá tuhá látka, teplota topenia 167,9 °C, zmes *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:2, stanovenom pomocou  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,85 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,26 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 604,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza pre  $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$  počítané 67,65 % C, 4,84 % H, 6,96 % N;  
stanovené 67,80 % C, 4,98 % H, 6,97 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 9.04



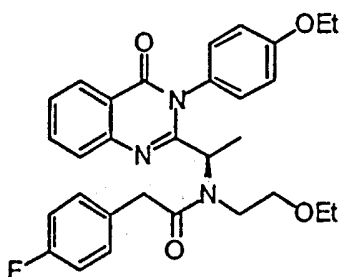
*N*-{1-[3-(4-Fluórfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-*N*-  
[2-(2,2,2-trifluóretoxy)etyl]-2-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (9.04)

Zlúčenina 9.04 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol biela tuhá látka, teplota topenia 156,2 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO,  $T = 140$  °C)  $\delta$  1,45 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 3,59-3,73 (m, 6H), 3,92 (m, 2H), 5,14 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 7,33 (m, 5H), 7,69 (m, 4H), 7,72 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,86 (m 1H), 8,14 (dd, 1H,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz). Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:2, stanovenom pomocou  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,88 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz), 5,27 (q, 1H,  $J = 6,8$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 604,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza pre  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_3$  počítané 58,49 % C, 4,06 % H, 7,06 % N;  
stanovené 58,53 % C, 4,18 % H, 7,05 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 9.05



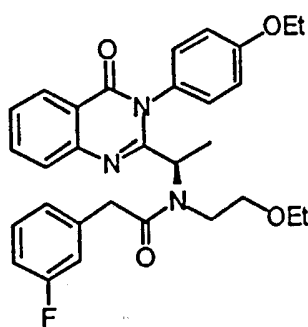


*N*-(2-Etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-  
2-(4-trifluórfenyl)acetamid (9.05)

Zlúčenina 9.05 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol žltá tuhá látka. Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:1, stanovenom pomocou  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,88 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,35 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 518,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza pre  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_4$  počítané 69,62 % C, 6,23 % H, 8,12 % N;  
stanovené 69,40 % C, 6,26 % H, 7,98 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 9.06

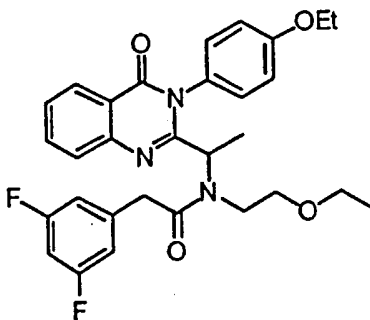


*N*-(2-Etoxyetyl)-*N*-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}-  
2-(3-trifluórfenyl)acetamid (9.06)

Zlúčenina 9.06 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol žltá tuhá látka. Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:1, stanovenom pomocou  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,90 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,35 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 518,3 ( $\text{MH}^+$ ).

Analýza pre  $C_{30}H_{32}FN_3O_4$  počítané 69,62 % C, 6,23 % H, 8,12 % N;  
stanovené 69,33 % C, 6,20 % H, 8,06 % N.

### Syntéza zlúčeniny 9.07

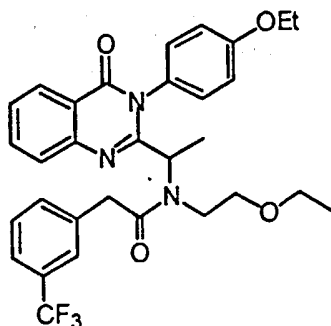


2-(3,5-Difluórfenyl)-N-(2-etoxyetyl)-N-{1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]etyl}acetamid (9.07)

Zlúčenina 9.07 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol žltá tuhá látka. Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:1, stanovenom pomocou  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,88 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz), 5,37 (q, 1H,  $J = 7,0$  Hz). MS (ESI $^+$ ) 536,3 (MH $^+$ ).

Analýza pre  $C_{30}H_{31}F_2N_3O_4$  počítané 67,28 % C, 5,83 % H, 7,85 % N;  
stanovené 67,28 % C, 5,80 % H, 7,78 % N.

### Syntéza zlúčeniny 9.08



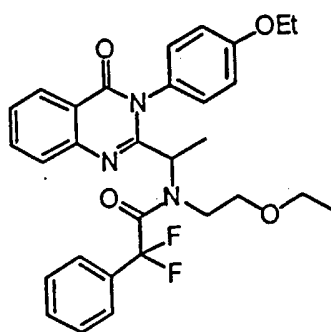
(9.08)

Zlúčenina 9.08 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol žltá tuhá látka, teplota topenia produktu bola 157,9 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO, T = 140 °C) δ 0,95 (t, 3H, J = 6,4 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,44 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 3,31-3,59 (m, 8H), 4,08 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 5,17 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 7,02 (m, 2H), 7,24-7,56 (m, 7H), 7,70 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,84 (dt, 1H, J = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 7,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8 Hz). Pri teplote miestnosti zlúčenina je vo forme zmesi *cis/trans* amidových rotamérov v pomere 1:1, stanovenom pomocou <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,92 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 5,38 (q, 1H, J = 7,0 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 568,3 (MH<sup>+</sup>),

Analýza pre C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> počítané 65,60 % C, 5,68 % H, 7,40 % N;

stanovené 65,38 % C, 5,61 % H, 7,34 % N.

#### Syntéza zlúčeniny 9.09

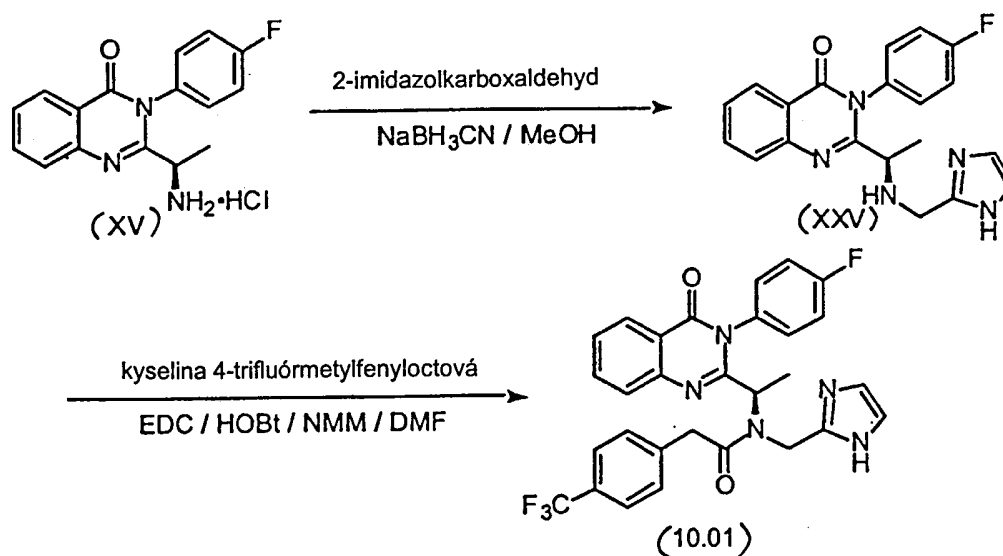


*N*-(2-Etoxyetyl)-*N*-[1-[3-(4-etoxyfenyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolín-2-yl]-etyl]-2,2-difluór-2-fenylacetamid (zlúčenina 9.09)

Zlúčenina 9.09 sa pripravila spôsobom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 9.01. Produkt bol bezfarebná olejovitá látka. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,04 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,46 (m, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,08 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 5,15 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 7,02 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 8H), 7,75 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz). MS (ESI<sup>+</sup>) 536,3 (MH<sup>+</sup>).

#### Príklad 10

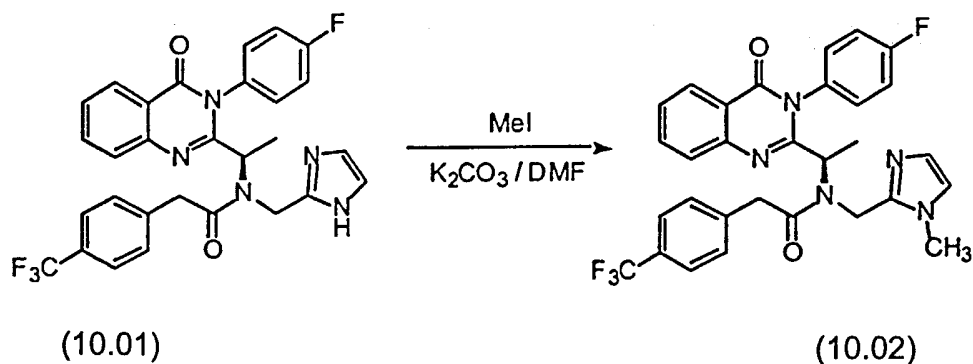
#### Syntéza zlúčeniny 10.01



Zmes zlučieniny XV (160 mg, 0,5 mmol) a 2-imidazolkarboxaldehdu (57 mg, 0,6 mmol) v metanole (10 ml) sa 20 minút miešala pri teplote miestnosti. Potom sa pridal kyanobórhydrid sodný. Zmes sa 6 hodín miešala pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom spracovala s etylacetátom, organický podiel sa premyl roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom soli, sušil a skoncentroval. Zvyšok sa čistil adsorpciou na kolóne (s použitím 5%-ného metanolu a 1%-ného  $\text{NH}_4\text{OH}$  v 3:7 EtOAc/DCM ako elučným činidlom), čím sa získala zlučienina XXV.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,78 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,20-7,05 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 3,94 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H), 3,77 (d,  $J = 1,48$  Hz, 1H), 3,38 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 1,25 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

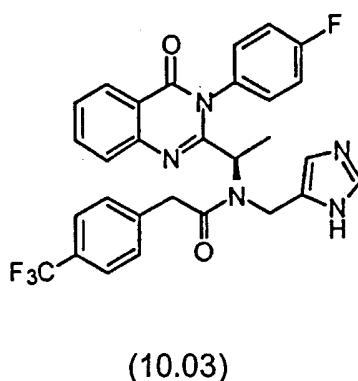
Do zmesi zlučieniny XXV (115 mg, 0,32 mmol), kyseliny 4-trifluórmetylfenyloctovej (65 mg, 0,32 mmol), HOBT (43 mg, 0,32 mmol) a NMM (0,07 ml, 0,64 mmol) v DMF sa pridal EDC (123 mg, 0,64 mmol). Zmes sa 14 hodín miešala pri teplote miestnosti. Potom sa spracovala s EtOAc, organická vrstva sa premyla roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom soli, sušila a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil adsorpciou na kolóne (s použitím 5%-ného metanolu a 1%-ného  $\text{NH}_4\text{OH}$  v 3:7 EtOAc/DCM ako elučným činidlom), čím sa získalo 100 mg zlučieniny 10.01. MS ( $\text{ESI}^+$ ) 550,2  $[\text{MH}]^+$ .

### Syntéza zlúčeniny 10.02



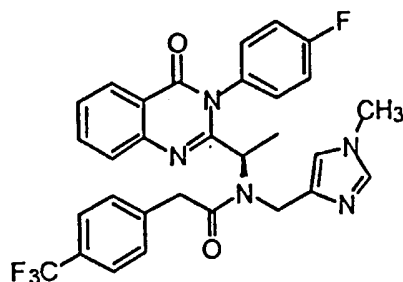
Do zmesi zlúčeniny 10.01 (38 mg, 0,07 mmol) a jódmetánu (0,044 ml, 0,7 mmol) v DMF (2 ml) sa pridal uhlíčitán draselný (97 mg, 0,7 mmol). Zmes sa 2 dni miešala pri teplote miestnosti. DMF sa odparil vo vysokom vákuu, zvyšok sa rozpustil v EtOAc. Roztok sa premyl roztokom soli, sušil a skoncentroval. Zvyšok sa potom čistil adsorpciou na kolóne (s použitím 2%-ného metanolu a 0,5%-ného  $\text{NH}_4\text{OH}$  v 3:7 EtOAc/DCM ako elučným činidlom), čím sa získalo 15 mg zlúčeniny 10.02 MS(ESI<sup>+</sup>) 564,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 10.03



Zlúčenina 10.03 sa pripravila postupom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 10.01. MS (ESI<sup>+</sup>) 550,2 [MH]<sup>+</sup>.

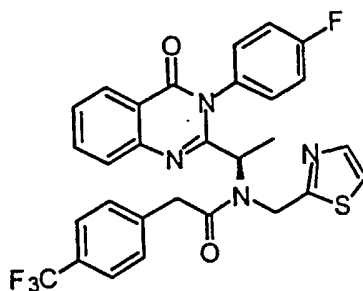
### Syntéza zlúčeniny 10.04



(10.04)

Zlúčenina 10.04 sa pripravila postupom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 10.02. MS (ESI<sup>+</sup>) 564,2 [MH]<sup>+</sup>.

### Syntéza zlúčeniny 10.05

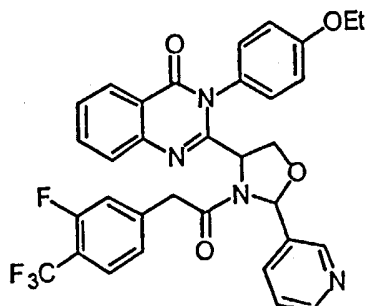


(10.05)

Zlúčenina 10.05 sa pripravila postupom, uvedeným na prípravu zlúčeniny 10.01. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 140 °C) δ 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,40 (m, 6H), 7,38-7,15 (m, 5H), 5,33 (bs, 1H), 5,02 (dd, J = 11,4 Hz, 2H), 3,60 (bm, 2H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Teplota topenia produktu bola 173-174 °C. MS (ESI<sup>+</sup>) 567,2 [MH]<sup>+</sup>.

Analýza pre C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S počítané 61,48 % C, 3,91 % H, 9,89 % N;  
stanovené 61,36 % C, 4,08 % H, 9,75 % N.

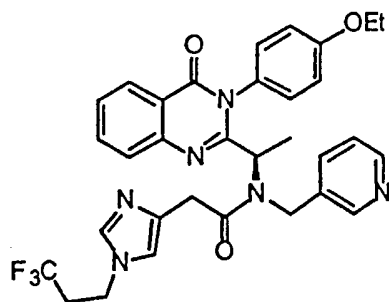
### Príprava zlúčeniny 11.01



(11.01)

Syntéza zlúčeniny 11.01 je znázornená v Schéme XIV.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, T = 120 °C)  $\delta$  8,8-7,0 (m, 17H), 6,35 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,25-4,00 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 1,40 (t, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 619,1 [MH]<sup>+</sup>.

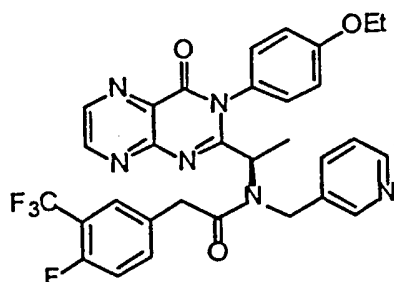
### Príprava zlúčeniny 11.02



(11.02)

Syntéza zlúčeniny 11.02 je znázornená v Schéme XVII.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, T = 150 °C)  $\delta$  8,38 (m, 2H), 8,09 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,40-7,00 (m, 6H), 5,25 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 1,37 (m, 6H). MS (ESI<sup>+</sup>) 605,3 [MH]<sup>+</sup>.

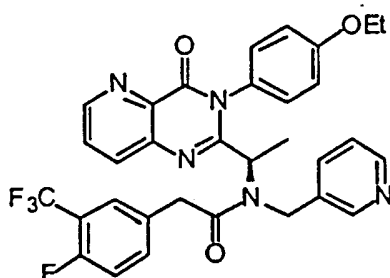
### Príprava zlúčeniny 11.03



(11.03)

Syntéza zláčeniny 11.03 je znázornená v Schéme XVIII. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 150 °C) δ 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,33-7,15 (m, 5H), 5,30 (q, 1H), 4,80 (dd, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,21 (bs, 1H), 1,46 (d, 3H), 1,37 (t, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 607,2 [MH]<sup>+</sup>.

Príprava zláčeniny 11.04

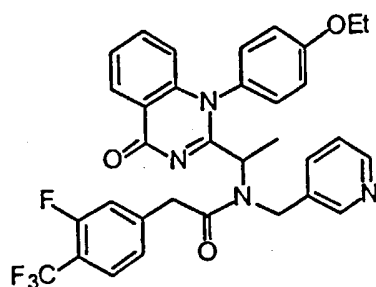


(11.04)

Syntéza zláčeniny 11.04 je znázornená v Schéme XVIII. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, T = 150 °C) δ 8,81 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33-7,05 (m, 5H), 5,28 (q, 1H), 4,75 (dd, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,60 (d, 1H), 3,19 (bs, 1H), 1,44 (d, 3H), 1,37 (t, 3H). MS (ESI<sup>+</sup>) 606,2 [MH]<sup>+</sup>.

Príprava zláčeniny 11.05

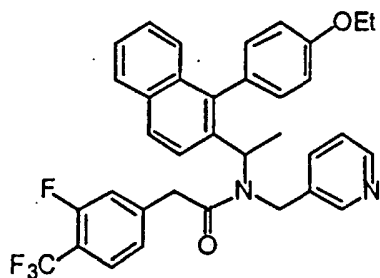




(11.05)

Syntéza zláčeniny 11.05 je znázornená v Schéme XI.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ,  $T = 150\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,66-7,25 (m, 7H), 7,25-7,10 (m, 6H), 6,59 (d, 1H), 5,25 (q, 1H), 4,86 (dd, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,70 (d, 1H), 3,31 (bd, 1H), 1,41 (m, 6H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 605,2  $[\text{MH}]^+$ .

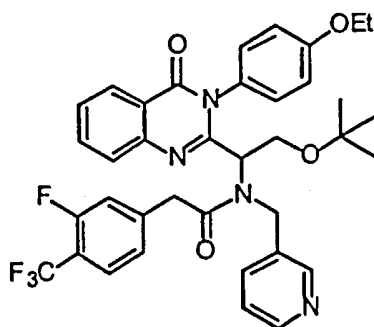
Príprava zláčeniny 11.06



(11.06)

Syntéza zláčeniny 11.06 je znázornená v Schéme III.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ,  $T = 150\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15-6,95 (m, 6H), 5,45 (q, 1H), 4,50 (dd, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,05 (bd, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,38 (t, 3H). MS ( $\text{ESI}^+$ ) 587,3  $[\text{MH}]^+$ .

Príprava zláčeniny 11.07



(11.07)

Syntéza zlúčeniny 11.07 je znázornená v Schéme I.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,07 (q, 1H), 4,60 (dd, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 1,85 (d, 1H), 1,45 (t, 3H), 1,17 (s, 9H). MS (ESI<sup>+</sup>) 677,3 [MH]<sup>+</sup>.

#### Príklad 12

Tento príklad predstavuje väzbovú CXCR3 skúšku, ktorú možno použiť na hodnotenie zlúčenín podľa tohto výsledku.

Pokiaľ sa neuvádza jednotlivo inak, všetky použité činidlá sú dostupné z komerčných zdrojov (napríklad od firmy Sigma). Skúšané zlúčeniny sa riedili DMSO na koncentráciu, ktorá je 40 násobná vzhľadom na predpokladanú konečnú koncentráciu pri skúške; 5  $\mu\text{l}$  sa prenieslo do každej jamky v 96-jamkovej polypropylénovej platni s plochým dnom (napríklad od firmy Greiner, Inc.). V skúškach sa použili bunky exprimujúce CXCR3, ktoré sa získali od spoločnosti ChemoCentryx; získané údaje sú v tabuľke I. Bunky sa resuspendovali v analytickom tlmivom roztoku (25 mM HEPES, 80 mM NaCl, 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,2 % bovinné albumínové sérum, pH 7,1, uchovávané pri 4 °C) v koncentrácii 5 miliónov buniek v 1 ml; 100  $\mu\text{l}$  tejto suspenzie buniek sa potom prenieslo do každej jamky 96-jamkovej platne, obsahujúcej zriedené skúšané zlúčeniny. Chemokín značený  $^{125}\text{I}$  (dodaný z komerčných zdrojov, napríklad od Amersham, PE Life Sciences) sa zriedil analytickým tlmivým roztokom na koncentráciu približne 60 pM; do každej jamky 96-jamkovej platne, v ktorej už boli skúšané zlúčeniny a suspenzia buniek, sa prenieslo 100  $\mu\text{l}$  uvedeného

chemokínového roztoku. Platne sa tesne uzavreli komerčne dodávaným fóliovým tesnením (napríklad od E&K Scientific), uložili pri 4 °C a mierne pretrepávali 2 až 4 hodiny. Na koniec tejto inkubačnej periódy sa obsah skúšobných platní preniesol do CF/B filtračných platní (Packard), ktoré boli vopred potiahnuté ponorením do roztoku obsahujúceho 0,3 % polyetylénimínu (Sigma), s použitím zariadenia na zber buniek (Packard) a dva razy premyli premývacím tlmivým roztokom (25 mM HEPES, 500 mM NaCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,1, skladovaným pri teplote miestnosti). Filtračné platne sa tesne pripojili na dno pomocou tesnenia (Packard), do každej jamky sa pridalo 50 µl scintilačnej tekutiny Microscint-20 (Packard) a horná časť platní sa prikryla priehľadným plastom (TopSeal A, Packard). Platne sa počítali na scintilačnom snímači, napríklad na zariadení Packard TopCount. Na určenie nešpecifických väzieb sa na každú 96-jemkovú platňu zahrnuli 4 jamky obsahujúce neznačený "studený" chemokín. Na stanovenie maximálnej väzby sa na každej 96-jamkovej platni zahrnuli 4 jamky obsahujúce 5 µl DMSO, 100 µl suspenzie buniek a 100 µl chemokínového roztoku značeného <sup>125</sup>I. Získané údaje sa analyzovali komerčne dostupným softvérom (napríklad pomocou Excelu od firmy Microsoft, Prism od GraphPad Software Inc.).

Tabuľka I

Údaje CXCR3 antagonistickej aktivity vybraných zlúčenín podľa vynálezu

IC<sub>50</sub> ≥ 10 µM = X; 10 µM > IC<sub>50</sub> ≥ 1 µM = XX; IC<sub>50</sub> < 1 µM = XXX

Zlúčenina	IC <sub>50</sub>	Zlúčenina	IC <sub>50</sub>	Zlúčenina	IC <sub>50</sub>
1.01	XX	1.42	XX	3.16	X
1.02	XXX	1.43	XXX	4.01	XXX
1.03	XXX	1.44	X		
1.04	XX	1.45	X	4.03	X
1.05	XXX			5.01	X
1.06	X	1.47	XX	6.01	XXX
1.07	XXX	1.48	XXX	6.02	XX
1.08	XXX	1.49	XXX	7.01	XX

1.09	X		1.5	XX			
1.1	XXX		1.51	X		8.01	X
1.11	X					9.01	XXX
1.12	XX		1.53	XXX		9.02	XXX
1.13	XX		1.54	XXX		9.03	XXX
1.14	XX		1.55	X		9.04	XXX
1.15	XX		2.01	XXX		9.05	XXX
1.16	XXX		2.02	XXX		9.06	XXX
1.17	XXX		2.03	XX		9.07	XXX
1.18	XXX		2.04	XX		9.08	XXX
1.19	XXX		2.05	XXX		9.09	X
1.2	XX		2.06	XXX		9.10	
1.21	XXX		2.07	XXX		10.01	XXX
1.22	XXX		2.08	XXX		10.02	XX
1.23	XXX		2.09	XXX		10.03	XXX
1.24	XXX		2.1	XXX		10.04	XXX
1.25	XXX		2.11	XXX		10.05	XXX
1.26	XXX		2.12	XXX			
1.27	XXX		3.01	XXX			
1.28	XX		3.02	XXX			
1.29	XXX		3.03	XXX			
1.3	XXX		3.04	XXX			
1.31	XX		3.05	XXX			
1.32	XXX		3.06	XXX			
1.33	XX		3.07	XXX			
1.34	XXX		3.08	XXX			
1.35	XX		3.09	XXX			
1.36	XX		3.1	XXX			
1.37	XX		3.11	XXX			
1.38	XX		3.12	XXX			

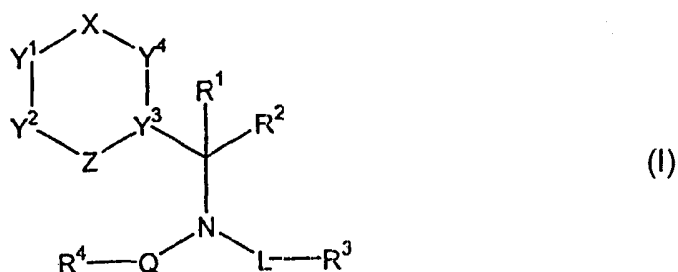
1.39	XXX		3.13	XXX			
1.4	XX		3.14	XXX			
			3.15	XX			

Na identifikáciu zlúčenín, ktoré modulujú CXCR3 chemokínovú receptorovú aktivitu možno použiť aj ďalšie skúšky, napríklad väzbové skúšky (pozri napríklad Weng a ďalší, *J. Biol. Chem.* 273, 18288 až 18291 (1998); Campbell a ďalší, *J. Cell Biol.* 141, 1053 až 1059 (1998); Endres a ďalší, *J. Exp. Med.* 189, 1993 až 1998 (1999); a Ng a ďalší, *J. Med. Chem.* 42, 4680 až 4694 (1999)), skúšky založené na toku vápnika (pozri napríklad Wand a ďalší, *Mol. Pharm.* 57, 1190 až 1198 (2000); Rabin a ďalší, *J. Immunol.* 162, 3840 - 3850 (1999)) a skúšky chemotaxie (pozri napríklad Albanesi a ďalší, *J. Immunol.* 165, 1395 až 1402 (2000); Loetscher a ďalší, *Eur. J. Immunol.* 28, 3696 až 3705 (1998)).

Všetky citované publikácie a patentové prihlášky v tomto opise sa zahŕňajú týmto odkazom tak, ako by sa jednotlivá publikácia alebo patentová prihláška jednotlivito a individuálne označila ako zahrnutá odkazom. Hoci tento vynález bol za účelom jasného pochopenia opísaný v niektorých podrobnostiach aj pomocou schém a príkladov, je odborníkom v tejto oblasti zrejmé, že niektoré zmeny a úpravy sú možné bez toho, aby to znamenalo odchylenie sa od podstaty a rozsahu pripojených nárokov.

## PATENTOVÉ NÁROKY

### 1. CXR3 antagonistická zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

X je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, -C(O)-, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- a -N=;

Z je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, -N=, -O-, -S-, -N(R<sup>17</sup>)- a -C(R<sup>7</sup>)= s výhradou, že X a Z obidve súčasne neznamenajú väzbu;

L je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén;

Q je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkylén -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>SO- a -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-;

L a Q môžu byť spolu viazané za vzniku 5- až 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 3 heteroatómy;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú členy, ktoré sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl a heteroaryl, alebo môžu byť spolu spojené a vytvárajú 3- až 8-členný kruh, ktorý má od 0 až 2 heteroatómy ako súčasti kruhu;

R<sup>2</sup> a L môžu byť vzájomne spojené za vzniku 5- alebo 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má od 1 do 4 heteroátómov;

R<sup>3</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyklyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylamino, amidino, guanidino, ureido, kyano, heteroaryl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> a -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>4</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl;

$R^5$  a  $R^6$  je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo  $R^5$  a  $R^6$  môžu spolu vytvárať 3- až 7- členný kruh;

$R^7$  a  $R^8$  je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

$R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{11}$  je každý nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl;

$Y^1$  a  $Y^2$  je každý člen, vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej -C(R<sup>12</sup>)=, -N=, -O-, -S- a -N(R<sup>13</sup>)-;

$Y^3$  je člen vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa N a C, pričom atóm uhlíka je dvojitou väzbou viazaný alebo na Z alebo na  $Y^4$ ; a

$Y^4$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej -N(R<sup>14</sup>)-, -C(R<sup>14</sup>)=, -N= a -N(R<sup>14</sup>)-C(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>)-, pričom

každé  $R^{12}$  je člen nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo ak  $Y^1$  a  $Y^2$  sú obidve skupiny -C(R<sup>12</sup>)=, potom dve skupiny  $R^{12}$  sa môžu viazať za vzniku alebo substituovaného alebo nesubstituovaného 5- až 6 členného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového alebo heteroarylového kruhu; alebo ak  $Y^1$  je -C(R<sup>12</sup>)= a X je -C(R<sup>5</sup>)= alebo -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, potom  $R^{12}$  a  $R^5$  môžu byť viazané tak, že tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

$R^{13}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl;

$R^{14}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

$R^{15}$  a  $R^{16}$  je každý vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl;

a  $R^{17}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl; alebo keď  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$  alebo  $-N(R^{13})-$ , potom  $R^{17}$  možno viazať s  $R^{12}$  alebo  $R^{13}$ , pričom môžu spolu vytvárať substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

s výnimkou, keď kruhový systém, obsahujúci  $Y^3$  je chinazolinónový alebo chinolinónový kruhový systém a  $R^4-Q-$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_5-C_{15})$ alkyl, potom  $R^3-L$  je iné ako substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ -alkylén, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ heteroalkylén viazaný na  $-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík a  $(C_1-C_8)$ alkyl, alebo môžu byť spojené s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané a tvoria 5-, 6- alebo 7-členný kruh.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ , pričom  $R^{14}$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej aryl a heteroaryl.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-C(O)-$ .

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Z je  $-N=$ .

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $Y^1$  a  $Y^3$  každé znamená  $-C(R^{12})=$ , kde dve skupiny  $R^{12}$  sú spojené a tvoria kondenzovaný 6-členný arylový alebo heteroarylový kruh.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-C(O)-$ ; Z je  $-N=$ ;  $Y^3$  je C; a  $Y^1$  a  $Y^2$  každé je  $-C(R^{12})=$ .

7. Zlúčenina podľa nároku 6, kde dve skupiny  $R^{12}$  sú spojené a vytvárajú kondenzovaný 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.



8. Zlúčenina podľa nároku 6, kde  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ .
9. Zlúčenina podľa nároku 6, kde  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ .
10. Zlúčenina podľa nároku 7, kde  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ .
11. Zlúčenina podľa nároku 7, kde  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ .
12. Zlúčenina podľa nároku 1, kde L je  $(C_1-C_8)$ alkylén.
13. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Q je  $-C(O)-$ .
14. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $R^4$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_5-C_{15})$ alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl a bifenyl.
15. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_8)$ alkoxy,  $(C_1-C_8)$ alkylamino,  $di(C_1-C_8)$ alkylalkylamino,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl,  $(C_3-C_9)$ heterocyklyl,  $(C_1-C_8)$ acylamino, kyano, heteroaryl,  $-CONR^9R^{10}$  a  $-CO_2R^{11}$ .
16. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $R^1$  a  $R^2$  sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a  $(C_1-C_4)$ alkyl.
17. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $Y^3$  je C a tento atóm uhlíka tvorí dvojité väzbu so Z.
18. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-C(R^5)(R^6)-$ ;  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je  $-N=$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ .
19. Zlúčenina podľa nároku 18, kde X je  $-CH_2-$  a skupiny  $R^{12}$  sú spojené a vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.

20. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-C(R^5)=$ ;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je  $-N=$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ .

21. Zlúčenina podľa nároku 20, kde  $R^1$  je H.

22. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je väzba;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je  $-N=$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ .

23. Zlúčenina podľa nároku 22, kde skupiny  $R^{12}$  sú spojené a vytvárajú substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.

24. Zlúčenina podľa nároku 22, kde  $R^1$  je H.

25. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-C(R^5)=$ ;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je  $-C(R^7)=$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})=$ .

26. Zlúčenina podľa nároku 25, kde skupiny  $R^5$  a  $R^{12}$  sú spojené a vytvárajú 5- alebo 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.

27. Zlúčenina podľa nároku 25, kde  $R^1$  je H.

28. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je väzba; Z je  $-N=$  alebo  $-N(R^{17})-$ ;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})=$ , kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^1$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $-O-$ ,  $-S-$  a  $-N(R^{13})-$  a  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$ .

29. Zlúčenina podľa nároku 28, kde  $Y^1$  je  $-O-$  a Z je  $-N=$ .

30. Zlúčenina podľa nároku 28, kde  $Y^1$  je -S- a Z je -N=.

31. Zlúčenina podľa nároku 28, kde  $Y^1$  je  $N(R^{13})$ - a Z je -N=.

32. Zlúčenina podľa nároku 1, pričom X je  $-SO_2$ -;  $Y^4$  je  $-N(R^{14})$ =, kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^3$  je C; Z je -N= alebo  $-C(R^7)$ =; a  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé  $-C(R^{12})$ =.

33. Zlúčenina podľa nároku 32, kde  $R^1$  je H.

34. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je väzba; Z je -O-, -S- alebo  $-N(R^{17})$ -;  $Y^1$  je -N= alebo  $-N(R^{13})$ -;  $Y^2$  je  $-C(R^{12})$ =; a  $Y^4$  je  $-C(R^{14})$ =, kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl.

35. Zlúčenina podľa nároku 34, kde  $Y^1$  je -N= a Z je -O-.

36. Zlúčenina podľa nároku 34, kde  $Y^1$  je -N= a Z je -S-.

37. Zlúčenina podľa nároku 34, kde Z je  $-N(R^{17})$ -.

38. Zlúčenina podľa nároku 34, kde  $R^1$  je H.

39. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je väzba;  $Y^1$  je  $-N(R^{13})$ - alebo -N=;  $Y^2$  je  $-C(R^{12})$ =;  $Y^3$  je C; a  $Y^4$  je  $-C(R^{14})$ =, kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; a Z je  $-N(R^{17})$ - alebo =N- s výnimkou, že  $Y^1$  a Z obidva nie sú =N-.

40. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je väzba;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé vzájomne nezávisle  $-C(R^{12})$ =;  $Y^3$  je C;  $Y^4$  je  $-C(R^{14})$ =, kde  $R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; a Z je  $-N(R^{17})$ -, -O- alebo -S-.

41. Zlúčenina podľa nároku 40, kde dve skupiny  $R^{12}$  sú spojené a tvoria kondenzovaný 5- alebo 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.

42. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-\text{CO}-$ ;  $Y^1$  je  $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ ;  $Y^2$  je  $-\text{N}=\text{}$ ;  $Y^3$  je C; a  $Y^4$  je  $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ , kde  $\text{R}^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl; a Z je väzba.

43. Zlúčenina podľa nároku 42, kde  $\text{R}^1$  je H.

44. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-\text{C}(\text{O})-$ ; Z je  $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ , kde  $\text{R}^{17}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každý nezávisle  $-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{}$ ;  $Y^3$  je C; a  $Y^4$  je  $-\text{N}=\text{}$ .

45. Zlúčenina podľa nároku 44, kde  $\text{R}^1$  je H.

46. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X a Z sú  $-\text{N}=\text{}$ ;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každé nezávisle  $-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{}$ ;  $Y^3$  je C; a  $Y^4$  je  $-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{}$ , kde  $\text{R}^{14}$  je substituovaná alebo nesubstituovaná arylová alebo heteroarylová skupina.

47. Zlúčenina podľa nároku 46, kde  $\text{R}^1$  je H.

48. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X je  $-\text{C}(\text{O})-$ ;  $Y^4$  je  $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-$ ; kde  $\text{R}^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný aryl alebo heteroaryl;  $Y^1$  a  $Y^2$  je každý nezávisle  $-\text{C}(\text{R}^{12})=\text{}$ ;  $Y^3$  je C; a Z je  $-\text{N}=\text{}$ .

49. Zlúčenina podľa nároku 48, kde  $\text{R}^1$  je H.

50. Zlúčenina podľa nároku 1, kde kruhový systém obsahujúci  $Y^3$  je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej chinolín, chinazolín, naftalén, chinolinón, chinazolinón,

triazolinón, pyrimidín-4-ón, benzimidazol, tiazol, imidazol, pyridín, pyrazín a benzo-diazepín.

51. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca III, kde  $A^4$  je C alebo N; X je -CO-, -CH<sub>2</sub>- alebo väzba;  $R^1$  a  $R^2$  je každé vzájomne nezávisle H alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;  $R^{14}$  je substituovaná alebo nesubstituovaná fenylová, pyridylová, tiazolylová, tienylová alebo pyrimidinylová skupina; Q je -CO-; L je (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylén; index n je celé číslo od 0 do 4; a každé  $R^a$  je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy a perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, pričom R', R'' a R''' je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl a (nesubstituovaný aryl)-oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl.

52. Zlúčenina podľa nároku 51, kde X je -C(O)-.

53. Zlúčenina podľa nároku 51, kde X je -CH<sub>2</sub>-.

54. Zlúčenina podľa nároku 51, kde X je väzba.

55. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^4$  je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, pričom substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, kyano, nitro a fenyl.

56. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^{14}$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl, substituovaný tiazolyl a substituovaný tienyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyano, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, -CONH<sub>2</sub>, metyléndioxy a etyléndioxy.

57. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^{14}$  je substituovaný fenyl, kde sú substituenty vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyano, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, -CONH<sub>2</sub>, metyléndioxy a etyléndioxy.

58. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^4$  je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, kyano, nitro a fenyl a  $R^{14}$  je substituovaný fenyl, v ktorom substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyano, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, -CONH<sub>2</sub>, metyléndioxy a etyléndioxy.

59. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^1$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl a propyl a  $R^2$  je vodík.

60. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^1$  a  $R^2$  je každé metyl.

61. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyklyl a heteroaryl.

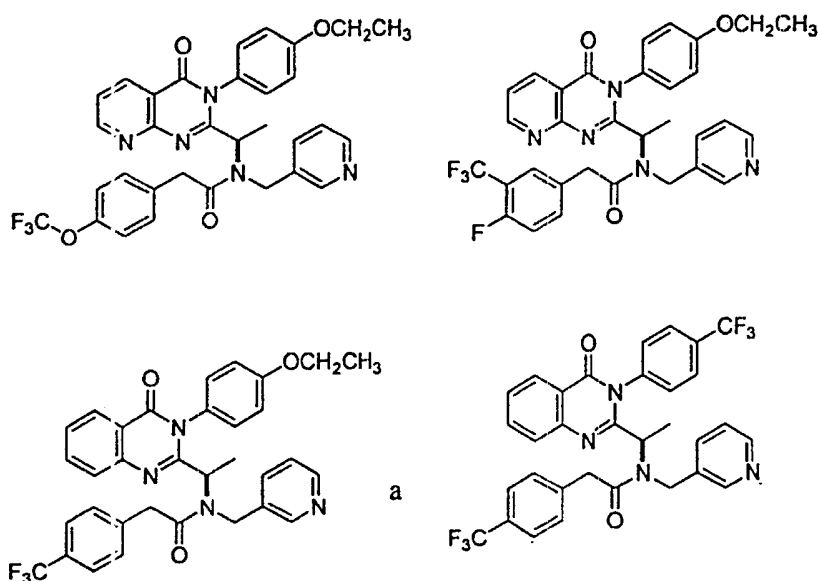
62. Zlúčenina podľa nároku 51, kde  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl.

63. Zlúčenina podľa nároku 51, kde L je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylén.

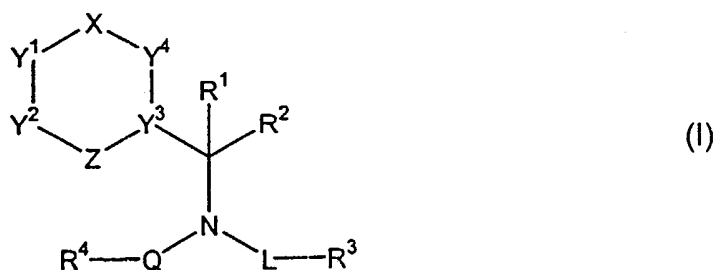
64. Zlúčenina podľa nároku 51, kde X je -CO-;  $R^1$  a  $R^2$  je každé nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, metyl a etyl;  $R^{14}$  je fenyl; L je metylén, etylén alebo propylén,  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl;  $R^4$  je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, kyano, nitro a fenyl; a každé  $R^a$  je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén,

-OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy a perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, pričom R', R'' a R''' je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

65. Zlúčenina podľa nároku 51, ktorá je vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:



66. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky prípustný nosič a terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1



kde

X je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, -C(O)-, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- a -N=;

Z je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, -N=, -O-, -S-, -N(R<sup>17</sup>)- a -C(R<sup>7</sup>)= s výhradou, že X a Z obidve súčasne neznamenujú väzbu;

L je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén;

Q je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkylén -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>SO- a -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-;

L a Q môžu byť spolu viazané za vzniku 5- až 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 3 heteroatómy;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú členy, ktoré sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl a heteroaryl, alebo môžu byť spolu spojené a vytvárajú 3- až 8-členný kruh, ktorý má od 0 až 2 heteroatómy ako súčasti kruhu;

R<sup>2</sup> a L môžu byť vzájomne spojené za vzniku 5- alebo 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má od 1 do 4 heteroátomov;

R<sup>3</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyklyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylamino, amidino, guanidino, ureido, kyano, heteroaryl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> a -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>4</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl;

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> môžu spolu vytvárať 3- až 7- členný kruh;

R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> a R<sup>11</sup> je každý nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl;

Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každý člen, vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej -C(R<sup>12</sup>)=, -N=, -O-, -S- a -N(R<sup>13</sup>)-;

Y<sup>3</sup> je člen vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa N a C, pričom atóm uhlíka je dvojitou väzbou viazaný alebo na Z alebo na Y<sup>4</sup>; a



$Y^4$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $-N(R^{14})-$ ,  $-C(R^{14})=$ ,  $-N=$  a  $-N(R^{14})-C(R^{15})(R^{16})-$ , pričom

každé  $R^{12}$  je člen nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo ak  $Y^1$  a  $Y^2$  sú obidve skupiny  $-C(R^{12})=$ , potom dve skupiny  $R^{12}$  sa môžu viazať za vzniku alebo substituovaného alebo nesubstituovaného 5- až 6 členného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového alebo heteroarylového kruhu; alebo ak  $Y^1$  je  $-C(R^{12})=$  a X je  $-C(R^5)=$  alebo  $-C(R^5)(R^6)-$ , potom  $R^{12}$  a  $R^5$  môžu byť viazané tak, že tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

$R^{13}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

$R^{14}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl- $(C_1-C_8)$ alkyl, aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl $(C_1-C_8)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

$R^{15}$  a  $R^{16}$  je každý vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl a  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

a  $R^{17}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl; alebo keď  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$  alebo  $-N(R^{13})-$ , potom  $R^{17}$  možno viazať s  $R^{12}$  alebo  $R^{13}$ , pričom môžu spolu vytvárať substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

s výnimkou, keď kruhový systém, obsahujúci  $Y^3$  je chinazolinónový alebo chinolinónový kruhový systém a  $R^4-Q-$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_5-C_{15})$ alkyl, potom  $R^3-L$  je iné ako substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ alkylén, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ heteroalkylén viazaný na  $-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík a  $(C_1-C_8)$ alkyl, alebo môžu byť spojené s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané a tvoria 5-, 6- alebo 7-členný kruh.

67. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ , kde  $R^{14}$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej aryl a heteroaryl.

68. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je  $-C(O)-$ .

69. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Z je  $-N=$ .

70. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $Y^1$  a  $Y^3$  každé znamená  $-C(R^{12})=$ , pričom dve skupiny  $R^{12}$  sú spojené a tvoria kondenzovaný 6-členný arylový alebo heteroarylový kruh.

71. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je  $-C(O)-$ ; Z je  $-N=$ ;  $Y^3$  je C; a  $Y^1$  a  $Y^2$  každé je  $-C(R^{12})=$ ; pričom dve skupiny  $R^{12}$  sú spojené a tvoria kondenzovaný 6-členný arylový alebo heteroarylový kruh.

72. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že L je  $(C_1-C_8)$ alkylén.

73. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Q je  $-C(O)-$ .

74. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $R^4$  je vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa  $(C_5-C_{15})$ alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl a bifenyl.

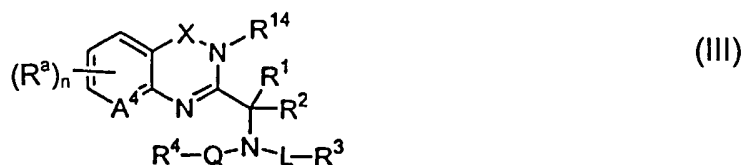
75. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_8)$ alkoxy,  $(C_1-C_8)$ alkylamino, di $(C_1-C_8)$ alkylamino,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl,  $(C_3-C_9)$ heterocyklyl,  $(C_1-C_8)$ acylamino, kyano, heteroaryl,  $-CONR^9R^{10}$  a  $-CO_2R^{11}$ .

76. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $R^1$  a  $R^2$  sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H a  $(C_1-C_4)$ alkyl.

77. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $Y^3$  je C a uvedený uhlíkový atóm je viazaný dvojitou väzbou s Z.

78. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že kruhový systém obsahujúci  $Y^3$  je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej chinolín, chinazolín, naftalén, chinolinón, chinazolinón, triazolinón, pyrimidín-4-ón, benzimidazol, tiazol, imidazol, pyridín, pyrazín a benzodiazepín.

79. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 66, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina je všeobecného vzorca III



kde

$A^4$  je C alebo N;

X je  $-CO-$ ,  $-CH_2-$  alebo väzba;

$R^1$  a  $R^2$  je každé vzájomne nezávisle H alebo  $(C_1-C_4)$ alkyl;

$R^{14}$  je substituovaný alebo nesubstituovaný člen, vybraný zo skupiny zahŕňajúcej skupinu fenylyl, pyridyl, tiazolyl, tienyl alebo pyrimidinylyl;

Q je  $-CO-$ ;

L je  $(C_1-C_8)$ alkylén;

index n je celé číslo od 0 do 4;

a každé  $R^3$  je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén,  $-OR'$ ,  $-OC(O)-R'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,

-NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy a perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, pričom R', R'' a R''' je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

80. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je -C(O)-.

81. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je -CH<sub>2</sub>-.

82. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je väzba.

83. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R<sup>4</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, kyano, nitro a fenyl.

84. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R<sup>14</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl, substituovaný tiazolyl a substituovaný tienyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyano, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, -CO-NH<sub>2</sub>, metyléndioxy a etyléndioxy.

85. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R<sup>1</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl a propyl a R<sup>2</sup> je vodík.

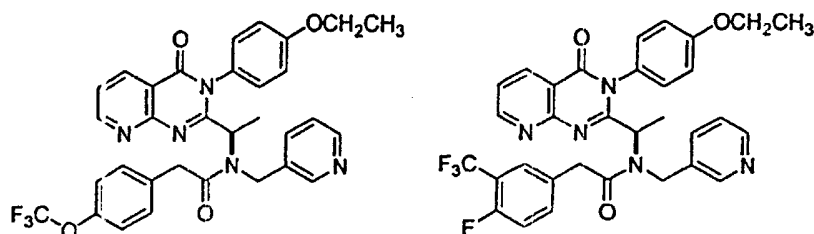
86. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je každé metyl.

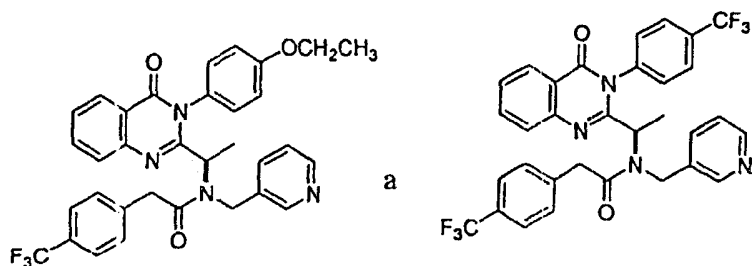
87. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl.

88. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že L je  $(C_1-C_4)$ alkylén.

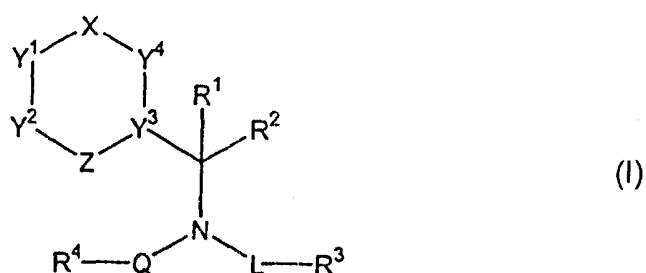
89. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že X je  $-CO-$ ;  $R^1$  a  $R^2$  je každé nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, metyl a etyl;  $R^{14}$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný a nesubstituovaný fenyl; L je metylén, etylén alebo propylén;  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl;  $R^4$  je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén $(C_1-C_4)$ alkyl, halogén $(C_1-C_4)$ -alkoxy, kyano, nitro a fenyl; a každé  $R^a$  je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ , perfluór $(C_1-C_4)$ alkoxy a perfluór $(C_1-C_4)$ alkyl, pričom  $R'$ ,  $R''$  a  $R'''$  je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)- $(C_1-C_4)$ alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy- $(C_1-C_4)$ alkyl.

90. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 79, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina je vybraná zo skupiny zahrnujúcej:





91. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1



kde

X je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu,  $-C(O)-$ ,  $-C(R^5)(R^6)-$ ,  $-C(R^5)=$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  a  $-N=$ ;

Z je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu,  $-N=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^{17})-$  a  $-C(R^7)=$  s výhradou, že X a Z obidve súčasne neznamenujú väzbu;

L je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu,  $C(O)-(C_1-C_8)$ alkylén,  $(C_1-C_8)$ alkylén a  $(C_2-C_8)$ heteroalkylén;

Q je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu,  $(C_1-C_8)$ alkylén alebo  $(C_2-C_8)$ heteroalkylén  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-N(R^8)C(O)-$ ,  $-CH_2CO-$ ,  $-CH_2SO-$  a  $-CH_2SO_2-$ ;

L a Q môžu byť spolu viazané za vzniku 5- až 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 3 heteroatómy;

$R^1$  a  $R^2$  sú členy, ktoré sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl a heteroaryl, alebo môžu byť spolu spojené a vytvárajú 3- až 8-členný kruh, ktorý má od 0 až 2 heteroatómy ako súčasť kruhu;

$R^2$  a L môžu byť vzájomne spojené za vzniku 5- alebo 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má od 1 do 4 heteroátómov;

$R^3$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej hydroxy,  $(C_1-C_8)$ alkoxy, amino,  $(C_1-C_8)$ -alkylamino,  $di(C_1-C_8)$ alkylamino,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl,  $(C_3-C_9)$ heterocyklyl,  $(C_1-C_8)$ -acylamino, amidino, guanidino, ureido, kyano, heteroaryl,  $-CONR^9R^{10}$  a  $-CO_2R^{11}$ ;

$R^4$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_{20})$ alkyl,  $(C_2-C_{20})$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_6)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_6)$ alkyl a aryl $(C_2-C_6)$ heteroalkyl;

$R^5$  a  $R^6$  je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo  $R^5$  a  $R^6$  môžu spolu vytvárať 3- až 7- členný kruh;

$R^7$  a  $R^8$  je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

$R^9$ ,  $R^{10}$  a  $R^{11}$  je každý nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ -heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

$Y^1$  a  $Y^2$  je každý člen, vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $-C(R^{12})=$ ,  $-N=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  a  $-N(R^{13})-$ ;

$Y^3$  je člen vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa N a C, pričom atóm uhlíka je dvojitou väzbou viazaný alebo na Z alebo na  $Y^4$ ; a

$Y^4$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $-N(R^{14})-$ ,  $-C(R^{14})=$ ,  $-N=$  a  $-N(R^{14})-C(R^{15})(R^{16})-$ , pričom

každé  $R^{12}$  je člen nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo ak  $Y^1$  a  $Y^2$  sú obidve skupiny  $-C(R^{12})=$ , potom dve skupiny  $R^{12}$  sa môžu viazať za vzniku alebo substituovaného alebo nesubstituovaného 5- až 6 členného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového alebo heteroarylového kruhu; alebo ak  $Y^1$  je  $-C(R^{12})=$  a X je  $-C(R^5)=$  alebo  $-C(R^5)(R^6)-$ , potom  $R^{12}$  a  $R^5$  môžu byť viazané tak, že tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

$R^{13}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

$R^{14}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl- $(C_1-C_8)$ alkyl, aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl $(C_1-C_8)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

$R^{15}$  a  $R^{16}$  je každý vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl a  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

a  $R^{17}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl; alebo keď  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$  alebo  $-N(R^{13})-$ , potom  $R^{17}$  možno viazať s  $R^{12}$  alebo  $R^{13}$ , pričom môžu spolu vytvárať substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

s výnimkou, keď kruhový systém, obsahujúci  $Y^3$  je chinazolinónový alebo chinolinónový kruhový systém a  $R^4-Q-$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_5-C_{15})$ alkyl, potom  $R^3-L$  je iné ako substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ alkylén, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ heteroalkylén viazaný na  $-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík a  $(C_1-C_8)$ alkyl, alebo môžu byť spojené s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané a tvoria 5-, 6- alebo 7-členný kruh,

na výrobu lieku na liečenie zápalového alebo imunitného stavu alebo ochorenia subjektu ktorý takú liečbu potrebuje.

92. Použitie podľa nároku 91, kde uvedená zlúčenina sa podáva perorálne, parenterálne alebo topikálne.

93. Použitie podľa nároku 91, kde uvedená zlúčenina moduluje CXCR3.

94. Použitie podľa nároku 91, kde uvedená zlúčenina je antagonistom CXCR3.

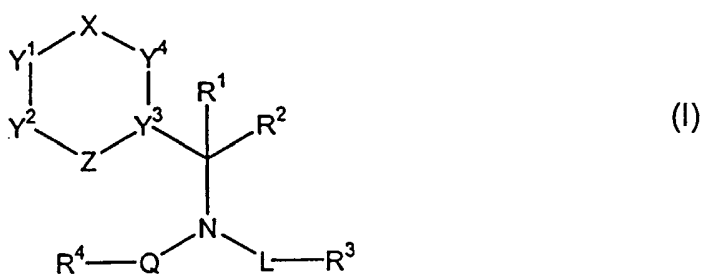
95. Použitie podľa nároku 91, kde zápalový alebo imunitný stav alebo ochorenie je zo skupiny, ktorá zahŕňa neurodegeneratívne ochorenia, roztrúsenú sklerózu, systémový lupus erythematosus, reumatoidnú artritídu, aterosklerózu, encefalitídu, meningitídu, hepatitídu, nefritídu, sepsu, sarkoidózu, psoriázu, ekzém,



žihľavku, diabetes I. typu, astmu, konjunktivitídu, otitídu, alergickú rinitídu, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie, sinusitídu, dermatitídu, zápalové črevné ochorenia, vredovú kolitídu, Crohnovu chorobu, Behcetov syndróm, dnu, rakovinu, vírusovú infekciu, bakteriálnu infekciu, stavy súvisiace s transplantáciou orgánov a stavy súvisiace s transplantáciou pokožky.

96. Použitie podľa nároku 91, kde sa uvedená zlúčenina podáva v kombinácii s druhou terapeuticky účinnou látkou, pričom druhá terapeutická látka je vhodná na liečenie alebo prevenciu neurodegeneratívnych ochorení, roztrúsenej sklerózy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy, aterosklerózy, encefalitídy, meningitídy, hepatitídy, nefritídy, sepsy, sarkoidózy, psoriázy, ekzému, žihľavky, diabetes I. typu, astmy, konjunktivitídy, otitídy, alergickej rinitídy, chronického obštrukčného pľúcneho ochorenia, sinusitídy, dermatitídy, zápalového črevného ochorenia, vredovej kolitídy, Crohnovej choroby, Behcetovho syndrómu, dny, rakoviny, vírusovej infekcie, bakteriálnej infekcie, stavov súvisiacich s transplantáciou orgánov a stavov súvisiacich s transplantáciou pokožky.

97. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1



kde

X je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, -C(O)-, -C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>5</sup>)=, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- a -N=;

Z je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, -N=, -O-, -S-, -N(R<sup>17</sup>)- a -C(R<sup>7</sup>)= s výhradou, že X a Z obidve súčasne neznamenujú väzbu;

L je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkylén;

Q je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej väzbu, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén alebo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkylén -C(O)-, -OC(O)-, -N(R<sup>8</sup>)C(O)-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH<sub>2</sub>SO- a -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-;

L a Q môžu byť spolu viazané za vzniku 5- až 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má 1 až 3 heteroatómy;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> sú členy, ktoré sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, aryl a heteroaryl, alebo môžu byť spolu spojené a vytvárajú 3- až 8-členný kruh, ktorý má od 0 až 2 heteroatómy ako súčasti kruhu;

R<sup>2</sup> a L môžu byť vzájomne spojené za vzniku 5- alebo 6-člennej heterocyklickej skupiny, ktorá má od 1 do 4 heteroátomov;

R<sup>3</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)heterocyklyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-acylamino, amidino, guanidino, ureido, kyano, heteroaryl, -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> a -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>4</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroalkyl;

R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl, alebo R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> môžu spolu vytvárať 3- až 7- členný kruh;

R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> je vzájomne nezávisle každý vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> a R<sup>11</sup> je každý nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl alebo aryl, heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-heteroalkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl a aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl;

Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> je každý člen, vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej -C(R<sup>12</sup>)=, -N=, -O-, -S- a -N(R<sup>13</sup>)-;

Y<sup>3</sup> je člen vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa N a C, pričom atóm uhlíka je dvojitou väzbou viazaný alebo na Z alebo na Y<sup>4</sup>; a

Y<sup>4</sup> je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej -N(R<sup>14</sup>)-, -C(R<sup>14</sup>)=, -N= a -N(R<sup>14</sup>)-C(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>)-, pričom

každé R<sup>12</sup> je člen nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H, halogén, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, heteroaryl a aryl,

alebo ak  $Y^1$  a  $Y^2$  sú obidve skupiny  $-C(R^{12})=$ , potom dve skupiny  $R^{12}$  sa môžu viazať za vzniku alebo substituovaného alebo nesubstituovaného 5- až 6 členného cykloalkylového, heterocykloalkylového, arylového alebo heteroarylového kruhu; alebo ak  $Y^1$  je  $-C(R^{12})=$  a  $X$  je  $-C(R^5)=$  alebo  $-C(R^5)(R^6)-$ , potom  $R^{12}$  a  $R^5$  môžu byť viazané tak, že tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

$R^{13}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

$R^{14}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl, aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl $(C_1-C_8)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl a aryl;

$R^{15}$  a  $R^{16}$  je každý vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl a  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl;

a  $R^{17}$  je člen vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H,  $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, heteroaryl, aryl, heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroaryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl, aryl $(C_1-C_8)$ alkyl a aryl $(C_2-C_8)$ heteroalkyl; alebo keď  $Y^2$  je  $-C(R^{12})=$  alebo  $-N(R^{13})-$ , potom  $R^{17}$  možno viazať s  $R^{12}$  alebo  $R^{13}$ , pričom môžu spolu vytvárať substituovaný alebo nesubstituovaný 5- až 6-členný cykloalkylový, heterocykloalkylový, arylový alebo heteroarylový kruh;

s výnimkou, keď kruhový systém, obsahujúci  $Y^3$  je chinazolinónový alebo chinolinónový kruhový systém a  $R^4-Q-$  je substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_5-C_{15})$ alkyl, potom  $R^3-L$  je iné ako substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ alkylén, alebo substituovaný alebo nesubstituovaný  $(C_2-C_8)$ heteroalkylén viazaný na  $-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík a  $(C_1-C_8)$ alkyl, alebo môžu byť spojené s dusíkovým atómom, ku ktorému sú viazané a tvoria 5-, 6- alebo 7-členný kruh,

na výrobu lieku na liečenie stavu alebo ochorenia sprostredkovaného CXCR3 u subjektu, ktorý takú liečbu potrebuje.

98. Použitie podľa nároku 97, kde  $Y^4$  je  $-N(R^{14})-$ , kde  $R^{14}$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej aryl a heteroaryl.

99. Použitie podľa nároku 97, kde  $X$  je  $-C(O)-$ .

100. Použitie podľa nároku 97, kde  $Z$  je  $-N=$ .

101. Použitie podľa nároku 97, kde  $Y^1$  a  $Y^2$  každé je  $-C(R^{12})=$ , kde dve  $R^{12}$  skupiny sú spojené a vytvárajú kondenzovaný 6-členný arylový alebo heteroarylový kruh.

102. Použitie podľa nároku 97, kde  $X$  je  $-C(O)-$ ;  $Z$  je  $-N=$ ;  $Y^3$  je  $C$ ; a  $Y^1$  a  $Y^2$  každé je  $-C(R^{12})=$ , kde dve  $R^{12}$  skupiny sú spojené a vytvárajú kondenzovaný 6-členný substituovaný alebo nesubstituovaný arylový alebo heteroarylový kruh.

103. Použitie podľa nároku 97, kde  $L$  je  $(C_1-C_8)$ alkylén.

104. Použitie podľa nároku 97, kde  $Q$  je  $-C(O)-$ .

105. Použitie podľa nároku 97, kde  $R^4$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_5-C_{15})$ alkyl, substituovaný alebo nesubstituovaný fenyl a bifenyl.

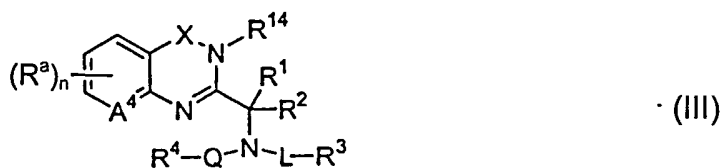
106. Použitie podľa nároku 97, kde  $R^3$  je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $(C_1-C_8)$ alkoxy,  $(C_1-C_8)$ alkylamino,  $di(C_1-C_8)$ alkylalkylamino,  $(C_2-C_8)$ heteroalkyl,  $(C_3-C_9)$ heterocyklyl,  $(C_1-C_8)$ acylamino, kyano, heteroaryl,  $-CONR^9R^{10}$  a  $-CO_2R^{11}$ .

107. Použitie podľa nároku 97, kde  $R^1$  a  $R^2$  sú vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej  $H$  a  $(C_1-C_4)$ alkyl.

108. Použitie podľa nároku 97, kde  $Y^3$  je  $C$  a tento uhlíkový atóm je viazaný dvojitou väzbou so  $Z$ .

109. Použitie podľa nároku 97, kde kruhový systém obsahujúci Y<sup>3</sup> je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej chinolín, chinazolín, naftalén, chinolinón, chinazolinón, triazolinón, pyrimidín-4-ón, benzimidazol, tiazol, imidazol, pyridín, pyrazín a benzo-diazepín.

110. Použitie podľa nároku 97, kde zlúčenina má všeobecný vzorec III



kde

A<sup>4</sup> je C alebo N;

X je -CO-, -CH<sub>2</sub>- alebo väzba;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je každé člen vzájomne nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej H alebo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sup>14</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný člen, vybraný zo skupiny zahŕňajúcej fenylovú, pyridylovú, tiazolylovú, tienylovú alebo pyrimidinylovú skupinu;

Q je -CO-;

L je (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylén;

index n je celé číslo od 0 do 4;

a každé R<sup>a</sup> je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén, -OR', -OC(O)-R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''-C(O)R', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy a perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, kde R', R'' a R''' je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

111. Použitie podľa nároku 110, kde X je -C(O)-.

112. Použitie podľa nároku 110, kde X je -CH<sub>2</sub>-.

113. Použitie podľa nároku 110, pričom X je väzba.

114. Použitie podľa nároku 110, kde R<sup>4</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, kyano, nitro a fenyl.

115. Použitie podľa nároku 110, pričom R<sup>14</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl, substituovaný tiazolyl a substituovaný tienyl, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyano, halogén, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, -CONH<sub>2</sub>, metyléndioxy a etyléndioxy.

116. Použitie podľa nároku 110, kde R<sup>1</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl a propyl a R<sup>2</sup> je vodík.

117. Použitie podľa nároku 110, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je každé metyl.

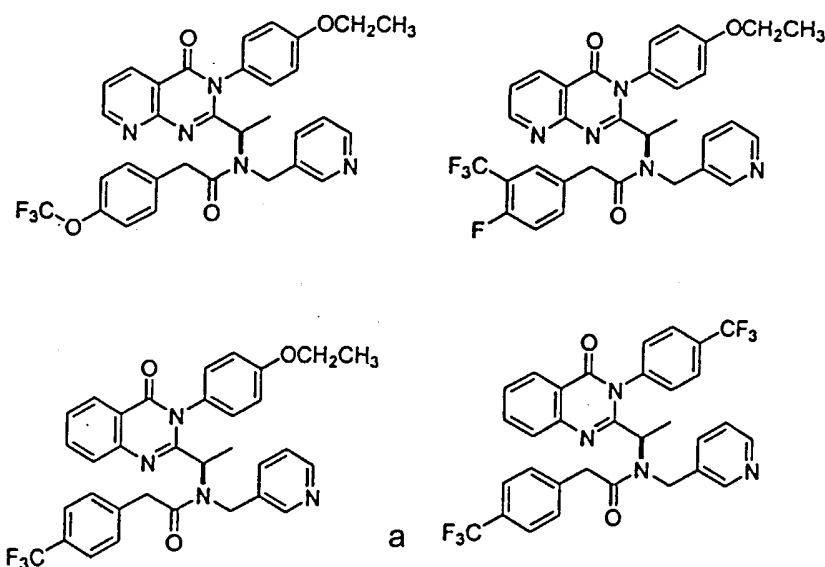
118. Použitie podľa nároku 110, kde R<sup>3</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl.

119. Použitie podľa nároku 110, kde L je (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylén.

120. Použitie podľa nároku 110, kde X je -CO-; R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> je každé nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, metyl a etyl; R<sup>14</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný a nesubstituovaný fenyl; Q je -CO-; L je metylén, etylén alebo propylén, R<sup>3</sup> je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej substituovaný alebo nesubstituovaný pyridyl a substituovaný alebo nesubstituovaný imidazolyl; R<sup>4</sup> je substituovaný alebo nesubstituovaný benzyl, kde substituenty sú vybrané zo

skupiny zahŕňajúcej halogén, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogén(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, kyano, nitro a fenyl; a každé R<sup>a</sup> je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa: -halogén, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -NR''-C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy a perfluór(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, pričom R', R'' a R''' je každé vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroalkyl, nesubstituovaný aryl, nesubstituovaný heteroaryl, (nesubstituovaný aryl)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl a (nesubstituovaný aryl)oxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

121. Použitie podľa nároku 110, kde zlúčenina je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa:



122. Použitie podľa nároku 97, kde stav sprostredkovaný CXCR3 je zo skupiny, ktorá zahŕňa neurodegeneratívne ochorenia, roztrúsenú sklerózu, systémový lupus erythematosus, reumatoidnú artritídu, aterosklerózu, encefalitídu, meningitídu, hepatitídu, nefritídu, sepsu, sarkoidózu, psoriázu, ekzém, žihľavku, diabetes I. typu, astmu, konjunktivitídu, otitídu, alergickú rinitídu, chronické obštrukčné pľúcne ochorenie, sinusitídu, dermatitídu, zápalové črevné ochorenia, vredovú kolitídu, Crohnovu chorobu, Behcetov syndróm, dnu, rakovinu, vírusovú infekciu, bakteriálnu infekciu, stavy súvisiace s transplantáciou orgánov a stavy súvisiace s transplantáciou pokožky.

123. Použitie podľa nároku 97, kde uvedená zlúčenina moduluje CXCR3.

124. Použitie podľa nároku 110, kde sa uvedená zlúčenina podáva v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, pričom druhá terapeutická látka je vhodná na liečenie neurodegeneratívnych ochorení, roztrúsenej sklerózy, systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy, aterosklerózy, encefalitídy, meningitídy, hepatitídy, nefritídy, sepsy, sarkoidózy, psoriázy, ekzému, žihľavky, diabetes I. typu, astmy, konjunktivitídy, otitídy, alergickej rinitídy, chronického obštrukčného pľúcneho ochorenia, sinusitídy, dermatitídy, zápalového črevného ochorenia, vredovej kolitídy, Crohnovej choroby, Behcetovho syndrómu, dny, rakoviny, vírusovej infekcie, bakteriálnej infekcie, stavov súvisiacich s transplantáciou orgánov a stavov súvisiacich s transplantáciou pokožky.

125. Použitie podľa nároku 124, kde stav súvisiaci s transplantáciou orgánu je stav súvisiaci s transplantáciou kostnej drene alebo stav súvisiaci s transplantáciou tuhého orgánu.

126. Použitie podľa nároku 125, kde stav súvisiaci s transplantáciou tuhého orgánu je stav súvisiaci s transplantáciou obličky, stav súvisiaci s transplantáciou pečene, stav súvisiaci s transplantáciou srdca alebo stav súvisiaci s transplantáciou slinivky brušnej.

127. Použitie podľa nároku 97, kde stavom sprostredkovaným CXCR3 je restenóza.

128. Použitie podľa nároku 97, kde stav sprostredkovaný CXCR3 je zo skupiny, ktorá zahŕňa roztrúsenú sklerózu, reumatoidnú artritídu a stavy spojené s transplantáciou orgánov.

129. Použitie podľa nároku 110, kde sa uvedená zlúčenina použije spolu s ďalšou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny zahŕňajúcej Remicade®, Enbrel®, inhibítor COX-2, glukokortikoid, imunosupresant, methotrexát, predisolón,



azatioprín, cyklofosfamid, takrolimus, mykofenolát, hydroxychlorochín, sulfasalazín, cyklosporín A, D-penicilamín, zlúčenina zlata, antilymfocytový alebo antitymocytový globulín, betaserón, avonex a kopaxón.

130. Použitie podľa nároku 110, kde stav sprostredkovaný CXCR3 je stav súvisiaci s transplantáciou orgánu a uvedená zlúčenina sa použije samotná alebo v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny, ktorá zahŕňa cyklosporín A, FK-506, rapamycín, mykofenolát, prednisolón, azatioprén, cyklofosfamid a antilymfocytový globulín.

131. Použitie podľa nároku 110, kde stav sprostredkovaný CXCR3 je reumatoidná artritída a uvedená zlúčenina sa použije samotná alebo v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny, ktorá zahŕňa metotrexát, sulfasalazín, hydroxychlorochín, cyklosporín A, D-penicilamín, Remicade®, Enbrel®, auranofín a aurotioglukózu.

132. Použitie podľa nároku 110, kde stav sprostredkovaný CXCR3 je roztrúsená skleróza a uvedená zlúčenina sa použije samotná alebo v kombinácii s druhou terapeutickou látkou, vybranou zo skupiny, ktorá zahŕňa betaserón, avonex, azatioprén, kapoxón, prednisolón a cyklofosfamid.

133. Použitie podľa nároku 110, kde uvedeným subjektom je človek.

134. Spôsob modulácie funkcie CXCR3 v bunke, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa uvedenie bunky do styku so zlúčeninou podľa nároku 1.

135. Spôsob modulácie funkcie CXCR3 v bunke, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa uvedenie CXCR3 proteínu do styku so zlúčeninou podľa nároku 1.