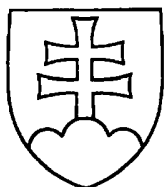


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 17. 12. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 98204444.8  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 23. 12. 1998  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: EP  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 5. 2. 2002  
Vestník ÚPV SR č.: 2/2002  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/10214  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/39082

(11), (21) Číslo dokumentu:

873-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

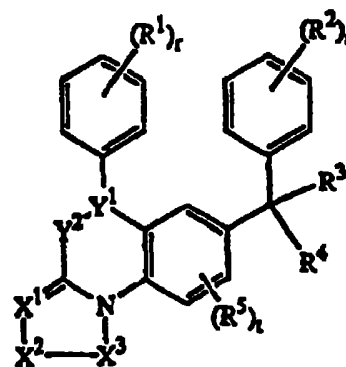
C07D471/04,  
C07D487/04,  
A61K 31/4365,  
A61K 31/519,  
A61P 35/00,  
C07D401/06,  
C07D403/06

- (71) Prihlasovateľ: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;  
(72) Pôvodca: Angibaud Patrick René, Issy-les Moulineaux Cedex, FR;  
Venet Marc Gaston, Issy-les Moulineaux Cedex, FR;  
Bourdrez Xavier Marc, Issy-les-Moulineaux Cedex, FR;  
(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov 1,2-Anelované chinolínové deriváty, spôsob ich prípravy, medziprodukty, farmaceutický prostriedok a ich použitie

(57) Anotácia:

Sú opísané chinolínové deriváty všeobecného vzorca (I), ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izoméne formy, kde  $=X^1-X^2-X^3-$  a  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzbový radikál vzorcov, ktorých význam je uvedený v opise; r a s sú nezávisle každý 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5; t je 0, 1, 2 alebo 3;  $R^3$  je vodík, halogén,  $C_{1-6}$ alkyl, kyanoskupina, halogén $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl, kyano $C_{1-6}$ alkyl, amino $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyltio $C_{1-6}$ alkyl, aminokarbonyl $C_{1-6}$ alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, aryl, aryl $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl, alebo radikál vzorca  $-O-R^{10}$ ,  $-S-R^{10}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $R^4$  je prípadne substituovaný imidazolyl; aryl je prípadne substituovaný fényl alebo naftalenyl;  $R^3$  je  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina alebo halogén; význam substituentov  $R^1$  a  $R^2$  je uvedený v opise. Ďalej je opísaný spôsob ich prípravy, medziprodukty tohto spôsobu, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie v medicíne, pretože majú inhibičnú aktivitu k farnezylyl proteínovej transferáze a geranylgeranyl transferáze.



(I)

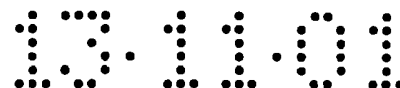
1,2-anelované chinolínové deriváty, spôsob ich prípravy, medzi produkty, farmaceutický prostriedok a ich použitie

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových 1,2-anelovaných chinolínových derivátov, ich prípravy, farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú uvedené nové zlúčeniny a použitia týchto zlúčenín ako liečiva, rovnako ako postupov liečenia podávaním týchto zlúčenín.

### Doterajší stav techniky

Onkogény často kódujú proteínové zložky signálnych dráh, ktoré vedú k stimulácii bunkového rastu a mitogéneze. Expresia onkogenov v kultivovaných bunkách vedie k bunkovej transformácii, charakterizovanej schopnosťou buniek rásť v mäkkom agare a rastom buniek ako hustých ložísk postrádajúcich kontaktnú inhibíciu vykazovanú netransformovanými bunkami. Mutácia a/alebo nadmerná expresia určitých onkogenov je často spojená s ľudskou rakovinou. Konkrétna skupina onkogénov je známa ako *ras*, ktorá bola identifikovaná u cicavcov, vtákov, hmyzu, mäkkýšov, rastlín, húb a kvasiniek. Rodina cicavčích *ras* onkogénov sa skladá z troch veľkých členov ("izomorfov"): onkogény *H-ras*, *K-ras* a *N-ras*. Tieto onkogény *ras* kódujú vysoko príbuzné proteíny genericky známe ako  $p21^{ras}$ . Pri pripojení na plazmové membrány, mutantné alebo onkogénne formy  $p21^{ras}$  poskytnú signál pre transformáciu a nekontrolovaný rast maligných nádorových buniek. Na dosiahnutie tohto transformačného potenciálu sa musí prekursor  $p21^{ras}$  onkoproteínu podrobiť enzymaticky katalyzovanej farnezyllácii cysteínového zvyšku umiestneného v karboxylom zakončenom tetrapeptide. Takže inhibítory enzýmov, ktoré katalyzujú túto modifikáciu, napr. farnezyl transferáza, budú brániť pripojeniu  $p21^{ras}$  a blokovať aberujúci rast ras-transformovaných nádorov. Všeobecne sa v stave techniky uznáva, že



inhibítory farnezylyl transferázy môžu byť veľmi vhodné ako protirakovinové činidlá proti nádorom, v ktorých sa *ras* podieľa na transformácii.

*K-ras* B izoforma bola zistená ako dominantná izoforma, ktorá je mutovaná v karcinómoch ľuďí, predovšetkým karcinómoch v hrubom čreve (50% výskyt) a pankrease (90% výskyt). Avšak bolo rovnako zistené, že aktivácia proteínu *ras* v *K-ras* B izoforme transformovaných karcinómov je rezistentná k inhibícii farnezylyl transferázy. Izoforma prepožičiava rezistenciu voči inhibítorom farnezylyl transferázy, ale robí túto izoformu takisto substrátom pre geranylgeranyl transferázu I. Preto inhibítory geranylgeranyl transferázy môžu inhibovať aberujúci rast *K-ras* transformovaných tumorov, ktoré sú rezistentné voči inhibítorom farnezylyl transferázy.

Pretože sú mutované onkogénne formy *ras* často nachádzané v mnohých ľudských karcinómoch, predovšetkým vo viac ako 50 % karcinómov hrubého čreva a pankreasu (Kohl a kol., Science, zv. 260, 1834-1837, 1993), predpokladá sa, že by inhibítory farnezylyl transferázy mohli byť veľmi užitočné proti týmto typom rakoviny.

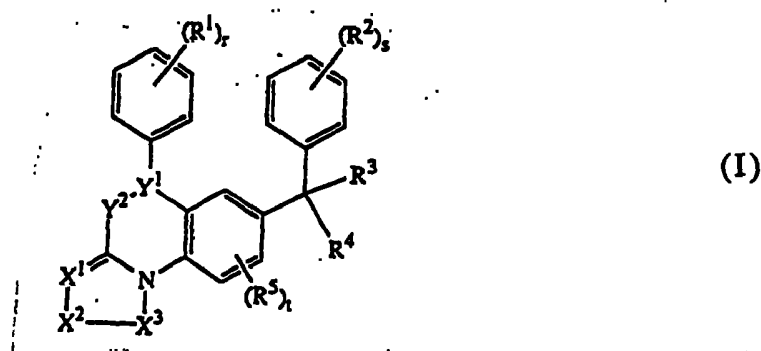
V EP-0 371 564 sa opisuje (1H-azol-1-ylmetyl)substituovaný chinolín a chinolínové deriváty, ktoré potlačujú plazmovú elimináciu retinových kyselín. Niektoré z týchto zlúčenín majú rovnako schopnosť inhibovať tvorbu androgénov z progestínov a/alebo inhibovať pôsobenie aromatázového enzýmového komplexu.

Vo WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 a WO 98/49157 sú opísané 2-chinolínové deriváty, ktoré vykazujú inhibičnú aktivitu voči farnezylyl transferáze.

Podstata vynálezu

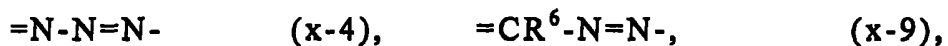
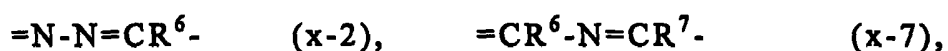
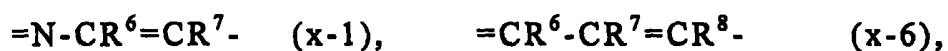
Neočakávane bolo zistené, že predložené nové 1,2-anelované chinolínové zlúčeniny, nesúce dusíkom alebo uhlíkom viazaný imidazol, vykazujú inhibičnú aktivitu k farnezylyl proteínovej transferáze a geranylgeranyl transferáze.

Predložený vynález sa týka zlúčenín vzorca



alebo farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami a ich stereochemicky izomérnych foriem, kde

$=X^1-X^2-X^3-$  je trojväzný radikál vzorca



kde každé  $R^6$ ,  $R^7$ , a  $R^8$  sú nezávisle vodík,  $C_{1-4}$ alkyl, hydroxyskupina,  $C_{1-4}$ alkyloxyskupina, aryloxyskupina,  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl, hydroxy $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkyloxy $C_{1-4}$ alkyl, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)amino $C_{1-4}$ alkyl, kyanoskupina, aminoskupina, tioskupina,  $C_{1-4}$ alkyltioskupina, aryltioskupina alebo aryl;

$>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca

- $>CHCHR^9-$  (y-1),  
 $>C=N-$  (y-2),  
 $>CH-NR^9-$  (y-3), alebo  
 $>C=CR^9-$  (y-4);

kde každé  $R^9$  je nezávisle vodík, halogén, halogénkarbonyl, aminokarbonyl, hydroxy $C_{1-4}$ alkyl, kyanoskupina, karboxyl,  $C_{1-4}$ alkyl $C_{1-4}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-4}$ alkyloxy $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)amino, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)amino $C_{1-4}$ alkyl, aryl;

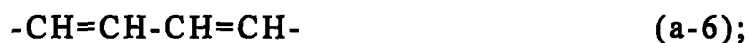
r a s sú nezávisle každý 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

t je 0, 1, 2 alebo 3;

každé  $R^1$  a  $R^2$  sú nezávisle hydroxyskupina, halogén, kyanoskupina,  $C_{1-6}$ alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxyskupina,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, hydroxy $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyltioskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, amino $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, aryl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, aryloxyskupina alebo aryl $C_{1-6}$ alkyloxyskupinam, hydroxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, amino $C_{1-6}$ alkyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminokarbonyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl; alebo

dva  $R^1$  alebo  $R^2$  substituenty susediace popri seba na fenylovom kruhu môžu nezávisle tvoriť spoločne dvojväzný radikál vzorca

- $-O-CH_2-O-$  (a-1),  
 $-O-CH_2-CH_2-O-$  (a-2),  
 $-O=CH=CH-$  (a-3),  
 $-O-CH_2-CH_2-$  (a-4),  
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$  (a-5), alebo



$R^3$  je vodík, halogén,  $C_{1-6}$ alkyl, kyanoskupina, halogén $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl, kyano $C_{1-6}$ alkyl, amino $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyltio $C_{1-6}$ alkyl, aminokarbonyl $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy-karbonyl, hydroxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, aryl, aryl $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl;

alebo radikál vzorca



kde  $R^{10}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aryl, aryl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl, alebo radikál vzorca  $-\text{Alk}-\text{OR}^{13}$  alebo  $-\text{Alk}-\text{NR}^{14}R^{15}$ ;

$R^{11}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl alebo aryl $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl, hydroxyskupina, aminoskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina;  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl  $C_{1-6}$ alkyl, aryl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonylaminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminoskupina,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aminokarbonyl, arylkarbonyl, halogén  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aryl  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminokarbonyl, pričom alkylová časť môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými z arylu alebo  $C_{1-3}$ alkyloxykarbonylu, aminokarbonylkarbonylu, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkylkarbonylu, alebo radikálom alebo vzorca  $-\text{Alk}-\text{OR}^{13}$  alebo  $-\text{Alk}-\text{NR}^{14}R^{15}$ ;

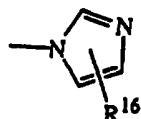
pričom Alk je  $C_{1-6}$ alkándiyl;

$R^{13}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, hydroxy  $C_{1-6}$ alkyl, aryl alebo aryl  $C_{1-6}$ alkyl;

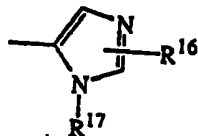
$R^{14}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl alebo aryl  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{15}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aryl, alebo aryl  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^4$  je radikál vzorca



(c-1),



(c-2),

kde  $R^{16}$  je vodík, halogén, aryl,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkyloxy $C_{1-6}$ alkylalkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyltioskupina, aminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyltio $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylS(O) $C_{1-6}$ alkyl alebo  $C_{1-6}$ alkylS(O) $_2$  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{16}$  môže takisto byť viazaný na jeden z atómov dusíka v imidazolovom kruhu vo vzorci (c-1) alebo (c-2), pričom v tomto prípade je význam  $R^{16}$ , pokiaľ je viazaný na dusík, obmedzený na vodík, aryl,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkylS(O),  $C_{1-6}$ alkyl, alebo  $C_{1-6}$ alkylS(O) $_2$ - $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{17}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, trifluórmetyl, alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminosulfonyl.;

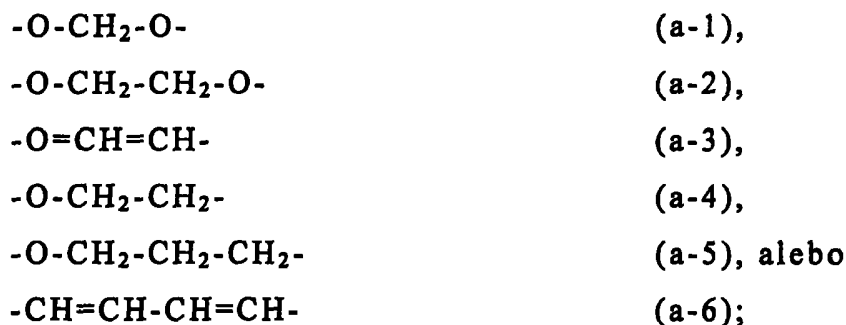
$R^5$  je  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy alebo halogén-;

Aryl je fenyl, naftyl, alebo fenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, každý nezávisle vybraný z halogén-,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupiny, alebo trifluórmetylu.

Konkrétna skupina zlúčenín obsahuje tieto zlúčeniny vzorca (I), kde každé  $R^1$  a  $R^2$  sú nezávisle hydroxyskupina, halogénskupina, kyanoskupina,  $C_{1-6}$ alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxyskupina,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, hydroxy $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ -alkyltioskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxy  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyl-oxykarbonyl, amino $C_{1-}$

<sub>6</sub>alkyloxyskupina, mono- alebo di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)aminoskupina, mono- alebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkyl-oxyskupina, aryl, arylC<sub>1-6</sub>alkyl, aryloxyskupina alebo arylC<sub>1-6</sub>alkyl-oxyskupina, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl; alebo

dva R<sup>1</sup> alebo R<sup>2</sup> substituenty susediace na fenylovom kruhu môžu tvoriť dohromady dvojväzný radikál vzorca



R<sup>16</sup> je vodík na vodík, halogén, aryl, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxyskupina, C<sub>1-6</sub>alkyltioskupina, mono- alebo di-(C<sub>1-4</sub>alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxy-karbonyl, C<sub>1-6</sub>alkyltioC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkylS(O)C<sub>1-6</sub>alkyl, alebo C<sub>1-6</sub>alkylS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl;

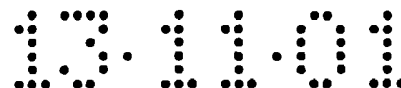
R<sup>16</sup> tiež môže byť viazaný na atómy dusíka v imidazolovom kruhu vzorca

(c-1), v tomto prípade význam R<sup>16</sup>, pokiaľ je viazaný na dusík, je obmedzený na vodík, aryl, C<sub>1-6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkyloxyC<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>1-6</sub>alkyloxykarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylS(O)C<sub>1-6</sub>alkyl alebo C<sub>1-6</sub>alkylS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>alkyl;

R<sup>17</sup> je vodík, C<sub>1-6</sub>alkyl, trifluórmetyl, alebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminosulfonyl.

Ako sa bude používať v nasledujúcich definíciách a ďalej, halogén je generické označenie pre fluór, chlór, jód a bróm; termín C<sub>1-4</sub>alkyl definuje priamy a vetvený reťazec nasýtených uhľovodíkových radikálov, majúci od 1 do 4 atómov uhlíka, ako je napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl a podobné; termín C<sub>1-6</sub>alkyl zahŕňa C<sub>1-4</sub>alkylové radikály a ich vyššie homológy, majúce 5 až 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 2-metylbutyl, pentyl, hexyl, 2-



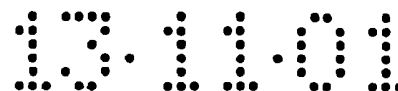


metylpentyl a podobné;  $C_{1-6}$ alkándiyl definuje dvojitú väzbu priame alebo vetvené reťazce nasýtených uhlíkových radikálov majúcich od 1 do 6 atómov uhlíka, ako je napríklad metylén, 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl, 1,5-pentándiyl, 1,6-hexándiyl a ich vetvené izoméry;  $C_{2-6}$ alkenyl definuje priame alebo vetvené reťazce uhlíkových radikálov obsahujúcich jednu dvojnú väzbu a majúce od 2 do 6 atómov uhlíka, ako je napríklad etenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-metyl-2-butenyl, a podobné. Termín "S(O)" označuje sulfoxid a "S(O)<sub>2</sub>" sulfón.

Výrazom farmaceuticky prijateľné kyselinové adičné soli, ako boli spomínané hore sa rozumie, že zahŕňajú formy terapeuticky účinných netoxických adičných solí s kyselinami, ktoré sú zlúčeniny vzorca (I) schopné tvoriť. Zlúčeniny vzorca (I), ktoré majú bázické vlastnosti, môžu byť konvertované na ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami spracovaním uvedenej bázickej formy s vhodnou kyselinou. Príslušné kyseliny zahŕňajú napríklad anorganické kyseliny ako kyseliny halogenovodíkové, čiže chlorovodíková alebo bromovodíková kyselina; sírová, dusičná, fosforečná a podobné kyseliny; alebo organické kyseliny, ako je napríklad kyselina octová, propánová, hydroxyoctová, mliečna, pyrohroznová, oxalová (čiže etándiová), malónová, jantárová (čiže butándiová kyselina), maleínová, fumarová, jablčná, vínna, citrónová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, cyklámová, salicylová, p-aminosalicylová, pamoová a podobné kyseliny.

Termín kyslé adičné soli takisto zahŕňa hydráty a adičné formy s rozpúšťadlami, ktoré sú schopné zlúčeniny vzorca (I) tvoriť. Príkladmi takých foriem sú napríklad hydráty, alkoholáty a podobné.

Termín "stereochemicky izoméne formy" zlúčenín vzorca (I), ako sa tu používa, definuje všetky možné zlúčeniny vytvorené z



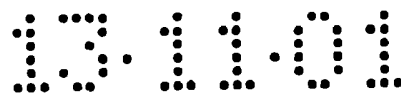
rovnakých atómov viazaných rovnakou sekvenciou väzieb, ale majúce odlišné trojrozmerné štruktúry, ktoré nie sú vnútorne zameniteľné, v ktorých sa zlúčeniny vzorca (I) môžu vyskytovať. Pokiaľ to nie je uvedené alebo spomínané inak, označuje chemické označenie zlúčenín zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem, ktoré uvedená zlúčenina môže vykazovať. Uvedená zmes môže obsahovať všetky diastereoméry a/alebo enantioméry základnej molekulovej štruktúry uvedenej zlúčeniny. Všetky stereochemicky izoméne formy zlúčenín vzorca (I), v čistej forme alebo v zmesi navzájom, sú brané za zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Niektoré zo zlúčenín vzorca (I) môžu rovnako existovať v svojich tautomérnych formách. O týchto formách, hoci nie sú explicitne uvedené v hore uvedenom vzorci, sa predpokladá, že sú zahrnuté do rozsahu predloženého vynálezu.

Pokiaľ to nebude uvedené inak, termín "zlúčeniny vzorca (I)" je mienený tak, že takisto zahŕňa farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a všetky stereoizoméne formy.

Skupina zaujímavých zlúčenín sa skladá z tých zlúčenín vzorca (I), kde platí jedno alebo viac z nasledujúcich obmedzení:

- $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-1), (x-2), (x-3), (x-4) alebo (x-9), kde každé  $R^6$  nezávisle je vodík,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ -alkyloxykarbonyl, aminoskupina alebo aryl, a  $R^7$  je vodík;
- $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-1), (y-2), (y-3) alebo (y-4), kde každé  $R^9$  je nezávisle vodík, halogén, karboxyl,  $C_{1-4}$ -alkyl alebo  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl;
- r je 0, 1, alebo 2;
- s je 0 alebo 1;
- t je 0;

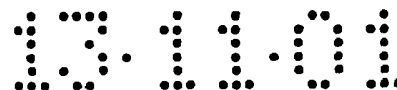


- $R^1$  je halogén,  $C_{1-6}$ alkyl alebo dva  $R^1$  substituenty orto-navzájom na fenylovom kruhu môžu nezávisle spoločne tvoriť dvojjväzný radikál vzorca (a-1);
- $R^2$  je halogén;
- $R^3$  je halogén alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), pričom
  - $R^{10}$  je vodík alebo radikál vzorca  $-Alk-OR^{13}$ .
  - $R^{11}$  je vodík;
  - $R^{12}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, hydroxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina alebo mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl;
  - Alk je  $C_{1-6}$ alkándiyl a  $R^{13}$  je vodík;
- $R^{14}$  je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), kde
  - $R^{16}$  je vodík, halogén, alebo mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminoskupina;
  - $R^{17}$  je vodík alebo  $C_{1-6}$ alkyl;
- aryl je fenyl.

Konkrétna skupina zlúčenín sa skladá z tých zlúčenín vzorca (I), kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojjväzný radikál vzorca (x-1), (x-2), (x-3) alebo (x-9),  $>Y^1-Y^2-$  je trojjväzný radikál vzorca (y-2), (y-3) alebo (y-4), r je 0 alebo 1; s je 1; t je 0;  $R^1$  je halogén,  $C_{1-4}$ alkyl alebo tvorí dvojjväzný radikál vzorca (a-1);  $R^2$  je halogén alebo  $C_{1-4}$ alkyl,  $R^3$  je vodík alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3),  $R^4$  je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2),  $R^6$  je vodík,  $C_{1-4}$ alkyl alebo fenyl;  $R^7$  je vodík,  $R^9$  je vodík alebo  $C_{1-4}$ alkyl,  $R^{10}$  je vodík alebo  $-Alk-OR^{13}$ ,  $R^{11}$  je vodík, a  $R^{12}$  je vodík alebo  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl; a  $R^{13}$  je vodík.

Výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde

$=X^1-X^2-X^3$  je trojjväzný radikál vzorca (x-1),  $>Y^1-Y^2-$  je trojjväzný radikál vzorca (y-4), r je 0 alebo 1, s je 1, t je 0,  $R^1$  je halogén, prednostne chlór a najvýhodnejšie 3-chlór-,  $R^2$  je halogén, prednostne 4-chlór- alebo 4-fluór-,  $R^3$  je vodík alebo radikál vzorca (b-1) alebo



(b-3),  $R^4$  je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2),  $R^6$  je vodík,  $R^7$  je vodík,  $R^9$  je vodík,  $R^{10}$  je vodík,  $R^{11}$  je vodík a  $R^{12}$  je vodík.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-2) alebo (x-3),  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-2), (y-3) alebo (y-4), r a s sú 1, t je 0,  $R^1$  je halogén, prednostne chlór-, a najvýhodnejšie 3-chlór-, alebo  $R^1$  je  $C_{1-4}$ alkyl, prednostne 3-metyl,  $R^2$  je halogén, prednostne chlór-, a najvýhodnejšie 4-chlór-,  $R^3$  je radikál vzorca (b-1) alebo (b-3),  $R^4$  je radikál vzorca (c-2),  $R^6$  je  $C_{1-4}$ alkyl,  $R^9$  je vodík,  $R^{10}$  a  $R^{11}$  sú vodík a  $R^{12}$  je vodík alebo hydroxyskupina.

Najvýhodnejšími zlúčeninami vzorca (I) sú:

7-[(4-fluórfenyl)(1*H*-imidazol-1-yl)metyl]-5-fenylimidazol-[1.2-a]-chinolín;

$\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-fenylimidazo-[1.2-a]-chinolín-7-metanol;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-imidazo[1.2-a]chinolín-7-metanol;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-imidazo[1.2-a]chinolín-7-metánamín;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1.5-a]chinolín-7-metánamín;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-1-metyl- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4.3-a]chinolín-7-metanol;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1.5-a]chinolín-7-metánamín;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-  
tetrazolo[1.5-a]chinazolín-7-metanol;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-  
5-yl)tetrazolo[1.5-a]chinazolín-7-metanol;

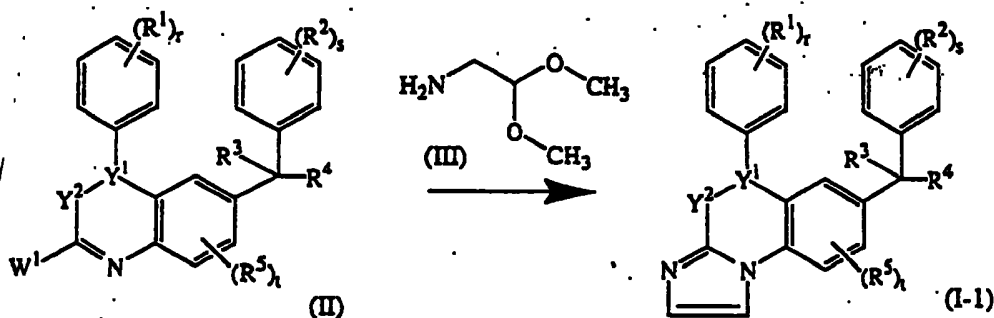
5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-  
tetrazolo[1.5-a]chinazolín-7-metánamín;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-*N*-hydroxy- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-  
5-yl)tetrahydro[1.5-a]chinolín-7-metánamín;

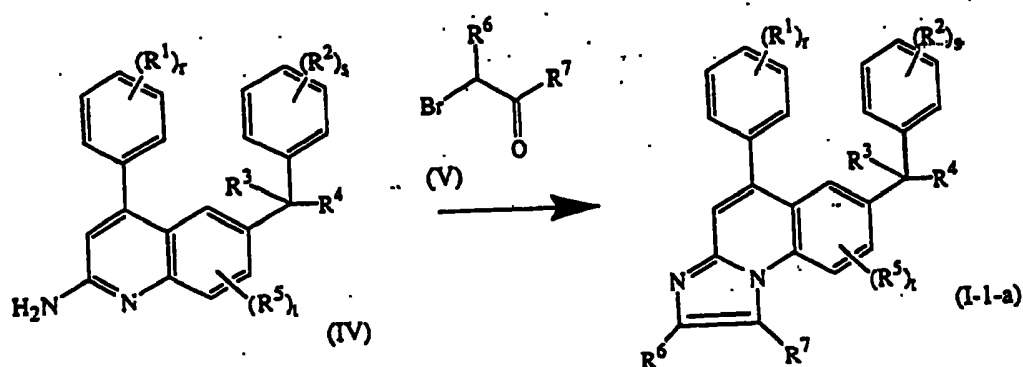
$\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-(3-metylfenyl)-  
tetrazolo[1.5-a]chinolín-7-metánamín;

ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a ich stereo-  
chemicky izoméne formy.

Zlúčeniny vzorca (I), kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-1) a  $R^6$  a  $R^7$  sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1), môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s reakčnou látkou vzorca (III) alebo jej funkčnými derivátmi, kde  $W^1$  je príslušná odstupujúca skupina, ako je chlór-, nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou, ktorá môže byť vykonaná v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je xylén, a v prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad kyseliny octovej. Reakcia sa bežne uskutočňuje za zvýšených teplôt ležiacich v rozmedzí od 80°C do teploty refluxu.

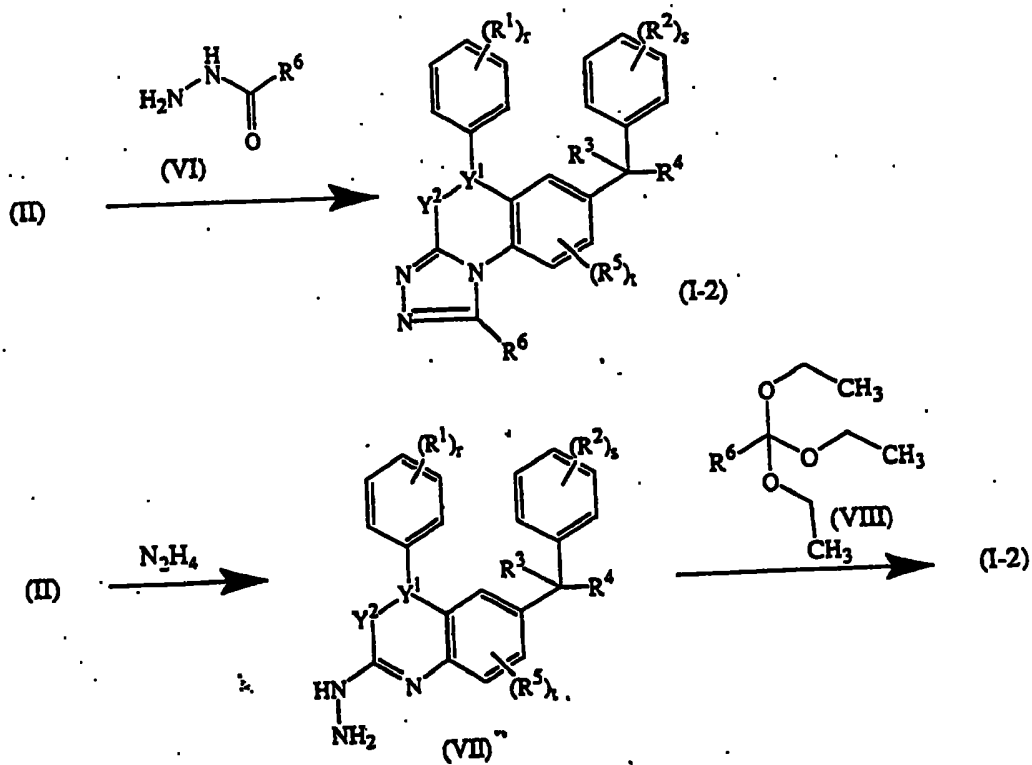


Alternatívne zlúčeniny vzorca (I), kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-1),  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-4),  $R^9$  je vodík a  $R^6$  a/alebo  $R^7$  nie sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1-a), môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (IV) s reakčnou látkou vzorca (V), nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou, ktorá môže byť vykonávaná v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je etanol. Reakcia sa bežne vykonáva pri teplotách ležiacich v rozmedzí od teploty miestnosti do  $80^\circ\text{C}$ .

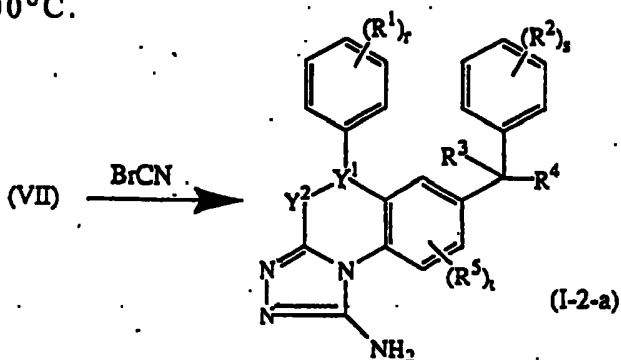


Zlúčeniny vzorca (I), kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-2), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-a), môžu byť všeobecne pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (II) s medziproduktom vzorca (VI). Uvedená reakcia sa môže vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je 1-butanol, pri zvýšených teplotách ležiacich v rozmedzí od  $80^\circ\text{C}$  do teploty refluxu.

Alternatívne môžu byť zlúčeniny vzorca (I-2) pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (VIII) s medziproduktom vzorca (VII). Uvedená reakcia sa môže vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je n-butanol, pri teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu. Medziprodukty vzorca (VII) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s  $\text{N}_2\text{H}_4$ . Uvedená reakcia môže prebiehať v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je dioxán. Reakcia sa bežne uskutočňuje pri teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a  $100^\circ\text{C}$ .



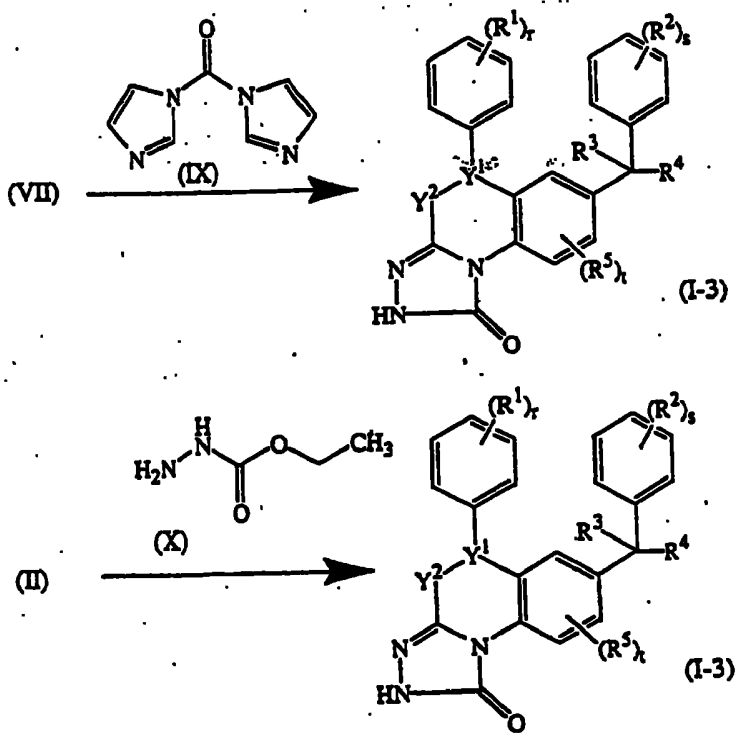
Zlúčenina vzorca (I-2), kde  $\text{R}^6$  je amín, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-2-a), môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (VII) s  $\text{BrCN}$  v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je metanol. Reakcia sa bežne uskutočňuje pri teplotách ležiacich v rozmedzí medzi  $0^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ .



Zlúčeniny vzorca (I), kde  $=\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-3), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-3), môžu byť všeobecne

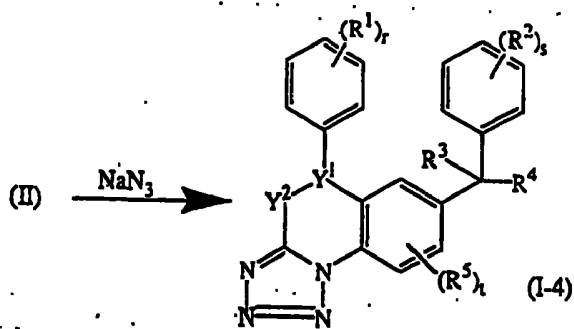
pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (IX) s medziproduktom vzorca (VII) v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa môže vykonávať pri teplotách ležiacich v rozmedzí medzi 0°C a 50°C.

Alternatívne môžu byť zlúčeniny vzorca (I-3) pripravené reakciou zlúčeniny vzorca (X) s medziproduktom vzorca (II). Uvedená reakcia sa môže vykonávať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je 1-butanol, pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí od 80°C do teploty refluxu.

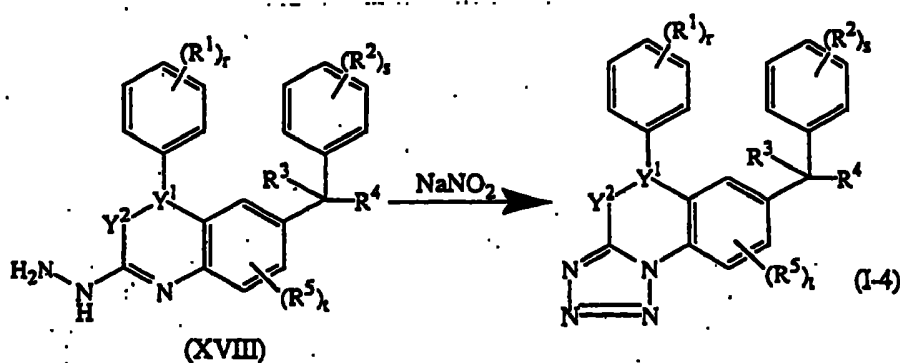


Zlúčeniny vzorca (I), kde =X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup> je trojväzný radikál vzorca (x-4), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-4), môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s NaN<sub>3</sub> v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je N,N-dimetylformamid. Uvedená reakcia sa môže vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi 60°C a 150°C.



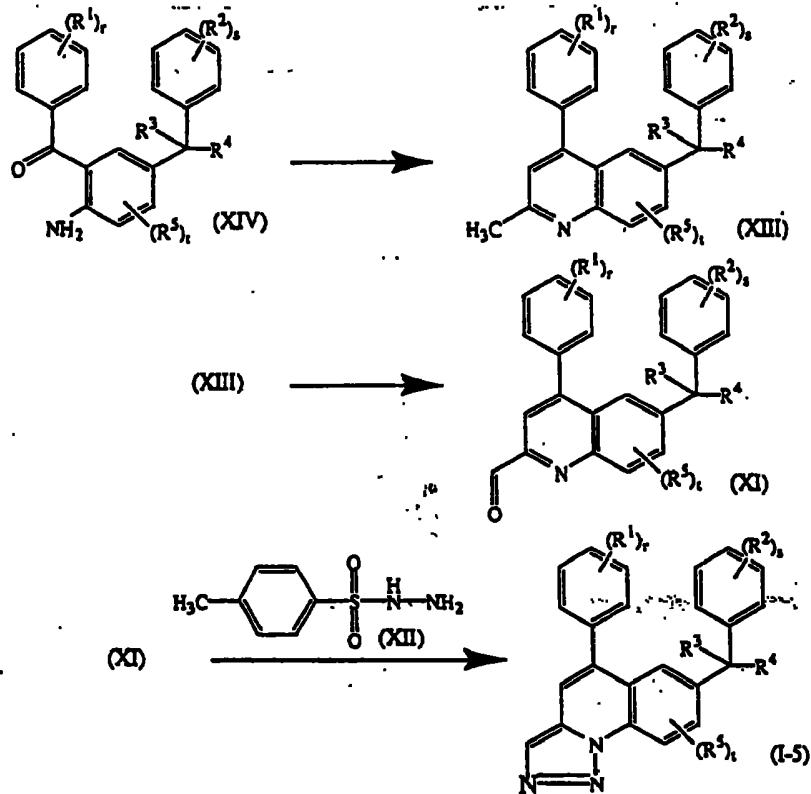


Zlúčeniny vzorca (I-4) môžu byť takisto pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XVIII) s  $\text{NaNO}_2$  v kyslom vodnom prostredí, ako je napríklad  $\text{HCl}$  vo vode.

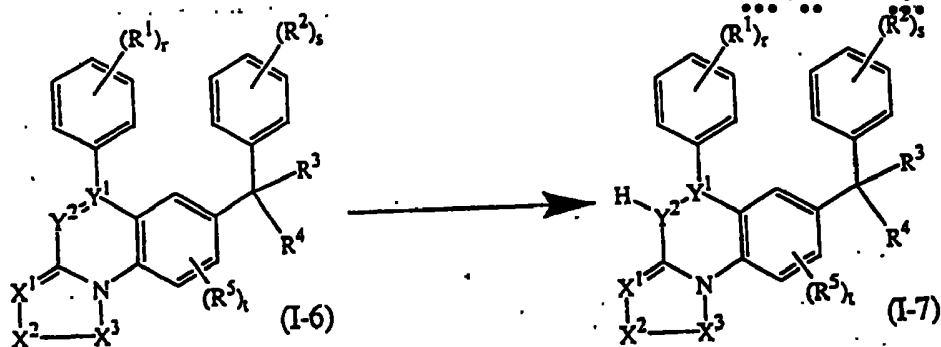


Zlúčeniny vzorca (I), kde  $=\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-9),  $>\text{Y}^1-\text{Y}^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-4) a  $\text{R}^9$  je vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-5), môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XI) so zlúčeninou vzorca (XII) v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je metanol. Bežné reakčné teploty ležia v rozmedzí od teploty miestnosti do  $80^\circ\text{C}$ . Medziprodukty vzorca (XI) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIII) s  $\text{SeO}_2$  v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je dioxán. Reakcia sa môže bežne vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu. Medziprodukty vzorca (XIII) môžu byť všeobecne pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s 2-propanónom v kyselinovom roztoku, ako je zmes kyseliny octovej a  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Reakcia sa môže bežne vykonávať pri zvýšenej

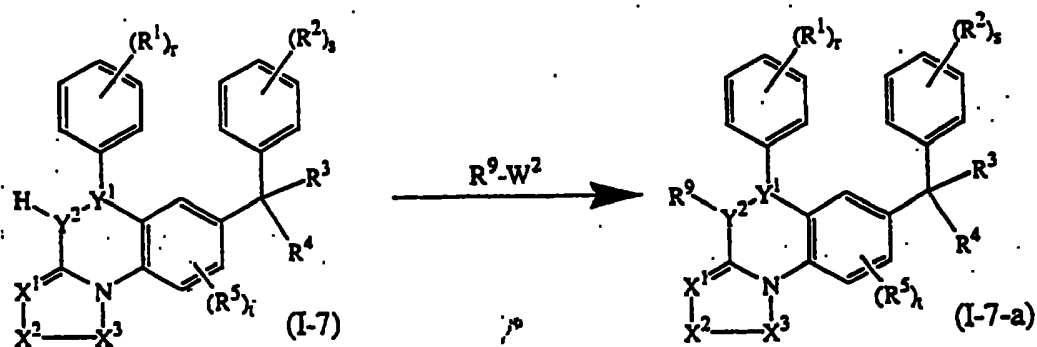
teplote ležiacej v rozmedzí medzi teplotou miestnosti a teplotou refluxu.



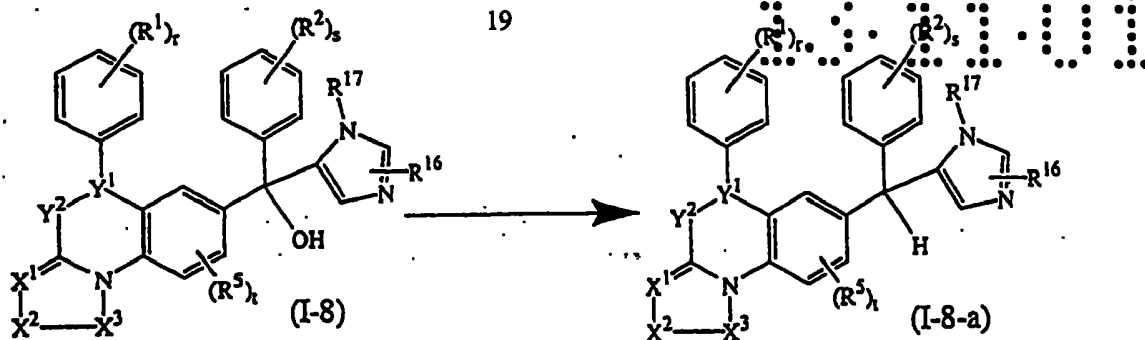
Zlúčeniny vzorca (I-6), definované ako zlúčeniny vzorca (I), kde  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-2) alebo (y-4), môžu byť konvertované na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca (I-7), kde  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R<sup>9</sup> je vodík, použitím zo stavu techniky známych redukčných postupov, ako je spracovanie s NaBH<sub>4</sub> alebo LiAlH<sub>4</sub> vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo tetrahydrofurán.



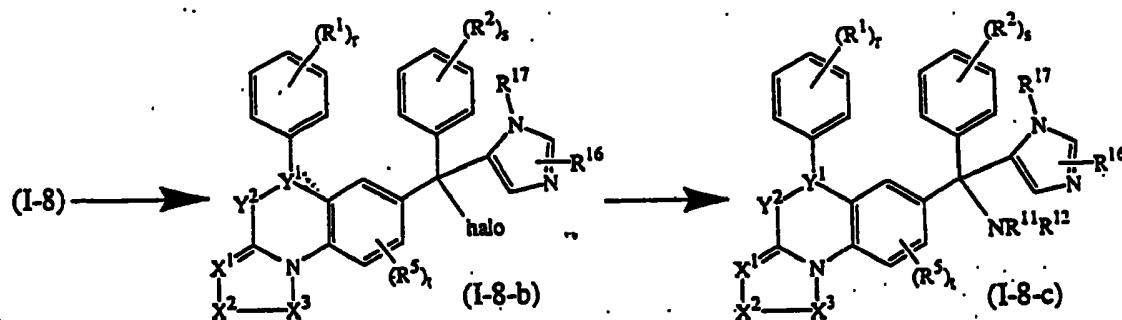
Obrátene, zlúčeniny vzorca (I-7) môžu byť konvertované na zlúčeniny vzorca (I-7-a), kde  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a  $R^9$  je iný ako vodík, reakciou týchto zlúčenín vzorca (I-7) s reakčným činidlom vzorca  $R^9-W^2$ , kde  $W^2$  je vhodná odstupujúca skupina ako je jód-, v reakčne inertnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid a v prítomnosti NaH. Reakcia sa bežne uskutočňuje pri teplotách ležiacich medzi  $0^\circ\text{C}$  a teplotou miestnosti.



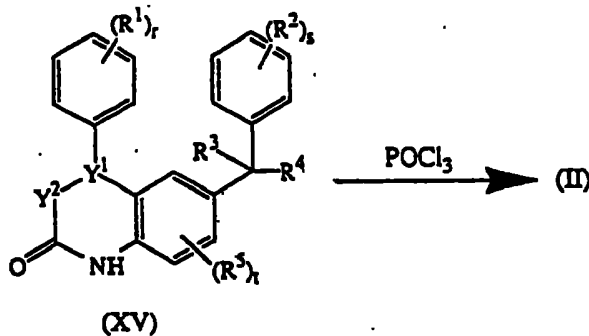
Zlúčeniny vzorca (I), kde  $R^3$  je radikál vzorca (c-2) a  $R^4$  je hydroxyskupina, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-8), môžu byť konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-a), kde  $R^4$  je vodík, tým, že sa podrobia zlúčeniny vzorca (I-8) vhodným redukčným podmienkam, ako je miešanie v kyseline octovej v prítomnosti formamidu.



Ďalej môžu byť zlúčeniny vzorca (I-8) konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-b), kde  $R^4$  je halogén, reakciou zlúčenín vzorca (I-8) s vhodným halogenačným činidlom, ako je tionylchlorid alebo bromid fosforitý. Následne môžu byť zlúčeniny vzorca (I-8-b) spracované s reakčným činidlom vzorca  $H-NR^{11}R^{12}$  v reakčne inertnom rozpúšťadle, čím sa získajú zlúčeniny vzorca (I-8-c).



Medziprodukty vzorca (II) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XV) s vhodným halogenačným činidlom, ako je  $POCl_3$ .

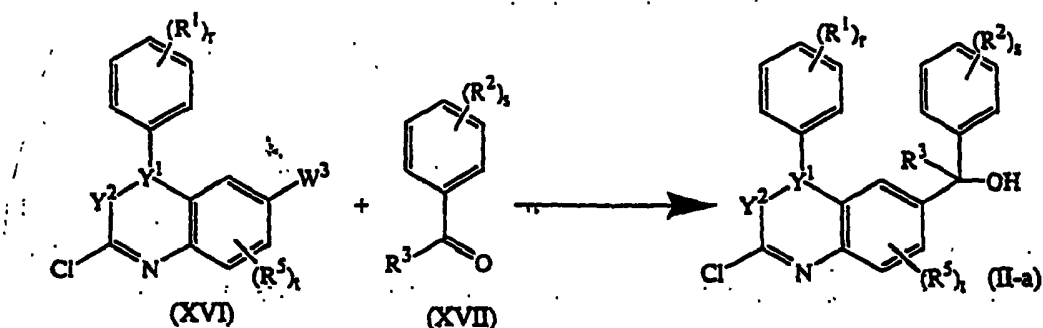


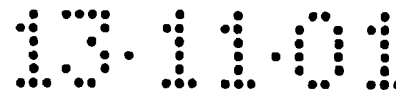
Medziprodukty vzorca (XV), kde  $>Y^1-Y^2-$  je vzorca (y-1) alebo (y-4) a  $R^4$  je vzorca (c-1), môžu byť pripravené ako je opísané vo WO 97/16443, od strany 6 riadku 16 do strany 16 riadku 3.

Medziprodukty vzorca (XV), kde  $>Y^1-Y^2-$  je vzorca (y-1) alebo (y-4) a  $R^4$  je vzorca (c-2), môžu byť pripravené, ako je opísané vo WO 97/21701, od strany 7 riadku 28 do strany 16 riadku 3.

Medziprodukty vzorca (XV), kde  $>Y^1-Y^2-$  je vzorca (y-2) alebo (y-3) a  $R^4$  je vzorca (c-1) alebo (c-2), môžu byť pripravené, ako je opísané vo WO 98/49157, od strany 6 riadku 27 do strany 13 riadku 14.

Alternatívne môžu byť medziprodukty vzorca (II), kde  $W^1$  je chlór- a  $R^3$  je hydroxy-, reprezentované medziproduktmi vzorca (II-a), pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XVI), kde  $W^3$  je vhodná odstupujúca skupina ak je Br, s medziproduktom-ketónom vzorca (XVII). Táto reakcia sa uskutočňuje konvertovaním medziproduktu vzorca (XVI) na organokovovú zlúčeninu, jej miešaním so silnou bázou, ako je butyllítium, a následne pridávaním medziproduktu ketónu vzorca (XVII). Hydroxyderivát môže byť následne konvertovaný na ďalšie medziprodukty, kde  $R^4$  má iný význam, pomocou zo stavu techniky známych transformácií funkčných skupín.





Medziprodukty vzorca (IV) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s  $\text{CH}_3\text{CN}$  v prítomnosti  $\text{NaH}$  a vhodnej bázy ako pyridínu. Reakcia sa môže bežne vykonávať pri zvýšenej teplote ležiacej v rozmedzí medzi  $50^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ .

Medziprodukty vzorca (XIV) môžu byť pripravené postupmi opísanými vo WO 97/16443 a WO 97/21701.

Zlúčeniny vzorca (I) a niektoré medziprodukty majú v svojej štruktúre aspoň jedno stereogénne centrum. Toto stereogénne centrum môže byť prítomné v R alebo S konfigurácii.

Zlúčeniny vzorca (I), ako sú pripravené v hore uvedených postupoch, sú zvyčajne racemické zmesi enantiomérov, ktoré môžu byť oddelené navzájom postupmi rezolúcie známymi zo stavu techniky. Racemické zlúčeniny vzorca (I) môžu byť konvertované na zodpovedajúce formy diastereomérnych solí reakciou s vhodnou chirálnou kyselinou. Uvedené formy diastereomérnych solí sú postupne separované, napríklad selektívnou alebo frakčnou kryštalizáciou, a enantioméry sú z nich potom uvoľnené alkáliou. Alternatívny postup separácie enantiomérnych foriem zlúčenín vzorca (I) zahŕňa kvapalinovú chromatografiu pri použití chirálnej stacionárnej fázy. Uvedené čisté stereochemicky izoméne formy môžu byť tiež odvodené zo zodpovedajúcich čistých stereochemicky izomérnych foriem príslušných východiskových materiálov, s tým, že reakcia prebieha stereošpecificky. Výhodne, pokiaľ je požadovaný špecifický stereoizomér, uvedená zlúčenina bude syntetizovaná stereošpecifickými metódami prípravy. Tieto metódy s výhodou využívajú enantiomérne čisté východiskové materiály.

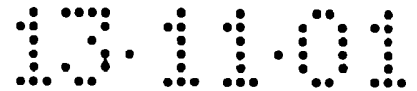
Zlúčeniny vzorca (I), farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami a ich stereoizoméne formy majú hodnotné farmakologické vlastnosti v tom, že prekvapivo majú inhibičné účinky ako farnezylný proteín transferázy (FPTázy) i geranylgeranyl transferázy (GGTázy).

Ďalej zlúčeniny vzorca (I), predovšetkým tie zlúčeniny vzorca (I), kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-4), vykazujú potenčnú inhibíciu GGTázy .

Ďalšie zlúčeniny vzorca (I) sú stanovené ako zvláštne vhodné na inhibíciu aktivity FPTázy.

Tento vynález poskytuje metódy inhibície abnormálneho rastu buniek, vrátane transformovaných buniek, podávaním účinného množstva zlúčeniny podľa vynálezu. Abnormálny rast buniek sa týka rastu buniek nezávisle od normálneho mechanizmu rastu (napr. strata inhibície kontaktu). Ten zahŕňa abnormálny rast : (1) nádorových buniek (tumorov) exprimujúcich aktivovaný *ras* onkogén; (2) nádorových buniek, v ktorých je *ras* proteín aktivovaný ako výsledok onkogénnej mutácie iného génu; (3) benígnych alebo malígnych buniek iných proliferačných ochorení, v ktorých prebieha aberujúca *ras* aktivácia. Ďalej sa v literatúre predpokladá, že *ras* onkogény sa podieľajú na raste tumorov *in vivo* nie len priamym účinkom na rast nádorových buniek, ale tiež nepriamo, teda podporovaním tumorom indukovanej angiogenézy (Rak, J. a kol., *Cancer Research*, 55, 4575-4580, 1995). Preto by farmakologicky cieleňé mutantné *ras* onkogény prípadne mohli potlačovať rast pevných tumorov *in vivo*, z časti, inhibíciou angiogenézy indukovanej tumorom.

Tento vynález takisto poskytuje spôsob inhibície rastu tumorov podávaním účinného množstva zlúčeniny podľa predloženého vynálezu subjektu, napr. cicavcovi ( a konkrétne človekovi), ktorý potrebuje také liečenie. Konkrétne tento vynález poskytuje spôsob inhibície rastu tumorov exprimujúcich aktivovaný *ras* onkogén podávaním účinného množstva zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Príklady tumorov, ktoré môžu byť inhibované, ale bez obmedzenia sa iba na nich, sú rakovina pľúc (čiže adenokarcinóm), rakoviny pankreasu (ako pankreatický karcinóm ako taký, napríklad exokrinný pankreatický karcinóm), rakoviny časti hrubého čreva (ako kolorektálne karcinómy,



ako je napr. adenokarcinóm časti hrubého čreva a adenóm časti hrubého čreva), hematopoéznych tumorov lymfoidného kmeňa (ako akútna leukémia lymfocytov, lymfóm B-buniek, Burkittov lymfóm), myeloidná leukémia (napr. akútna myelogénna leukémia (AML), tyroidná folikulárna rakovina, myelodysplastický syndróm (MDS), tumory mezenchymálneho pôvodu (ako fibrosarkómy a rabdomyosarkómy), melanómy, teratokarcinómy, neuroblastómy, gliómy, benígny tumor kože (ako keratoacantomas), karcinóm prsníka, karcinóm pečene, karcinóm vaječníkov, karcinóm močového mechúra a epidermálny karcinóm.

Tento vynález tiež poskytuje spôsob inhibície proliferáčnych ochorení, benígnych a malígnych, kde proteíny *ras* sú aberantne aktivované ako dôsledok onkogénnej mutácie génov. Uvedená inhibícia sa dosahuje podávaním účinného množstva zlúčenín tu opísaných, subjektu, ktorý takú liečbu potrebuje. Napríklad benígna proliferáčná choroba neurofibromatóza alebo tumory, v ktorých je aktivovaný *ras* vďaka mutácii alebo preexprimovania onkogénov tyrozín-kinázy, môžu byť inhibované zlúčeninami podľa vynálezu.

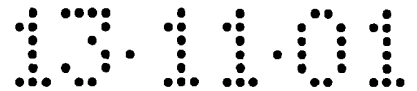
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú predovšetkým vhodné na liečenie proliferáčnych ochorení, benígnych i malígnych, kde *K-ras* B izoforma je aktivovaná ako výsledok onkogénnej mutácie.

Predložený vynález teda opisuje zlúčeniny vzorca (I) na použitie ako liečivo rovnako ako použitie týchto zlúčenín vzorca (I) na výrobu liečiva na liečenie jedného alebo viacerých z uvedených chorobných stavov.

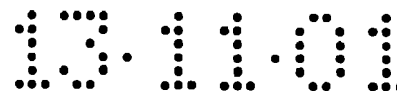
S ohľadom na ich vhodné farmakologické vlastnosti môžu byť predmetné zlúčeniny formulované do rôznych farmaceutických foriem na účely podávania.

Pri príprave farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu je účinné množstvo konkrétnej zlúčeniny, vo forme soli kyseliny alebo





vo forme soli bázy, ako účinnej zložky, spojené v dokonalú zmes s farmaceuticky prijateľným nosičom, ktorý môže mať rad foriem v závislosti od formy prípravku požadovaného na podávanie. Tieto farmaceutické prostriedky sú vhodne v jednotnej dávkovej forme, vhodnej, prednostne, na orálne, rektálne, perkutánne podávanie alebo parenterálnou injekciou. Napríklad pri príprave prostriedkov v orálnej dávkovej forme môže byť použité akékoľvek obvyklé farmaceutické médium, ako je napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy, a podobné v prípade orálnych kvapalných prípravkov ako sú suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky; alebo pevné nosiče, ako sú škroby, cukry, kaolín, mazadlá, spojivá, dezintegračné činidlá a podobné v prípade práškov, piluliek, kapsúl a tabliet. Pre ľahkosť svojho podávania reprezentujú tablety a kapsuly najvýhodnejšiu orálnu dávkovú jednotkovú formu, pričom v tomto prípade sa zvyčajne používajú pevné farmaceutické nosiče. Pri parenterálnych prostriedkoch obsahuje obvykle nosič sterilnú vodu, aspoň z väčšej časti, pričom môžu byť zahrnuté aj iné prísady, napríklad na uľahčenie rozpustnosti. Môžu byť napríklad pripravené injekčné roztoky, v ktorých obsahuje nosič fyziologický roztok, roztok glukózy alebo zmes fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Môžu byť rovnako pripravené injekčné suspenzie, v ktorých sa použijú vhodné kvapalné nosiče, suspenzačné činidlá a podobné. V prostriedkoch vhodných na perkutánne podávanie výhodne obsahuje nosič látky zvyšujúce penetráciu a/alebo vhodné zvlhčujúce činidlá, výhodne kombinované s vhodnými prísadami akejkoľvek povahy v menších množstvách, pričom tieto prísady nevykazujú závažné škodlivé účinky na kožu. Uvedené prísady majú uľahčovať podávanie na kožu a/alebo môžu napomáhať príprave požadovaných prostriedkov. Tieto prostriedky môžu byť podávané rôznymi cestami, napr. ako transdermálne náplasti, ako miestne aplikácie alebo ako masti. Osobitne výhodné je formulovať hore uvedené farmaceutické prostriedky na uľahčenie podávania a jednotnosť dávok v jednotkovej dávkovej forme. Jednotková dávková forma, ako sa používa v opise a nárokoch, označuje fyzikálne diskkrétne jednotky vhodné ako jednotné



dávkovanie, keď každá jednotka obsahuje vopred stanovené množstvo účinnej zložky vyrátané na zaistenie požadovaného liečebného účinku, v spojení s požadovaným farmaceutickým nosičom. Príklady takých jednotkových dávkových foriem sú tablety (vrátane delených alebo poťahovaných tabliet), kapsuly, piluly, vrecká s práškom, obličky, injekčné roztoky alebo suspenzie, obsah čajové lyžičky, obsah polievkovej lyžice a podobné, a ich oddelené násobky.

Odborník, ktorý zná stav techniky, ľahko stanoví z ďalej uvedených výsledkov testov účinné množstvo. Všeobecne sa predpokladá, že účinné množstvo bude od 0,01 mg/kg do asi 100 mg/kg telesnej hmotnosti, prednostne od 0,05 mg/kg do 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Môže byť výhodné podávať požadovanú dávku ako dve, tri, štyri alebo viac pod-dávok v príslušných intervaloch počas dňa. Uvedené pod-dávky môžu byť formulované ako jednotkové dávkové formy, napríklad obsahujúce 0,5 až 500 mg, a najmä 1 mg až 200 mg účinnej látky na dávkovú jednotku.

Nasledujúce príklady sú uvedené za účelom doloženia vynálezu.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

V postupoch opísaných ďalej budú používané nasledujúce skratky: "TF" pre tetrahydrofurán, "DIPE" pre diizopropyléter, "EtOAc" pre etylacetát, "DME" pre 1,2-dimetoxyetán a "EtOAc" pre etylacetát.

#### A. Príprava medziproduktov

##### Príklad A1

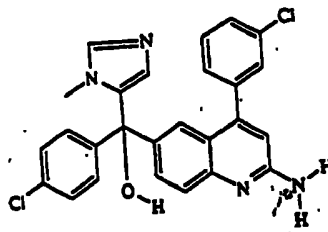
- a) Zmes  $(\pm)$ -6-[(4-fluórfenyl)(1*H*-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenyl-2(1*H*)-chinolínu (0,0253 mol) vo fosforylchloride (30 ml) bola refluxovaná 1 hodinu. Zmes bola odparená takmer do sucha a produkt bol použitý bez ďalšej purifikácie, za získania 10,4 g

(99%) ( $\pm$ )-2-chlór-6-[(4-fluórfenyl)-(1*H*-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenylchinolínu (medziprodukt 1).

b) Zmes medziproduktu (1) (0,0251 mol) v 2,2-dimetoxyetylamine (20 ml) bola miešaná pri 120°C 12 hodín. Zmes bola naliata do ľadovej vody a extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola sušená (MgSO<sub>4</sub>) a odparená takmer do sucha. Olejový zvyšok (21 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a odparené, bolo získaných 10 g (83 %) ( $\pm$ )-N-(2,2-dimetoxyetyl)-6-[(4-fluórfenyl)(1*H*-imidazol-1-yl)metyl]-4-fenyl-2-chinolínamínu (medziprodukt 2).

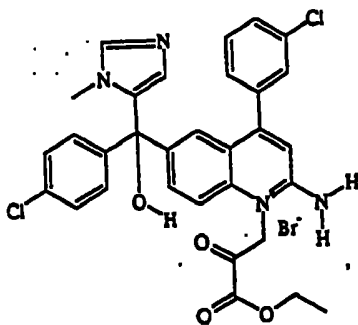
### Príklad A2

a) Príprava medziproduktu (3)



Hydrid sodný (0,0384 mol) bol pridávaný po častiach do zmesi ( $\pm$ )-[2-amino-5-[(4-chlórphenyl)hydroxy(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)metyl]fenyl]-(3-chlórphenyl)metanónu (0,00961 mol) a acetonitrilu (0,058 mol) v pyridíne (30 ml). Zmes bola miešaná pri 90 °C počas 6 hodín a potom bola ochladená. Bola pridaná voda. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organický roztok bol premytý H<sub>2</sub>O, sušený (MgSO<sub>4</sub>), filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (6,1 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 2,9 g (63%) medziproduktu 3.

b) Príprava medziproduktu (4)

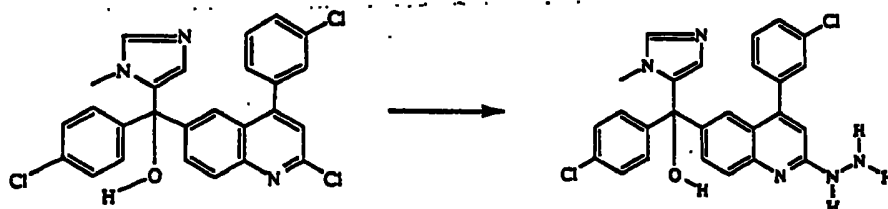


Etyl-brómpyruvát (0,0023 mol) bol pridaný do zmesi medziproduktu (3) (0,0019 mol) v DME (5 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 19 hodín. Živica bola odfiltrovaná, premytá dietyléterom a použitá bez ďalšej purifikácie, za získania medziproduktu (4).

#### Príklad A3

Zmes ( $\pm$ )-6-[(4-chlórfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-4-fenyl-2(1*H*)-chinolínu (0,022 mol) vo fosforylchloride (100 ml) bola miešaná a refluxovaná 2 hodiny. Zmes bola odparená vo vákuu, zvyšok bol odoberaný  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a alkalizovaný  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%). Organická vrstva bola sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), odfiltrovaná a odparená. Produkt bol použitý bez ďalšej purifikácie, za získania 8 g (85%) ( $\pm$ )-2-chlór-6-[(4-chlórfenyl)-(1*H*-imidazol-1-ylmetyl)]-4-fenylchinolínu (medziprodukt 5).

#### Príklad A4



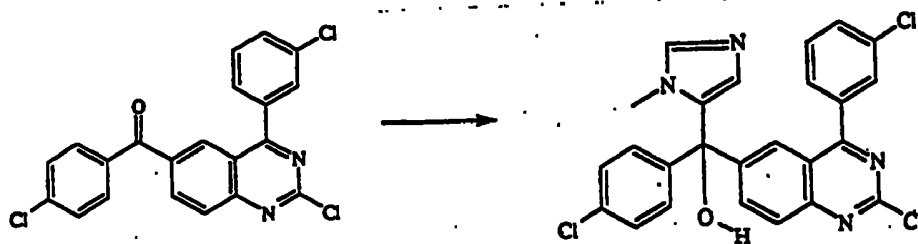
Medziprodukt 6

Medziprodukt 7

Zmes medziproduktu (6) (0,0242 mol) v hydrazínhydráte (120 ml) a dioxáne (240 ml) bola miešaná pri 70 °C cez noc a potom bola

teplota znížená na teplotu miestnosti. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva bola oddelená, premytá nasýteným roztokom  $\text{NaCl}$ , sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrovaná a rozpúšťadlo bola odparené, za získania 11,8 g medziproduktu 7.

### Príklad A5



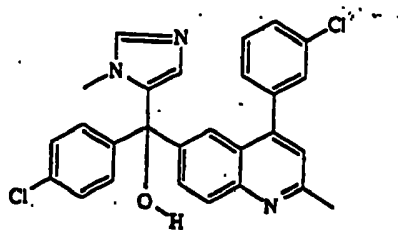
Medziprodukt 8

Medziprodukt 9

Roztok butyllítia v hexáne (1,6 M) (74,4 ml) bol po kvapkách pridávaný pri  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  pod prietokom  $\text{N}_2$  do zmesi 1-metylimidazolu (0,119 mol) v TF (200 ml). Zmes bola miešaná pri  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  počas 30 minút. Bol pridaný chlórtrietylsilán (0,119 mol). Zmes bola pomaly privedená na  $10\text{ }^\circ\text{C}$  a opäť ochladená na  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Roztok butyllítia v hexáne (1,6 M) (74,4 ml) bol pridávaný po kvapkách. Zmes bola miešaná pri  $70\text{ }^\circ\text{C}$  1 hodinu, privedená na  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  a opäť ochladená na  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Zmes medziproduktu (8) (0,052 mol) v TF (200 ml) bola pridaná po kvapkách. Zmes bola miešaná pri  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  počas 30 minút, hydrolyzovaná, extrahovaná EtOAc a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 12 g (46,5 %) medziproduktu (9).

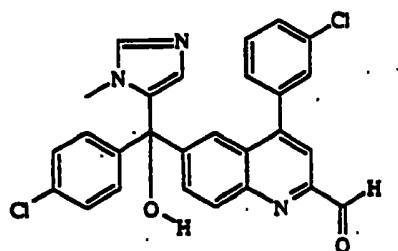
### Príklad A6

a) Príprava medziproduktu (10)

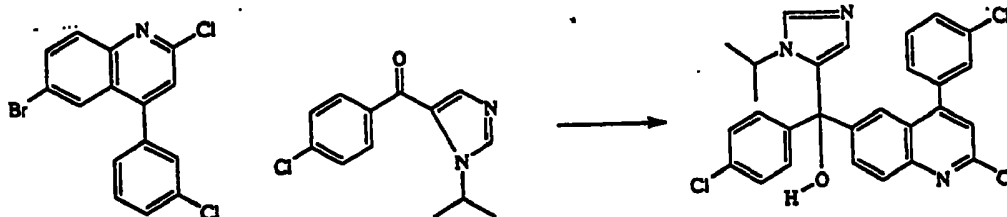


Zmes  $(\pm)$ -[2-amino-5-[(4-chlórphenyl)hydroxy(1-metyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]fenyl](3-chlórphenyl)metanónu (0,0415 mol) a 2-propanónu (0,124 mol) v kyseline sírovej (0,6 ml) a kyseline octovej (55 ml) bola miešaná a refluxovaná cez noc, privedená na teplotu miestnosti, naliata na ľad, alkalizovaná  $\text{NH}_4\text{OH}$  a extrahovaná  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva bola separovaná, sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (30 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 12 g (60 %) produktu. Časť tejto frakcie (2 g) kryštalizovala z  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,25 g (37,5%) medziproduktu (10).

#### b) Príprava medziproduktu (11)



Zmes medziproduktu (10) (0,0116 mol) a oxidu seleničitého (0,0116 mol) v dioxáne (55 ml) a vode (5,5 ml) bola miešaná a refluxovaná 3 hodiny. Zmes bola ochladená, filtrovaná cez celit, premytá  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 5,66 g medziproduktu (11).

Príklad A7

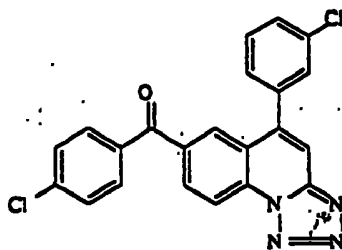
Medziprodukt 12 + medziprodukt 13

medziprodukt 14

Butyllítium v hexáne (1,6 M) (5,3 ml) bolo pridané po kvapkách pri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  do zmesi medziproduktu (12) (0,0071 mol) v tetrahydrofuráne (25 ml). Zmes bola miešaná pri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 30 minút. Roztok medziproduktu (13) (0,0078 mol) v TF (10 ml) bol pridaný po kvapkách. Zmes bola miešaná 1 hodinu, hydrolyzovaná a extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené takmer do sucha. Zvyšok (3,9 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené, za získania 1,3 g (95%) východiskového materiálu (medziprodukt 13) a 0,71 g (19%) medziproduktu (14).

Príklad A8

Príprava medziproduktu (15)

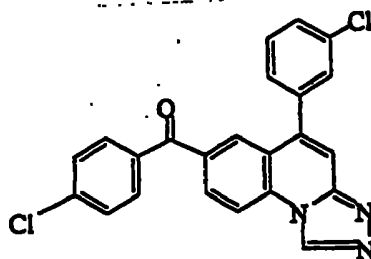


Zmes (4-chlór-fenyl)[2-chlór-4-(3-chlór-fenyl)-6-chinolín]metanónu (0,016 mol) a  $\text{NaN}_3$  (0,024 mol) v DMF (50 ml) bola

miešaná pri 100 °C 8 hodín, privedená na teplotu miestnosti a naliata na ľad. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá H<sub>2</sub>O a odoberaná v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný do CH<sub>3</sub>CN. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 5,1 g medziproduktu (15) (76 %).

### Príklad A9

#### Príprava medziproduktu (16)

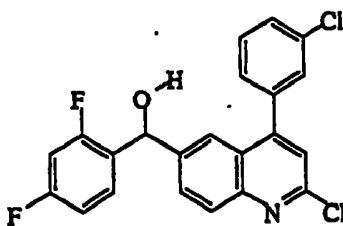


Zmes (4-chlórfenyl)[2-chlór-4-(3-chlórfenyl)-6-chinolín]metanónu monohydrochloridu (0,0349 mol) a hydrazínkarboxaldehydu (0,0524 mol) v 1-butanole (180 ml) bola miešaná a refluxovaná cez víkend. Rozpúšťadlo bolo odparené. Bol pridaný TF (100 ml) a HCl 3N (200 ml). Zmes bola miešaná a refluxovaná 3 hodiny. Zmes bola ochladená, naliata na ľad, alkalizovaná NH<sub>4</sub>OH, filtrovaná cez celit, premytá EtOAc a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená (MgSO<sub>4</sub>), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok (11,8 g) bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97:3:0,1; 20-45 cm). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Výťažok: 5 g medziproduktu 16 (34%).

### Príklad A10

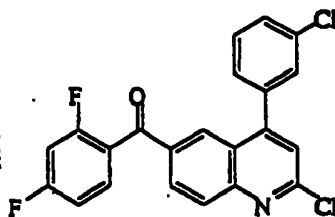
#### a) Príprava medziproduktu (17)





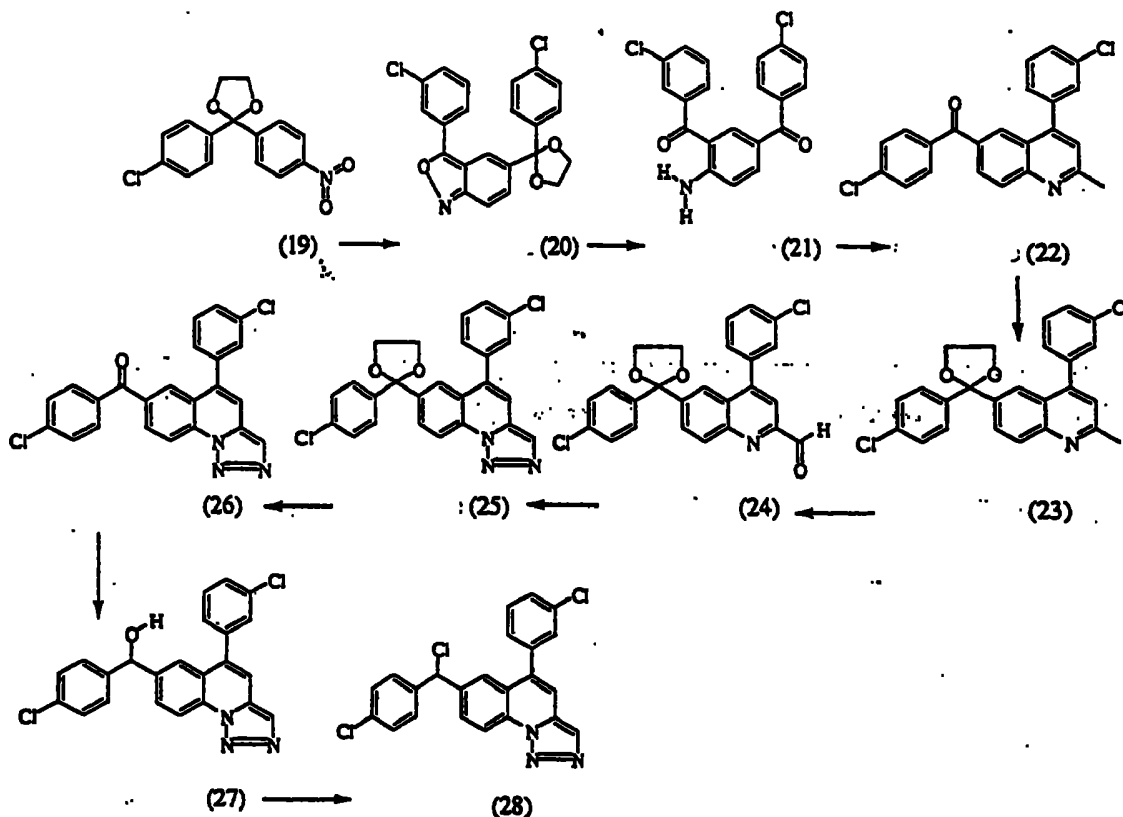
Zmes 6-bróm-2-chlór-4-(3-chlórfenyl)chinolínu (0,0276 mol) v TF (30 ml) bola ochladená na  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod prietokom  $\text{N}_2$ . Po kvapkách bolo pri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  pridané BuLi 1,6N v hexáne (0,033 mol). Zmes bola miešaná pri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  1 hodinu. Roztok 2,4-difluórbenzaldehydu (0,0276 mol) v TF (100 ml) bol pridávaný po kvapkách pri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Zmes bola miešaná pri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  1 hodinu, studená bola hydrolyzovaná a extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, premytá  $\text{H}_2\text{O}$ , sušená ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99,5:0,5; 20-45 cm). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Výťažok: 2,5 g medziproduktu 17 (46%).

#### b) Príprava medziproduktu (18)



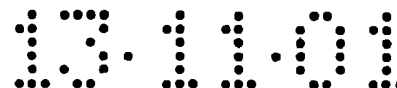
$\text{MnO}_2$  (0,0374 mol) bol pridaný do zmesi medziproduktu (17) (0,0125 mol) v dioxáne (50 ml). Zmes bola miešaná pri  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  cez noc, privedená na teplotu miestnosti, filtrovaná pres celit a premytá  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Filtrát bol odparený. Výťažok: 5 g medziproduktu (18) (96%).

## Príklad A11



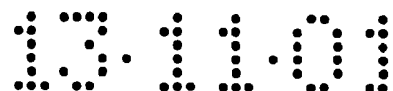
a) Zmes (4-chlórphenyl)(4-nitrofenyl)-metanónu (0,0382 mol), 1,2-etándiolu (0,0764 mol) a p-toluénsulfónovej kyseliny (0,19 mol) v toluéne (150 ml) bola miešaná a refluxovaná v Dean Starkovom zariadení 24 hodín. Zmes bola premytá  $K_2CO_3$  10% a potom s vodou. Organická vrstva bola sušená, odfiltrovaná a odparená, za získania (98%) medziproduktu 19.

b) Medziprodukt 19 a potom 3-chlór-benzacetónitril (0,147 mol) boli pridané do zmesi NaOH (0,409 mol) v metanole (100 ml). Zmes bola miešaná a refluxovaná. Potom bol pridaný ľad a potom etanol. Zmes bola ponechaná kryštalizovať. Zrazenina bola



odfiltrovaná, premytá etanolom a sušená, za získania medziproduktu 20.

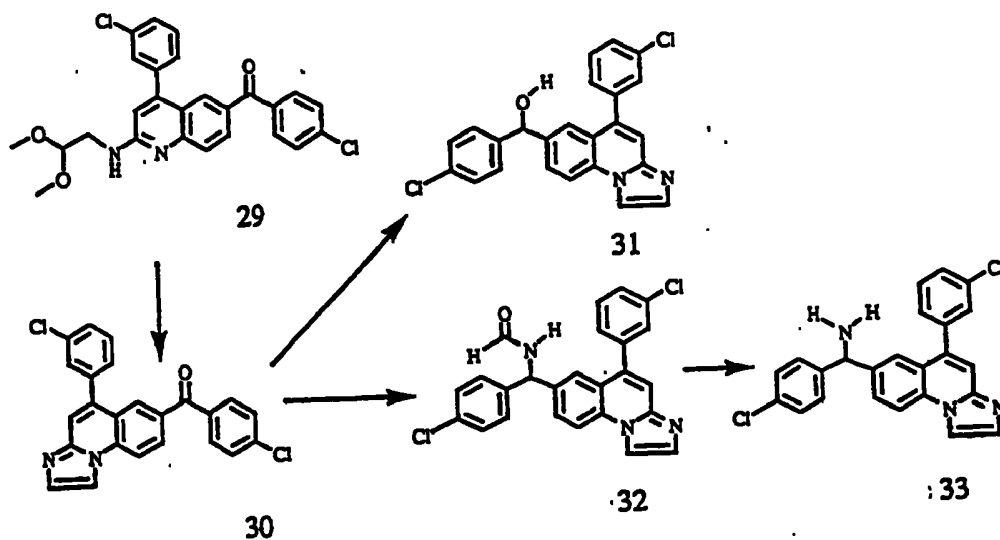
- c)  $\text{TiCl}_3$  (15 % v  $\text{H}_2\text{O}$ ; 308 ml) bol pridaný pri teplote miestnosti do zmesi medziproduktu 20 (0,124 mol) v TF (308 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 48 hodín. Bola pridaná voda a zmes bola extrahovaná  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva bola oddelená, premytá  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania medziproduktu 21.
- d) Zmes medziproduktu 21 (0,097 mol) a 2-propanónu (0,291 mol) v  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 ml) a kyseliny octovej (100 ml) bola miešaná a refluxovaná 24 hodín. Zmes bola naliata na ľad a  $\text{NH}_4\text{OH}$  a extrahovaná dvakrát s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Spojená organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v  $\text{CH}_3\text{CN}$ , odfiltrovaný a sušený za získania 24 g (63%) medziproduktu 22.
- e) Zmes medziproduktu 22 (0,0255 mol), 1,2-etándiolu (0,102 mol) a p-toluénsulfónovej kyseliny (0,0305 mol) v toluéne (200 ml) bola miešaná a refluxovaná 16 hodín. Zmes bola naliata na ľad.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% bol pridaný a zmes bola extrahovaná dvakrát s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Spojená organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z DIPE a pentánu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 9 g (80%) medziproduktu 23.
- f) Zmes medziproduktu 23 (0,0206 mol),  $\text{SeO}_2$  (0,0206 mol) v dioxáne (100 ml) a  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) bola miešaná a refluxovaná 3 hodiny. Zmes bola odfiltrovaná za horúca cez celit, premytá  $\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: cyklohexán/EtOAc 80:20). Čisté frakcie boli spojené a



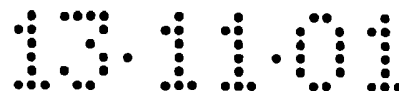
rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 4,68 g (50%) medziproduktu 24.

- g) Zmes medziproduktu 24 (0,0104 mol) a 4-metyl-benzénsulfónovej kyseliny, hydrazidu (0,0114 mol) v metanole (60 ml) bola miešaná pri 50 °C cez noc. Zmes bola ponechaná ochladiť na teplotu miestnosti. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá etanolom a sušená, za získania 4,09 g (85 %) medziproduktu 25.
- h) Zmes medziproduktu 25 (0,00865 mol) v HCl 6N (40 ml) a TF (140 ml) bola miešaná pri teplote miestnosti 48 hodín. Zmes bola naliata na ľad, alkalizovaná s  $K_2CO_3$  (10%) a extrahovaná s EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo:  $CH_2Cl_2/EtOAc$  95:5). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 1,2 g (33%) medziproduktu 26.
- i)  $NaBH_4$  (0,00344 mol) bol pridaný pri teplote miestnosti do roztoku medziproduktu 26 (0,00286 mol) v TF (10 ml) a metanole (10 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 15 minút. Bola pridaná  $H_2O$  a zmes bola extrahovaná  $CH_2Cl_2$ . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 1,2 g medziproduktu 27.
- j) Zmes medziproduktu 27 (0,00286 mol) v  $CH_2Cl_2$  (20 ml) bola miešaná pri 0 °C pod  $N_2$ . Bol pridaný  $SOCl_2$  (5 ml). Zmes bola miešaná pri 10 °C počas 1 hodiny, rozpúšťadlo bolo odparené, za získania medziproduktu 28.

### Príklad A12



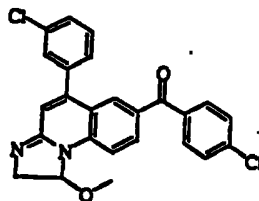
- a) Zmes medziproduktu 29, pripraveného analogicky k príkladu A1 (0,0727 mol), v kyseline octovej (90 ml) a xylénu (300 ml), bola miešaná 72 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bol pridaný a filtrovaný cez celit. Organická vrstva bola dekantovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99:1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok rekryštalizoval z  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 6,7 g (56%) medziproduktu 30.
- b)  $\text{NaBH}_4$  (0,0086 mol) bol pridaný po častiach pri 10 °C do roztoku medziproduktu 30 (0,00719 mol) v metanole (30 ml) a TF (20 ml). Zmes bola miešaná 15 minút. Bola pridaná voda a zmes bola koncentrovaná. Koncentrát bol odoberaný v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva bola separovaná, premytá vodou, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,45 g (48%) medziproduktu 31.
- c) Zmes medziproduktu 30 (0,0096 mol) vo formamide (19 ml) a kyseliny octovej (20 ml) bola miešaná pri 160 °C počas 48 hodín. Zmes bola ochladená. Bol pridaný ľad. Zmes bola extrahovaná



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 4,2 g medziproduktu 32.

d) Zmes medziproduktu 32 (0,0096 mol) v HCl 3N (60 ml) a 2-propanolu (60 ml) bola miešaná pri 80 °C počas 2,5 hodiny. Zmes bola naliata na pad, alkalizovaná  $\text{NH}_4\text{OH}$  a extrahovaná  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  98:2:0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z  $\text{CH}_3\text{CN}$  a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,15 g (29%) medziproduktu 33.

### Príklad A13



Medziprodukt 34

Zmes medziproduktu 29 (0,0472 mol) v kyseline octovej (30 ml) a xylénu (200 ml) bola miešaná a refluxovaná počas 48 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , premytý  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10%, sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  99:1:0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, za získania 15,6 g (75 %) medziproduktu 34.

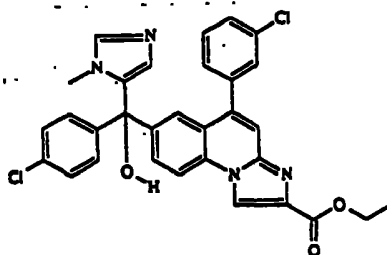
### B. Príprava finálnych zlúčenín

Príklad B1

Zmes medziproduktu (2) (0,0207 mol) v kyseline octovej (10 ml) a zmesových xylénoch (100 ml) bola miešaná a refluxovaná 12 hodín a ochladená. Zmes bola odparená a zvyšok bol odoberaný vodou, alkalizovaný NaOH (2N) a extrahovaný CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a odparené. Zvyšok konvertoval na soľ kyseliny etándiovej (2:3) v C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/CH<sub>3</sub>OH/ 2-propanóne, za získania 3,5 g (30%) (±)-7-[(4-fluórfenyl)(1*H*-imidazol-1-yl)metyl]-5-fenylimidazo[1,2-*a*] chinolín-etándioátu (2:3)hemihydrátu; t.t.204,3 °C (zlúč.3).

Príklad B2

Príprava zlúčeniny (95)



Zmes medziproduktu (4) (0,0019 mol) v etanole (5 ml) bola miešaná pri 80 °C počas 5 hodín, potom bola ochladená a odoberaná do CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organický roztok bol premytý K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%), sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanónu a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,14 g (12 %) zlúčeniny (95); t.t. 143 °C.

Príklad B3

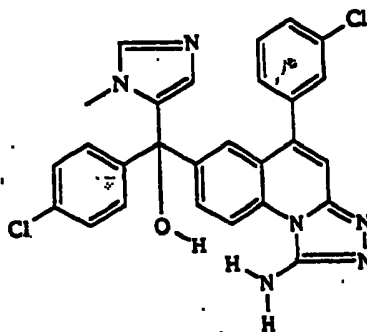
Zmes medziproduktu (5) (0,029 mol) a formylhydrazínu (0,043 mol) v 1-butanole (150 ml) bola miešaná a refluxovaná 48 hodín. Zmes bola odparená, zvyšok bol odoberaný v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a premytý vodou. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a odparená. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol rozpustený v 2-propanóne a bol konvertovaný na soľ kyseliny etándiovej (2:3) za získania 4,4 g (26,1%) ( $\pm$ )-7-[(4-chlórfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-5-fenyl-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]chinolín-etándioátu(2:3)hemihydrátu; (zlúč. 5).

#### Príklad B4

Zmes medziproduktu (7) (0,0071 mol) a trietyl-ortoacetátu (0,0086 mol) v *n*-butanole (35 ml) bola miešaná pri 100 °C cez noc. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , premytý vodou a nasýteným NaCl roztokom, sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,95 g (53%) ( $\pm$ )-5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-1-metyl- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]chinolín-7-metanolu (zlúč. 19).

#### Príklad B5

Príprava zlúčeniny (20)

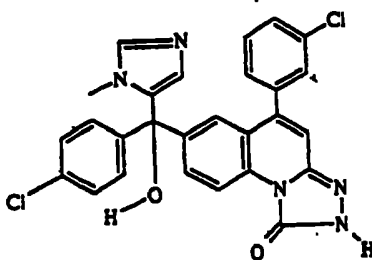




Brómkyán (0,00815 mol) bol pridaný po častiach pri 5 °C do roztoku medziproduktu (7) (0,00815 mol) v metanole (80 ml). Zmes bola miešaná pri 60 °C 10 minút, a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%), prefiltrovaný, premytý K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10%) a H<sub>2</sub>O a sušený. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z TF/DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,45 g (34 %) zlúčeniny (20).

### Príklad B6

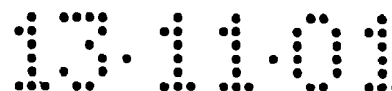
#### Príprava zlúčeniny (22)



1,1'-karbonyl-bis-1H-imidazol (0,0055 mol) bol pridaný pri teplote miestnosti do roztoku medziproduktu (7) (0,00367 mol) v TF (30 ml) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti počas 30 minút. Bol pridaný ľad a potom voda, a zmes bola extrahovaná dvakrát s EtOAc. Spojená organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená. Zvyšok kryštalizoval z TF/dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,85 g (45%) zlúčeniny (22).

### Príklad B7

Zmes medziproduktu (5) (0,029 mol) a etylkarbazátu (0,0436 mol) v 1-butanole (150 ml) bola miešaná a refluxovaná jednu noc.



Zmes bola odparená vo vákuu, zvyšok bol odoberaný v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a premytý vodou. Organická vrstva bola sušená, odfiltrovaná a odparená. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a odparené. Zvyšok bol rozpustený v 2-propanóne a konvertovaný na soľ kyseliny etándiovej (1:1) za získania 1g (6,3%) ( $\pm$ )-7-5-[(4-chlórfenyl)-1*H*-imidazol-1-ylmetyl]-5-fenyl[1,2,4]triazol[4,3-*a*]-chinolín-1(2*H*)-onu etándioátu (1:1).hemihydrátu; t.t. 198,3 °C. (zlúč. 7).

#### Príklad B8

Zmes medziproduktu (9) (0,006 mol) a azidu sodného (0,018 mol) v DMF (20 ml) bola miešaná pri 140 °C počas 4 hodín. Zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a naliata do ľadovej vody. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou a odoberaná v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organický roztok bol sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z  $\text{CH}_3\text{CN}$  a 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,2 g (38,3 %) ( $\pm$ )-5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)tetrazolo-[1,5-*a*]chinazolín-7-metanolu; t.t.139 °C (zlúč. 29).

#### Príklad B9

Zmes medziproduktu (11) (0,0116 mol) a p-toluénsulfónhydrazidu (0,0128 mol) v  $\text{CH}_3\text{OH}$  (60 ml) bola miešaná pri 60 °C po 2 hodiny a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Bola pridaná voda. Zmes bola extrahovaná  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadla boli odparené. Požadovaná frakcia kryštalizovala z 2-propanónu a  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,25 g (21%) ( $\pm$ )-5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]chinolín-7-metanolu; t.t. 222 °C (zlúč. 26).

Príklad B10

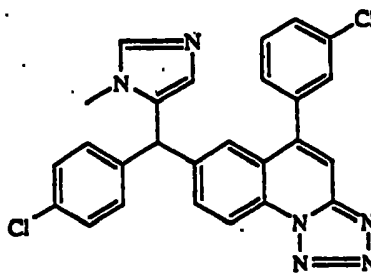
Zmes zlúčeniny (29) (0,008 mol) v metanole (60 ml) bola ochladená na 5 °C. Tetrahydroboritan sodný (0,008 mol) bol pridaný po častiach. Zmes bola miešaná pri 5 °C po 1 hodinu, bola hydrolyzovaná, extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanonu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 1,8 g (44,6 %) (±)-5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-α-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)tetrazolo[1,5-*a*]chinazolín-7-metanolu; t.t. 212 °C (zlúč.30).

Príklad B11

Disperzia hydridu sodného (80%) v minerálnom oleji (0,0083 mol) bola pridaná pri 5 °C pod prietokom N<sub>2</sub> do zmesi medziproduktu (10) (0,007 mol) v DMF (33 ml). Zmes bola miešaná pri 5 °C počas 30 minút. Bol pridaný jódmetán (0,008 mol). Zmes bola miešaná pri 5 °C 30 minút a potom bola hydrolyzovaná. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou a odoberaná v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organický roztok bol sušený, filtrovaný a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH<sub>3</sub>CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,8 g (22%) (±)-5-(3-chlórfenyl)-α-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-metyl-α-(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetra-zolo[1,5-*a*]chinazolín-7-metanolu; t.t. 235 °C (zlúč.35).

Príklad B12

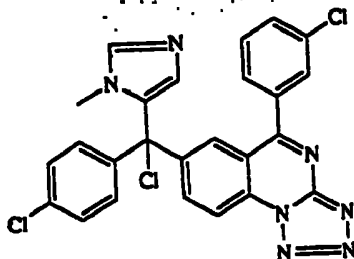
Príprava zlúčeniny (94)



Zmes ( $\pm$ )-5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1,5-*a*]chinolín-7-metanolu (0,005 mol) vo formamide (10 ml) a kyseline octovej (20 ml) bola miešaná pri 160 °C počas 5 hodín, naliata na pad, alkalizovaná NH<sub>4</sub>OH a extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH<sub>3</sub>CN a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,84 g (35%) zlúčeniny (94); t.t. 166 °C.

### Príklad B13

#### Príprava zlúčeniny (31)



Zlúčenina (29) (0,006 mol) bola pridaná pri nízkej teplote do tionylchloridu (30 ml). Zmes bola miešaná pri 40 °C 2 hodiny. Rozpúšťadlo bolo odparené za získania zlúčeniny (31).

### Príklad B14

Zmes 2-propanolu a NH<sub>3</sub> (35 ml) bola pridávaná rýchlo po kvapkách pri 0 °C do zmesi zlúčeniny (31) (0,006 mol) v TF (35 ml). Zmes bola miešaná pri 0 °C počas 30 minút a potom bola privedená na

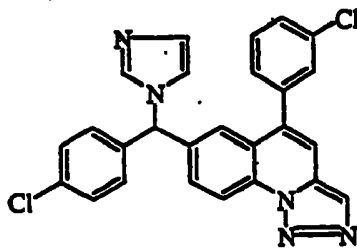
teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol odoberaný v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$  a zmes bola dekantovaná. Organická vrstva bola sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,6 g (20%) ( $\pm$ )-5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo-[1,5-*a*]chinazolín-7-metánamínu; t.t. 159 °C (zlúč.32).

### Príklad B15

*n*-Butyllítium (0,0129 mol) bolo pomaly pridávané pri -70 °C pod prietokom  $\text{N}_2$  do roztoku 1-metylimidazolu (0,0129 mol) v TF (25 ml). Zmes bola miešaná 30 minút. Bol pridán chlórtrietylsilán (0,0129 mol). Zmes bola ponechaná ohriať na teplotu miestnosti a potom bola ochladená na -70 °C. Bolo pridané *n*-butyllítium (0,0129 mol). Zmes bola miešaná pri -70 °C 1 hodinu, potom bola ponechaná ohriať na -15 °C a ochladila sa na -70 °C. Bol pridán roztok ( $\pm$ )- $\alpha$ -(4-chlór-fenyl)-5-fenylimidazo[1,2-*a*]chinolín-7-metanónu (0,0107 mol) v TF (12 ml). Zmes bola miešaná pri -70 °C 1 hodinu. Bola pridaná voda. Zmes bola extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél. Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z 2-propanónu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,9 g (18%) ( $\pm$ )- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fenyl-imidazo[1,2-*a*]chinolín-7-metanolu (zlúčenina 11).

### Príklad B16

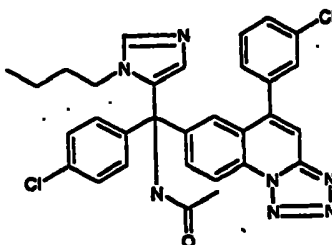
Príprava zlúčeniny (25)



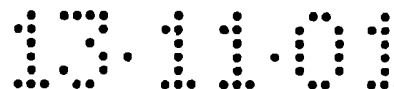
Zmes medziproduktu 28 (0,00286 mol) a 1*H*-imidazolu (0,017 mol) v CH<sub>3</sub>CN (20 ml) bola miešaná a refluxovaná 48 hodín a potom bola privedená na teplotu miestnosti. Bola pridaná H<sub>2</sub>O. Zmes bola extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98:2:0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH<sub>3</sub>CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená za získania 0,55 g zlúčeniny 25 (40%).

### Príklad B17

#### Príprava zlúčeniny (144)



Do CH<sub>3</sub>CN ( 5 ml) bola pridávaná H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> konc. (0,1 ml). Potom bola po častiach pridávaná zlúčenina (142) (0,00042 mol). Zmes bola miešaná pri 80 °C počas 2 hodín, privedená na teplotu miestnosti a naliata do ľadovej vody. Bol pridaný EtOAc. Zmes bola alkalizovaná K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% a extrahovaná EtOAc. Organická vrstva bola separovaná, premytá H<sub>2</sub>O, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 96:4:0,1; 15-40 μm). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Táto frakcia kryštalizovala



z CH<sub>3</sub>CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,11 g zlúčeniny (144) (44%).

#### Príklad B18

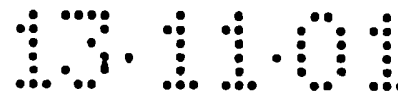
Zmes zlúčeniny 53 (0,00464 mol) v SOCl<sub>2</sub> (30 ml) bola miešaná pri 60 °C 6 hodín. Rozpúšťadlo bolo odparené, za získania zlúčeniny 76.

#### Príklad B19

Zmes zlúčeniny 16 (0,0022 mol) v 1,2-etándiole (15 ml) a H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (konc.) (5 kvapiek) bola miešaná a refluxovaná pri 125 °C počas 6 hodín. Bol pridaný K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%) a zmes bola extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: toluén/2-propanol/NH<sub>4</sub>OH 88:12:0,8). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok konvertoval na soľ kyseliny etándiovej (1:1) v 2-propanóne a kryštalizoval z CH<sub>3</sub>CN/2-propanonu. Zrazenina bola odfiltrovaná, premytá dietyléterom a sušená, za získania 0,5 g zlúčeniny 41 (35%); t.t. 150 °C.

#### Príklad B20

4-(3-chlórfenyl)- $\alpha^6$ -(4-chlórfenyl)-2-hydrazino- $\alpha^6$ -(1-metyl-1*H*-imida-zol-5-yl)-3,6-chinolíndimetanol (0,00371 mol) bol pridaný do HCl 1N (25 ml) a miešaný pri teplote miestnosti. Roztok NaNO<sub>2</sub> (0,00408 mol) v H<sub>2</sub>O (5 ml) bol pridávaný po kvapkách a získaná reakčná zmes bola miešaná a refluxovaná počas jednej hodiny. Zmes bola ponechaná ochladiť na teplotu miestnosti, potom bola naliata na ľadovú vodu a zrazenina bola odfiltrovaná, premytá vodou, premytá dietyléterom a sušená, za získania 1,95 g zlúčeniny 82 (92%; t.t.>280 °C).



### Príklad B21

HCl 3N (20 ml) bola pridávaná po kvapkách do roztoku zlúčeniny 51 (0,0123 mol) v H<sub>2</sub>O (80 ml) (až do pH=2). Zmes bola miešaná jednu hodinu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 5 g zlúčeniny 53 (70%); t.t. >260 °C.

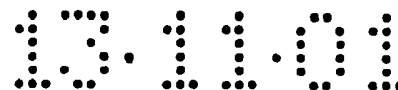
### Príklad B22

NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (2,5 ml) bol pridávaný po kvapkách pri teplote miestnosti do zmesi zlúčeniny 25 a zlúčeniny 47 (0,0086 mol) v TF (45 ml). Zmes bola miešaná pri 40 °C 30 minút, hydrolyzovaná a extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: toluén/2-propanol/NH<sub>4</sub>OH 85:15:1). Tri frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené. Frakcia 1 kryštalizovala z CH<sub>3</sub>CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,4 g zlúčeniny 48 (9%); t.t.:167 °C. Frakcia 2 kryštalizovala z CH<sub>3</sub>CN a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,6 g zlúčeniny 49 (13%); t.t.206 °C.

### Príklad B23

(R)-1-(1-izokyanatoetyl)naftalén (0,0039 mol) bol pridávaný do zmesi zlúčeniny 18 (0,00196 mol) v TF (10 ml). Zmes bola miešaná a refluxovaná 18 hodín, hydrolyzovaná a extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: cyklohexan/2-propanol/NH<sub>4</sub>OH 70:30:1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH<sub>3</sub>CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,55 g zlúčeniny 135 (40%).





### Príklad B24

Zlúčenina 18 (0,008 mol) bola purifikovaná a rozdelená na svoje enantiómy chirálnou chromatografiou na kolóne cez Chiralcel OD (elučné činidlo: etanol 100%). Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené. Frakcia 1 konvertovala na soľ kyseliny etándiovej (1:1). Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,59 g zlúčeniny 28 (34%); t.t 180 °C. Frakcia 2 konvertovala na soľ kyseliny etándiovej (1:1) a kryštalizovala z etanolu. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,85 g zlúčeniny 27 (39%); t.t.172 °C.

### Príklad B25

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,96 mol) bol pridaný pri 5 °C do zmesi hydroxylamínu hydrochloridu (0,09 mol) v H<sub>2</sub>O (10 ml). Zmes bola miešaná počas 15 minút. Roztok zlúčeniny 69 (0,003 mol) bol pridávaný po kvapkách. Zmes bola miešaná pri 5 °C 30 minút. Bola pridaná ľadová voda a zmes bola extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,3). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Tento zvyšok kryštalizoval z EtOAc. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,17 g zlúčeniny (98) (11%); t.t. 191 °C.

### Príklad B26

NH<sub>4</sub>OH konc. (10 ml) bol pridávaný po kvapkách pri 5 °C do zmesi zlúčeniny 76 (0,00464 mol) v TF (20 ml). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 2 hodiny, naliata na ľad a extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola oddelená, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,1). Dve čisté frakcie boli spojené a ich rozpúšťadlá boli odparené. Frakcia 1 kryštalizovala z CH<sub>3</sub>CN a DIPE. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená,

za získania 0,55 g zlúčeniny (77) (21%); t.t. >250 °C. Frakcia 2 bola purifikovaná chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,1; 20-45 μm). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z CH<sub>3</sub>CN. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,17 g zlúčeniny (80) (6%); t.t. >250 °C.

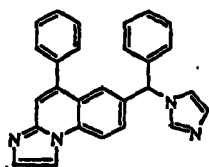
#### Príklad B27

Metánamín (30 ml; 40% v H<sub>2</sub>O) bol pridaný do zmesi zlúčeniny 119 (0,004 mol) v TF (20 ml). Zmes bola miešaná 1 hodinu. Bol pridaný 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a zmes bola extrahovaná CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva bola separovaná, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 905:10:0,1 a 80:20:0,1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok kryštalizoval z TF a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 1,1 g zlúčeniny 121 (48%); t.t. 224 °C.

#### Príklad B28

LiAlH<sub>4</sub> (0,00663 mol) bol pridaný pri 5 °C pod prietokom N<sub>2</sub> do TF (30 ml). Potom bola po častiach pridávaná zlúčenina 52 (0,00331 mol). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 1 hodinu. Bol pridaný EtOAc. Zmes bola hydrolyzovaná za studena, filtrovaná cez celit a premytá EtOAc. Filtrát bol extrahovaný EtOAc. Organická vrstva bola oddelená, premytá H<sub>2</sub>O, sušená, filtrovaná a rozpúšťadlo bolo odparené. Zvyšok bol purifikovaný chromatografiou na kolóne cez silikagél (elučné činidlo: cyklohexán/2-propanol/NH<sub>4</sub>OH 80:20:1). Čisté frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené. Táto frakcia kryštalizovala z 2-propanónu a dietyléteru. Zrazenina bola odfiltrovaná a sušená, za získania 0,98 g zlúčeniny (75) (51%).

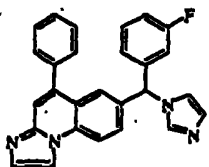
Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené analogicky k jednému z hore uvedených príkladov (číslo analogického príkladu, podľa ktorého boli pripravené, je uvedené v hranatých zátvorkách za číslom zlúčeniny).



Etándioát(2:3)hydrát hydrate

(2:1) z/ 1[B1]; t.t.

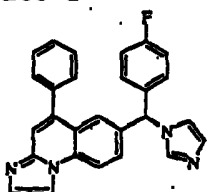
225°C



Etándioát(2:3)hydrát

(1:1) z/ 2[B1]; t.t.

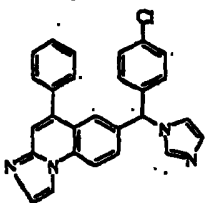
203°C



Etándioát(2:3)hydrát

(2:1) z/ 3[B1]; t.t.

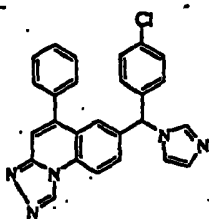
204°C



Etándioát(2:3)hydrát

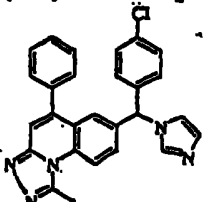
(2:1) z/ 4[B1]; t.t.

202°C

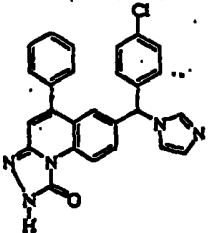


Etándioát(2:3)hydrát

(2:1) z/ 5[B3]



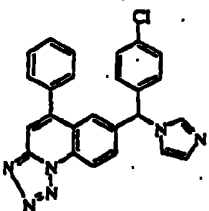
z/ 6[B3]; t.t. 259°C



Etándioát(1:1)hydrát

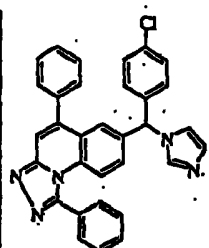
(2:1) z/ 7[B7]; t.t.

198°C



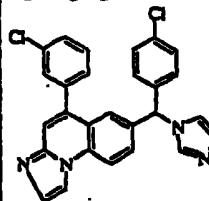
Etándioát(1:1) z/

8[B20]

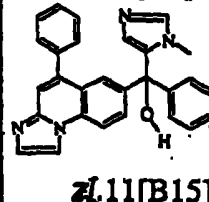


Etándioát(2:3) z/

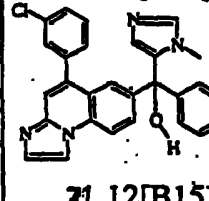
9[B3]; t.t. 194°C



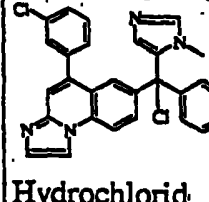
z/ 10[B1]; t.t. 131°C



z/ 11[B15]

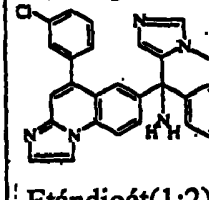


z/ 12[B15]



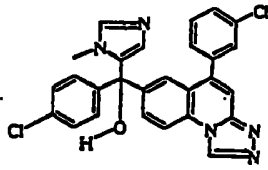
Hydrochlorid (1:2) z/

13[B13]

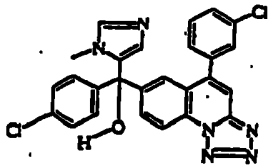


Etándioát(1:2)hydrát

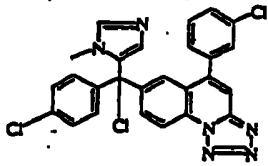
(2:3) z/ 14[B14]



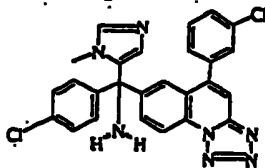
Etándioát(1:1) zl.  
zl. 15[B15]



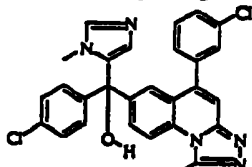
zl. 16[B8]



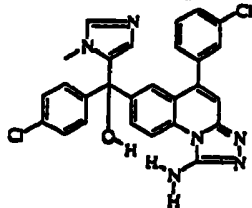
Hydrochlorid (1:1)  
zl. 17[B13]



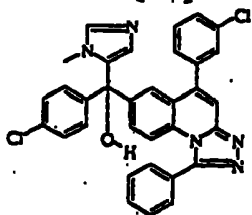
zl. 18[B14]



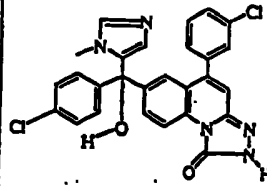
zl. 19[B4]



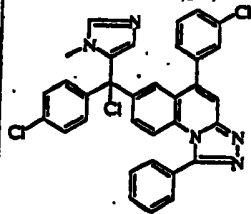
zl. 20[B5]



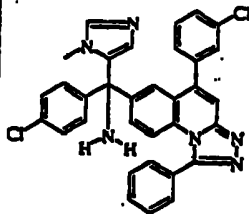
zl. 21[B4]



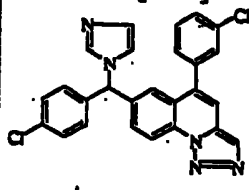
zl. 22[B6]



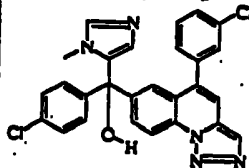
Hydrochlorid (1:1) zl.  
23[B13]



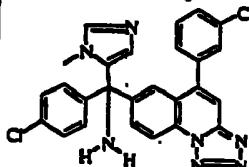
zl. 24[B14]



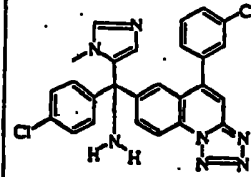
zl. 25[B16]; t.t. 242°C



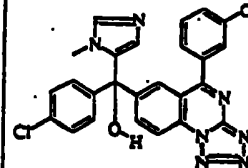
zl. 26[B9]; t.t. 222°C



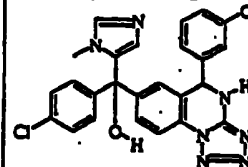
(B) Ethanedioát (1:1)  
zl. 27[B24]; t.t. 172°C



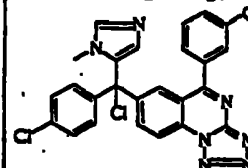
(A) Etándioát(1:1) zl.  
28[B24]; t.t. 180°C



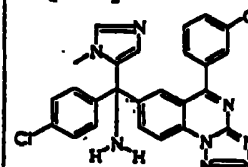
zl. 29[B8]; t.t. 139°C



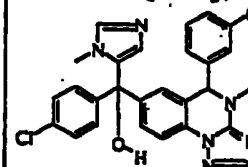
zl. 30[B10]; t.t. 212°C



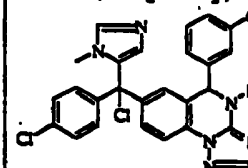
Hydrochlorid (1:1) zl.  
31[B13]



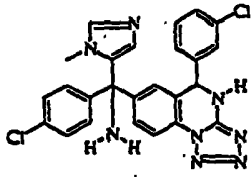
zl. 32[B14]; t.t. 159°C



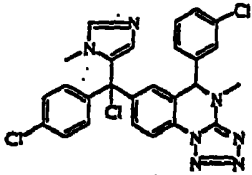
zl. 33[B11]; t.t. 235°C



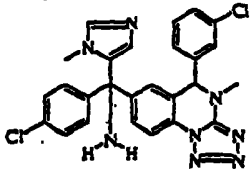
Hydrochlorid (1:1) zl.  
34[B13]



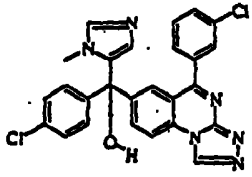
z.l. 35[B14]



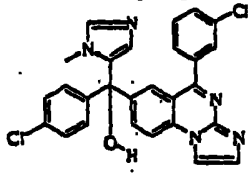
Hydrochlorid (1:1) z.l.  
36[B13]



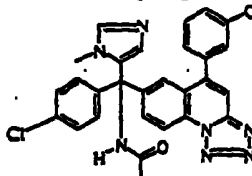
z.l. 37; t.t. 237°C[B14]



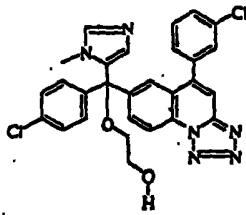
z.l. 38[B3]; t.t. >260°C



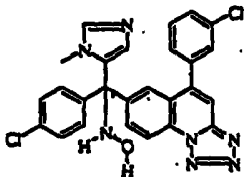
z.l. 39[B1]; t.t. 200°C



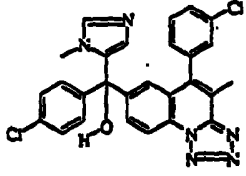
z.l. 40[B17]; t.t.  
>260°C



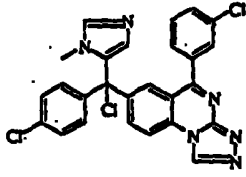
Etándioát(1:1)hydrát.  
(1:1) z.l. 41[B19]; t.t.  
150°C



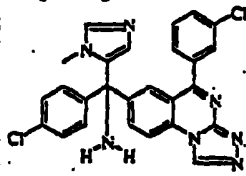
z.l. 42[B25]; t.t. 205°C



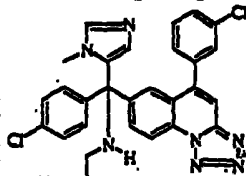
z.l. 43[B8]; t.t. >260°C



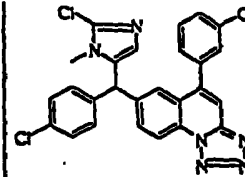
Hydrochlorid (1:1) z.l.  
44[B13]



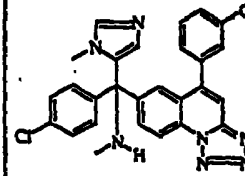
z.l. 45[B14]; t.t. 217°C



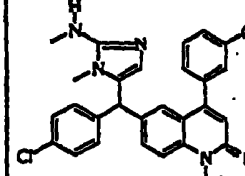
z.l. 46[B25]; t.t. 214°C



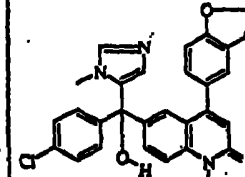
Hydrochlorid (1:1) z.l.  
47[B13]



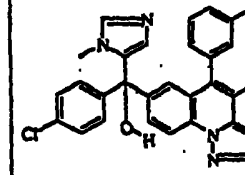
z.l. 48[B14]; t.t. 167°C



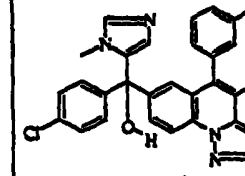
z.l. 49[B22]; t.t. 206°C



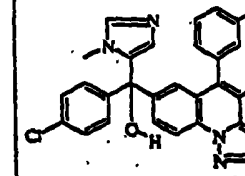
z.l. 50[B8]; t.t. 255°C



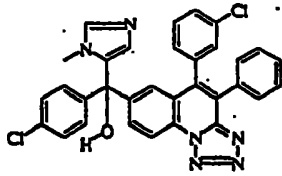
z.l. 51[B8]



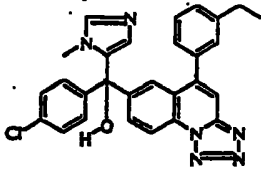
z.l. 52[B8]; t.t. >260°C



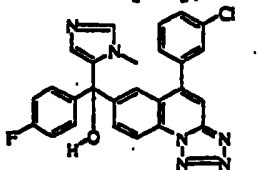
Hydrochlorid (1:1) z.l.  
53[B21]; t.t. >260°C



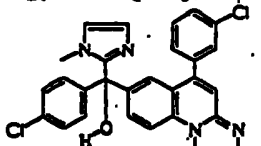
z/l. 54[B8]



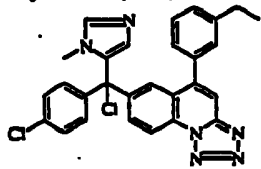
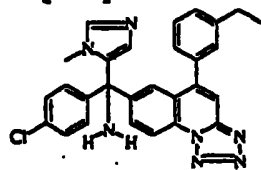
z/l. 55[B8]; t.t. 245°C



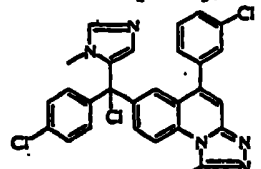
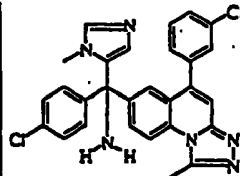
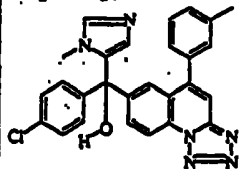
z/l. 56[B8]; t.t. 204°C



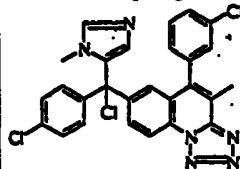
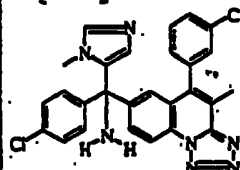
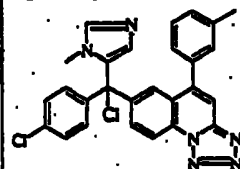
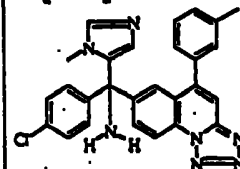
Hydrat (1:1) z/l. 57[B3]

Hydrochlorid (1:1) z/l.  
58[B13]

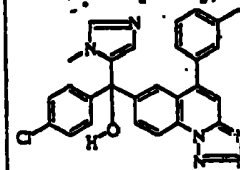
z/l. 59[B14]; t.t. 131°C

Hydrochlorid (1:1) z/l.  
60[B13]Hydrat (1:1) z/l.  
61[B14]; t.t. 199°C

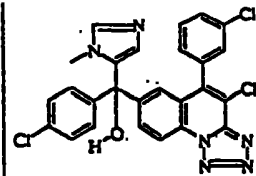
z/l. 62[B8]; t.t. 218°C

Hydrochlorid (1:1) z/l.  
63[B13]z/l. 64[B14]; t.t.  
>260°CHydrochlorid (1:1) z/l.  
65[B13]

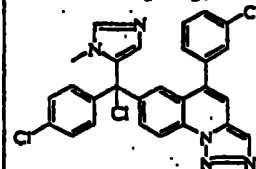
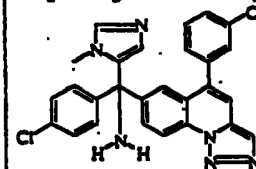
z/l. 66[B14]; t.t. 213°C



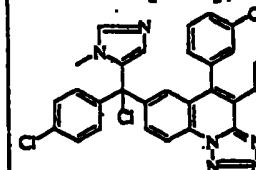
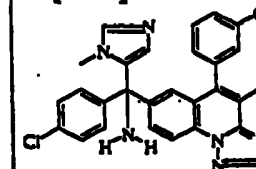
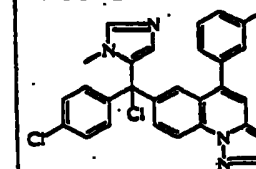
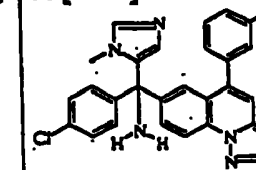
z/l. 67[B8]; t.t. 222°C



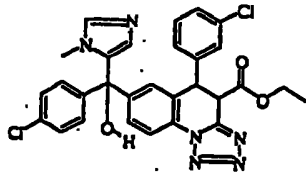
z/l. 68[B8]; t.t. &gt;260°C

Hydrochlorid (1:1) z/l.  
69[B13]

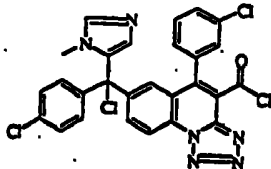
z/l. 70[B14]; t.t. 231°C

Hydrochlorid (1:1) z/l.  
71[B13]z/l. 72[B14]; t.t.  
>260°CHydrochlorid (1:1) z/l.  
73[B13]

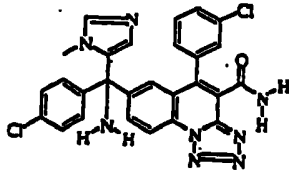
z/l. 74[B14]; t.t. 163°C



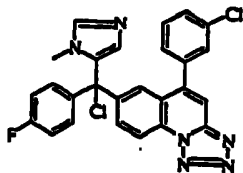
z/l. 75[B28]; t.z. 215°C



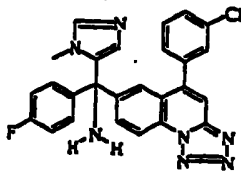
Hydrochlorid (1:1) z/l.  
76[B18]



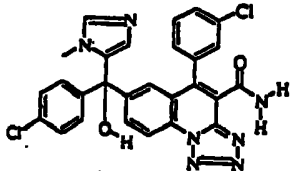
z/l. 77[B26]; t.z.  
>250°C



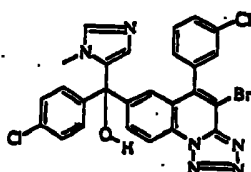
Hydrochlorid (1:1) z/l.  
78[B13]



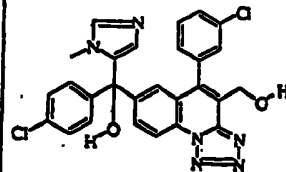
z/l. 79[B14]; t.z. 216°C



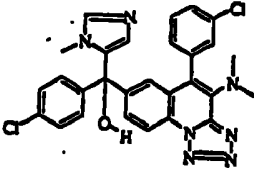
z/l. 80[B26]; t.z.  
>250°C



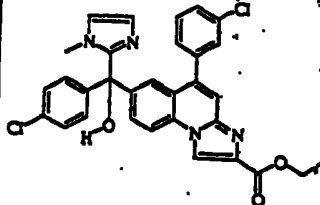
z/l. 81[B20]; t.z. 280°C



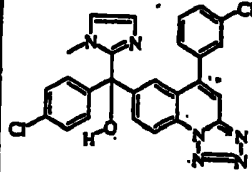
Hydrochlorid (1:1) z/l.  
82[B20]; t.z. >280°C



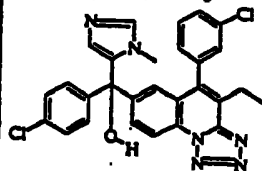
z/l. 83[B8]; t.z. 270°C



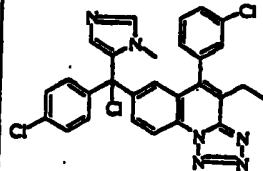
Hydrat (1:1) z/l. 84[B2]



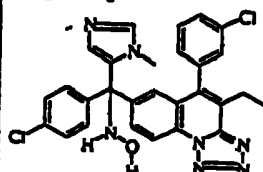
z/l. 85[B15]



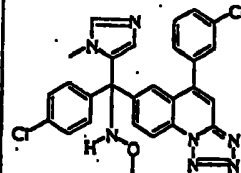
z/l. 86[B8]; t.z. 260°C



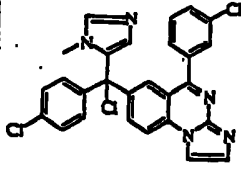
Hydrochlorid (1:1) z/l.  
87[B13]



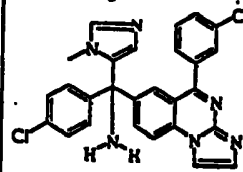
z/l. 88[B25]; t.z. 220°C



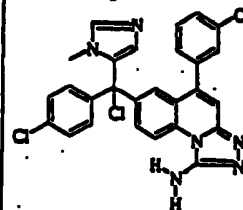
z/l. 89[B25]; t.z. 157°C



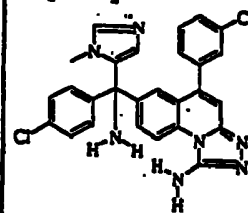
Hydrochlorid (1:2) z/l.  
90[B13]



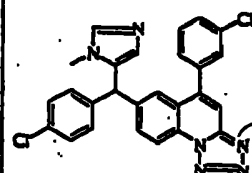
Hydrat (1:1) z/l.  
91[B14]; t.z. 173°C



Hydrochlorid (1:2) z/l.  
92[B13]

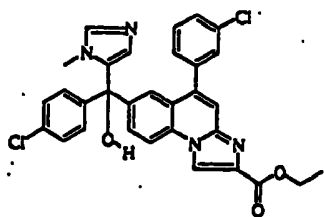


Ethanedioat (2:5) Hydrat  
(1:2) z/l. 93[B14]; t.z.  
208°C

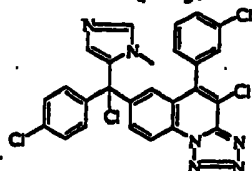


z/l. 94[B12]; t.z. 166°C

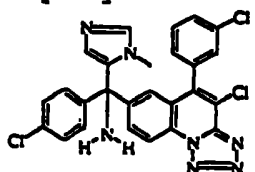




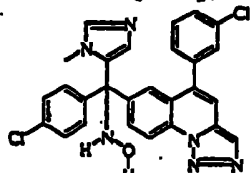
z.l. 95[B2]; t.t. 243°C



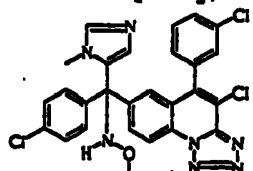
Hydrochlorid (1:1) z.l.  
96[B13]



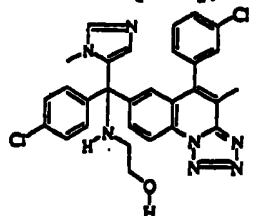
z.l. 97[B14]; t.t. 281°C



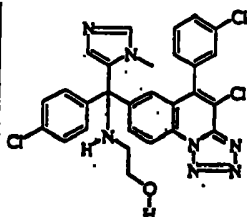
z.l. 98[B25]; t.t. 191°C



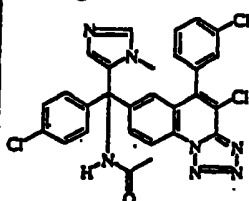
z.l. 99[B25]; t.t. 280°C



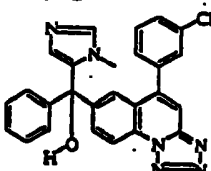
z.l. 100[B25]; t.t.  
215°C



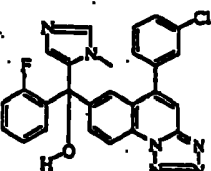
z.l. 101[B25]; t.t.  
218°C



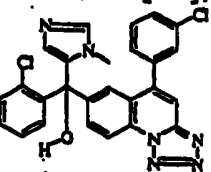
z.l. 102[B17]; t.t.  
241°C



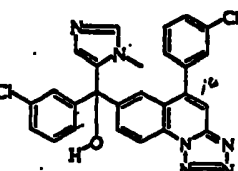
z.l. 103[B20]; t.t.  
233°C



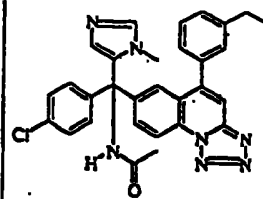
z.l. 104[B8]; t.t. 255°C



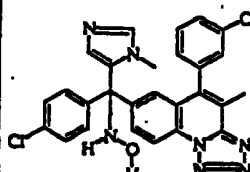
z.l. 105[B20]; t.t.  
239°C



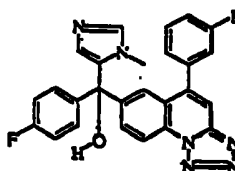
z.l. 106[B8]; t.t. 263°C



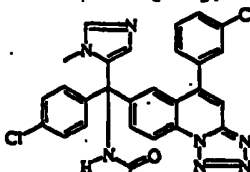
z.l. 107[B17]; t.t.  
207°C



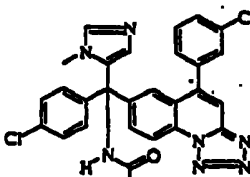
z.l. 108[B25]; t.t.  
290°C



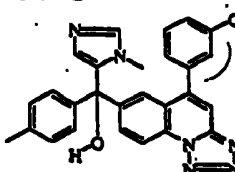
z.l. 109[B8]; t.t. 232°C



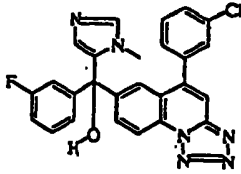
z.l. 110[B17]; t.t.  
232°C



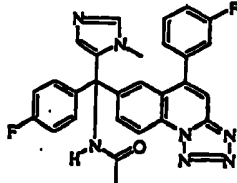
z.l. 111[B17]; t.t.  
197°C



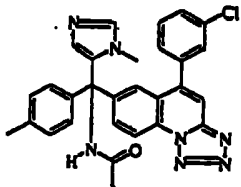
z.l. 112[B8]; t.t. 220°C



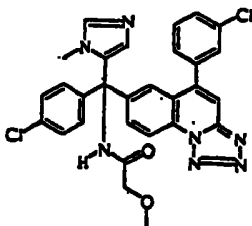
z.l. 113[B8]; t.t. 246°C



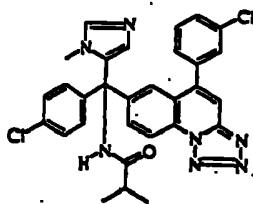
z.l. 114[B17]; t.t.  
236°C



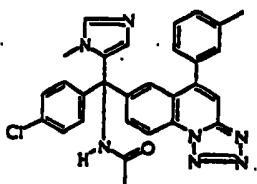
z.l. 115[B17]; t.t.  
245°C



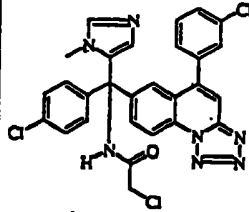
z.l. 116[B17]; t.t.  
210°C



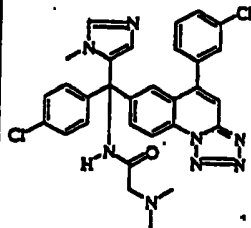
z.l. 117[B17]; t.t.  
238°C



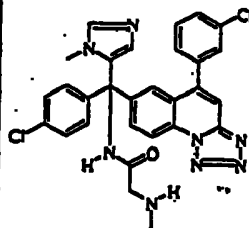
z.l. 118[B17]; t.t.  
223°C



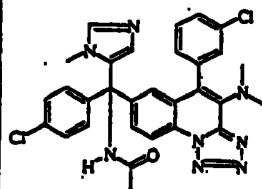
Sulfat (2:1) z.l.  
119[B17]



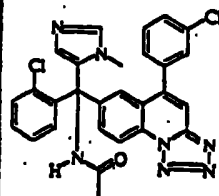
z.l. 120[B27]; t.t.  
206°C



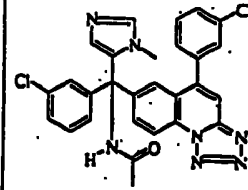
z.l. 121[B27]; t.t.  
224°C



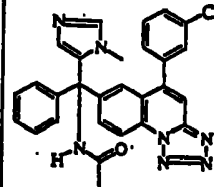
z.l. 122[B17]; t.t.  
>300°C



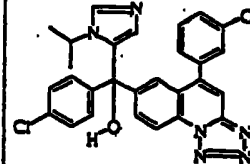
z.l. 123[B17]; t.t.  
243°C



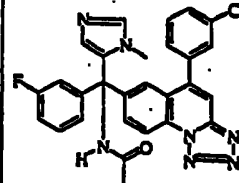
z.l. 124[B17]; t.t.  
286°C



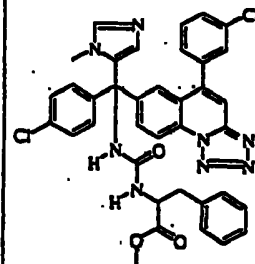
Hydrat (1:1) z.l.  
125[B17]; t.t. 235°C



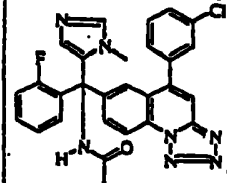
z.l. 126; t.t. 270°C



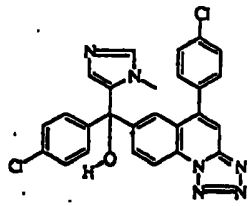
z.l. 127[B17]; t.t.  
259°C



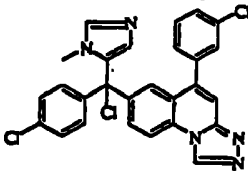
[R(R\*,S\*)]+[S(R\*,R\*)]  
z.l. 128[B23]; t.t. 187°C



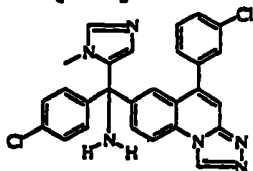
z.l. 129[B17]; t.t.  
241°C



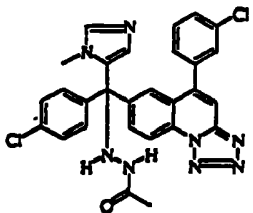
z.l. 130[B8]; t.t. 198°C



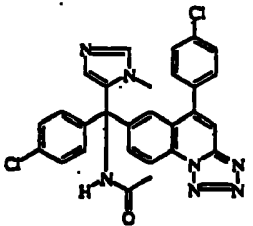
Hydrochlorid (1:1) z.l.  
131[B13]



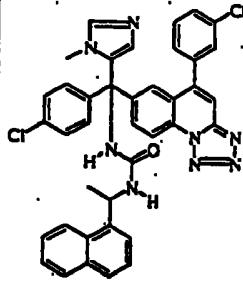
z.l. 132[B14]; t.t.  
260°C



z.l. 133[B25]; t.t.  
228°C

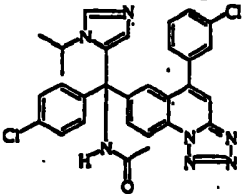


z.l. 134[B17]; t.t.  
260°C

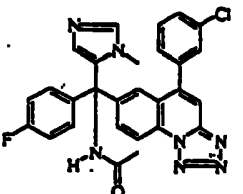


[R(R\*,R\*)]+[S(R\*,S\*)]

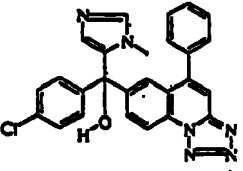
z.l. 135[B23]; t.t. 230°C



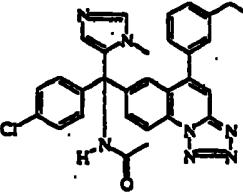
z.l. 136[B17]; t.t.  
210°C



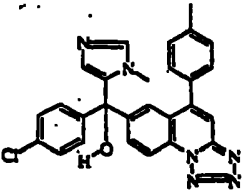
Hydrat (1:1) z.l.  
137[B17]; t.t. 217°C



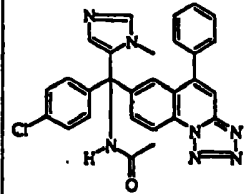
z.l. 138[B8]; t.t. 270°C



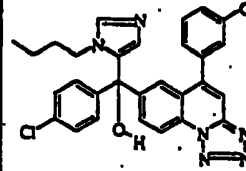
Hydrat (1:1) z.l.  
139[B17]; t.t. 185°C



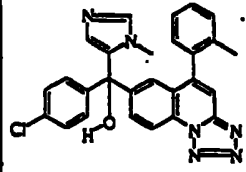
z.l. 140[B8]



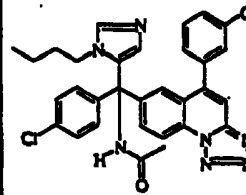
z.l. 141[B17]



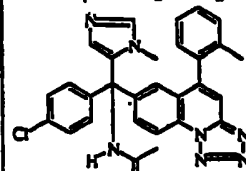
z.l. 142[B8]; t.t. 212°C



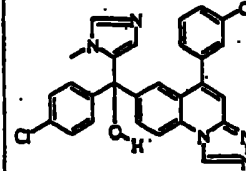
z.l. 143[B8]; t.t.  
>260°C



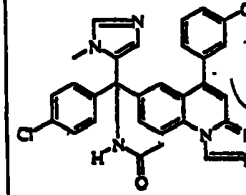
z.l. 144[B17]



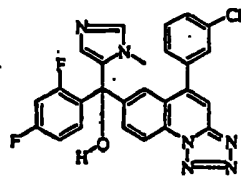
z.l. 145[B17]



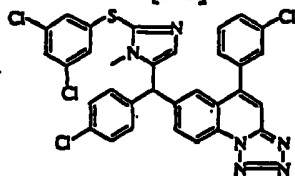
z.l. 146[B15]



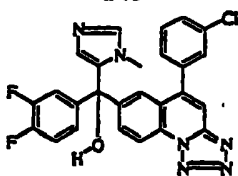
z.l. 147[B17]



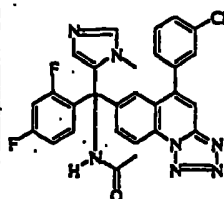
zl. 148[B8]



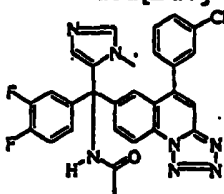
149



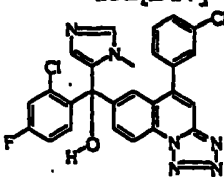
zl. 150[B8]



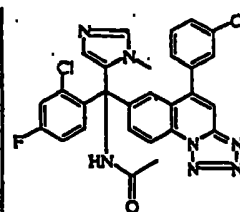
zl. 151[B17]



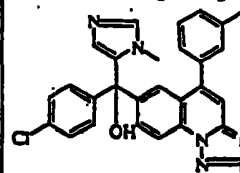
zl. 152[B17]



zl. 153[B8]



zl. 154[B17]



zl. 155[B8]

### Farmakologický príklad

#### Príklad C.1: "Test in vitro na inhibíciu farnezylné proteín-transferázy"

Test *in vitro* na inhibíciu farnezylné proteín-transferázy bol uskutočnený v podstate ako je opísané vo WO 98/40383, str.33-34.

#### Príklad C.2: "Test reverzie Ras-transformovaného bunkového fenotypu"

Test reverzie ras-transformovaného bunkového fenotypu bol uskutočnený v podstate ako je opísané vo WO 98/40383, str.34-36.

#### Príklad C.3: "Sekundárny tumorový model farnezylné proteín-transferázy inhibítora"

Sekundárny tumorový model farnezylné proteín-transferázy inhibítora bol použitý ako je opísané vo WO 98/40383, str.37.

Príklad C.4: "Test geranylgeranyl-transferázy Typ I"

Stav techniky: Enzým GGTáza I katalyzuje kovalentné pripojenie C-20 geranylgeranyl časti odvodenej z geranylgeranyl-pyrofosfátu na K-*ras* onkogénový produkt p21<sup>K-*ras*</sup>. Geranylgeranylácia prebieha cez vznik tioéterovej väzby na jediný, špecifický cysteínový zvyšok obsiahnutý v cys-A-A-X-motíve, kde A označuje neutrálne aminokyseliny a X označuje C-terminálny leucín alebo metionín. Farnezylácia H, N a K-*ras* izoforiem farnezyl proteín-transferázou je požadovaná na aktiváciu a pripojenie p21<sup>ras</sup> na plazmové membrány. Avšak K-*ras* izoforma, ktorá je dominantnou izoformou *ras* v nádoroch ľuďí, je tiež izoprenylovaná GGTázou I. Preto inhibítory GGTázy I môžu inhibovať aberujúci rast K-*ras* transformovaných tumorov ľuďí, ktoré sú rezistentné k inhibítom proteín-farnezyltransferázy.

Metódy: Zlúčeniny boli skúmané *in vitro* použitím enzýmu GGTázy pripraveného z Kirsten vírusom transformovaných buniek ľudského osteosarkómu (KHOS). V teste sa meralo kovalentné prichytenie rádioaktivity z [<sup>3</sup>H]-geranylgeranyl-pyrofosfátu na K-*ras* peptidový substrát biotínKKKKKKSKTLCVIM alebo biotínYRASNRSCAIL substrát.

Meranie: Percentá aktivity kontrolnej GGTázy I.

Odvožené premenné: Aktivita kontrolného enzýmu = [CPM<sup>3</sup>H-geranylgeranyl peptid produktu v prítomnosti rozpúšťadla nosiča].

Koncentrácia testovanej zlúčeniny = 10 μM. Kontrolná aktivita testovanej zlúčeniny v % = [aktivita CPM<sup>3</sup>H-geranylgeranyl peptid produktu v prítomnosti testovanej zlúčeniny/kontrolného enzýmu] X 100%.



Štandardné podmienky: Zlúčeniny boli rozpustené v DMSO v koncentrácii 20 mM. Ďalšie zriedenia boli pripravené v DMSO. Finálna koncentrácia DMSO v testovanom médiu bola 10 %. Koncentrácia testovanej zlúčeniny pre screening bola 10  $\mu$ M.

#### D. Príklady zloženia: Filmom potiahnuté tablety

##### Príprava jadra tablety:

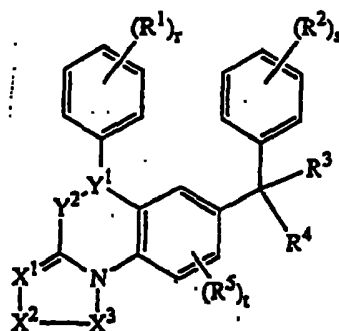
Zmes 100 g zlúčeniny vzorca (I), 570 g laktózy a 200 g škrobu je dobre zmiešaná a potom zvlhčená roztokom 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrolidónu v asi 200 mg vody. Vlhká prášková zmes je preosiata, sušená a opäť preosiata. Potom je pridaných 100 g mikrokryštalickej celulózy a 15 g hydrogénovaného rastlinného oleja. To celé sa dobre zmieša a zlisuje do tabliet, za získania 10 000 tabliet, každá obsahuje 10 mg zlúčeniny vzorca (I).

##### Povlak

Do roztoku 10 g metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu je pridaný roztok 5 g etylcelulózy v 150 ml dichlórmetánu. Potom sa pridá 75 ml dichlórmetánu a 2,5 ml 1,2,3-propántriolu. 10 g polyetylén glykolu sa roztopí a rozpustí v 75 ml dichlórmetánu. Tento roztok je pridaný do predchádzajúceho a potom sa pridá 2,5 g oktadekanoátu horečnatého, 5 g polyvinylpyrolidónu a 30 ml koncentrovanej farebnej suspenzie a celé sa to homogenizuje. Jadrá tabliet sú potiahnuté takto získanou zmesou v poťahovacom zariadení.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

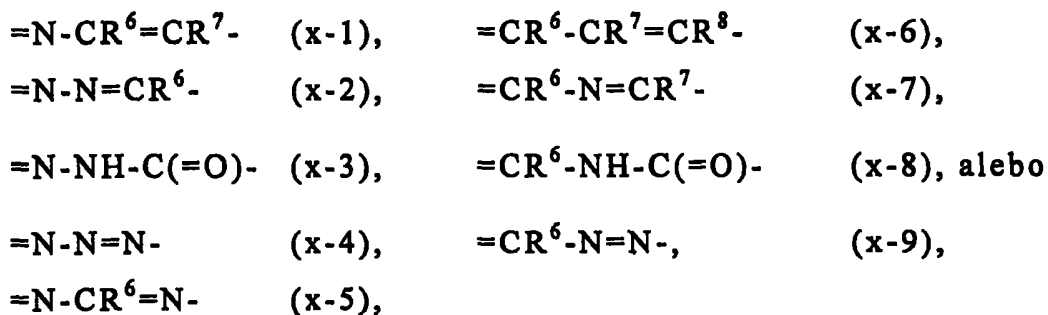
## 1. Zlúčenina vzorca (I)



(I)

alebo farmaceuticky prijateľná adičná soľ s kyselinami alebo ich stereochemicky izométna forma, kde

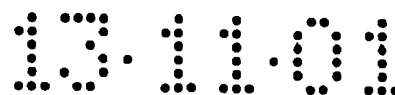
$=X^1-X^2-X^3-$  je trojväzný radikál vzorca



kde každé  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  sú nezávisle vodík,  $C_{1-4}$ alkyl, hydroxyskupina,  $C_{1-4}$ alkyloxyskupina, aryloxyskupina,  $C_{1-4}$ alkyl-oxykarbonyl, hydroxy $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkyloxy $C_{1-4}$ alkyl, mono- alebo di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino $C_{1-4}$ alkyl, kyanoskupina, aminoskupina, tioskupina,  $C_{1-4}$ -alkyltioskupina, aryltioskupina alebo aryl;

$>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca





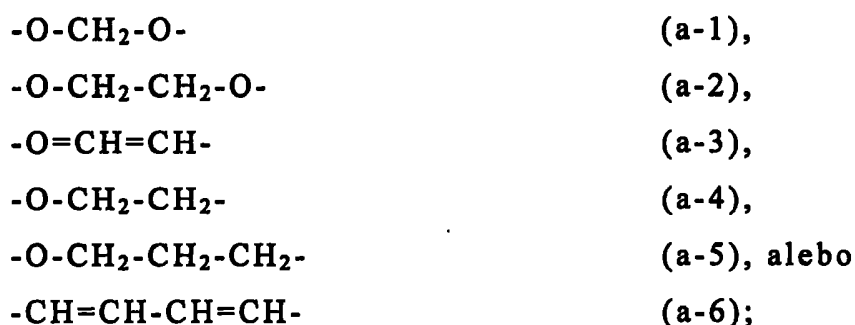
kde každé  $R^9$  nezávisle je vodík, halogén, halogénkarbonyl, aminokarbonyl, hydroxy $C_{1-4}$ alkyl, kyanoskupina, karboxyl,  $C_{1-4}$ -alkyl  $C_{1-4}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-4}$ alkyloxy $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)aminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)amino $C_{1-4}$ alkyl, aryl;

$r$  a  $s$  sú nezávisle každý 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

$t$  je 0, 1, 2 alebo 3;

každé  $R^1$  a  $R^2$  sú nezávisle hydroxyskupina, halogén, kyanoskupina,  $C_{1-6}$ -alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxyskupina,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{1-6}$ -alkyloxyskupina, hydroxy $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyltioskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, amino $C_{1-6}$ -alkyloxyskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)-aminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, aryl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, aryloxyskupina alebo aryl $C_{1-6}$ alkyloxyskupinam, hydroxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, amino $C_{1-6}$ alkyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminokarbonyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ -alkyl; alebo

dva  $R^1$  alebo  $R^2$  substituenty susediace popri seba na fenylovom kruhu môžu nezávisle tvoriť spoločne dvojväzný radikál vzorca



$R^3$  je vodík, halogén,  $C_{1-6}$ alkyl, kyanoskupina, halogén $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl, kyano $C_{1-6}$ alkyl, amino $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ alkyltio $C_{1-6}$ alkyl, aminokarbonyl $C_{1-6}$ alkyl, hydroxykarbonyl, hydroxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$



$_6$ alkyl-oxykarbonyl, aryl, aryl $C_{1-6}$ -alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyl;

alebo radikál vzorca



kde  $R^{10}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aryl, aryl $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl $C_{1-6}$ alkyl, alebo radikál vzorca  $-Alk-OR^{13}$  alebo  $-Alk-NR^{14}R^{15}$ ;

$R^{11}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl alebo aryl $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{12}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl, hydroxyskupina, aminoskupina,  $C_{1-6}$ -alkyloxyskupina;  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl $C_{1-6}$ alkyl, aryl $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylkarbonylaminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino-skupina,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aminokarbonyl, arylkarbonyl, halogén  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aryl $C_{1-6}$ alkylkarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino-karbonyl, pričom alkylová časť môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými z arylu alebo  $C_{1-3}$ alkyloxykarbonylu, aminokarbonylkarbonylu, mono- alebo di-( $C_{1-6}$ alkyl)amino  $C_{1-6}$ alkylkarbonylu, alebo radikálom alebo vzorca  $-Alk-OR^{13}$  alebo  $-Alk-NR^{14}R^{15}$ ;

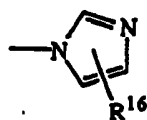
pričom Alk je  $C_{1-6}$ alkándiyl;

$R^{13}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, hydroxy  $C_{1-6}$ alkyl, aryl alebo aryl $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{14}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, aryl alebo aryl $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{15}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylkarbonyl, aryl, alebo aryl  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^4$  je radikál vzorca



(c-1).



(c-2).

kde  $R^{16}$  je vodík, halogén, aryl,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkylalkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyltioskupina, aminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyltio $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyl-S(O) $C_{1-6}$ alkyl alebo  $C_{1-6}$ alkylS(O) $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{16}$  môže tiež byť viazaný na jeden z atómov dusíka v imidazolovom kruhu vo vzorci (c-1) alebo (c-2), pričom v tomto prípade je význam  $R^{16}$ , pokiaľ je viazaný na dusík, obmedzený na vodík, aryl,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkylS(O),  $C_{1-6}$ alkyl alebo  $C_{1-6}$ alkylS(O) $C_{1-6}$ alkyl;

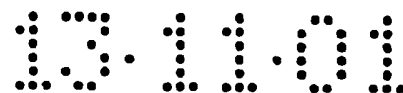
$R^{17}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, trifluórmetyl, alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminosulfonyl;

$R^5$  je  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina alebo halogén-;

aryl je fenyl, naftalenyl, alebo fenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, každý nezávisle vybraný z halogén-,  $C_{1-6}$ alkylu,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupiny alebo trifluórmetylu.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde každé  $R^1$  a  $R^2$  sú nezávisle hydroxyskupina, halogénskupina, kyanoskupina,  $C_{1-6}$ alkyl, trihalogénmetyl, trihalogénmetoxyskupina,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, hydroxy $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyltioskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl-oxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl, amino $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminoskupina, mono- alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)amino $C_{1-6}$ alkyloxyskupina, aryl, aryl $C_{1-6}$ alkyl, aryloxyskupina alebo aryl $C_{1-6}$ alkyl-oxyskupina, hydroxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl; alebo

dva  $R^1$  alebo  $R^2$  substituenty susediace na fenylovom kruhu môžu tvoriť dohromady dvojväzný radikál vzorca



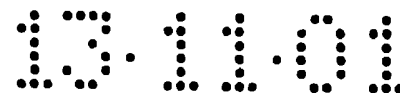
$R^{16}$  je vodík na vodík, halogén, aryl,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyltioskupina, mono- alebo di( $C_{1-4}$ alkyl)aminoskupina, hydroxykarbonyl,  $C_{1-6}$ -alkyl-oxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkyltio $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkylS(O) $C_{1-6}$ alkyl, alebo  $C_{1-6}$ alkylS(O) $_2$  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{16}$  tiež môže byť viazaný na atómy dusíka v imidazolovom kruhu vzorca

(c-1), v tomto prípade význam  $R^{16}$ , pokiaľ je viazaný na dusík, je obmedzený na vodík, aryl,  $C_{1-6}$ alkyl, hydroxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkyloxy $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkyloxykarbonyl,  $C_{1-6}$ alkylS(O) $C_{1-6}$ alkyl alebo  $C_{1-6}$ alkylS(O) $_2$  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^{17}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl, trifluórmetyl, alebo di( $C_{1-6}$ alkyl)aminosulfonyl.

3. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 2, kde  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-1), (x-2), (x-3) alebo (x-9), pričom každé  $R^6$  nezávisle je vodík,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl, aminoskupina alebo aryl a  $R^7$  je vodík;  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-1), (y-2), (y-3) alebo (y-4), kde každé  $R^9$  nezávisle je vodík, halogén, karboxyl,  $C_{1-4}$ alkyl alebo  $C_{1-4}$ alkyloxykarbonyl; r je 0, 1 alebo 2; s je 0 alebo 1; t je 0;  $R^1$  je halogén,  $C_{1-6}$ alkyl alebo dva  $R^1$  substituenty orto- navzájom na fenylovom kruhu môžu nezávisle tvoriť dohromady dvojväzný radikál vzorca (a-1);  $R^2$  je halogén;  $R^3$  je halogén alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), pričom  $R^{10}$  je vodík alebo radikál vzorca  $-Alk-OR^{13}$ ,  $R^{11}$  je vodík, a  $R^{12}$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ -alkylkarbonyl, hydroxyskupina,  $C_{1-6}$ alkyl-oxyskupina



alebo mono- alebo di(C<sub>1-6</sub>alkyl)aminoC<sub>1-6</sub>alkylkarbonyl, Alk je C<sub>1-6</sub>alkándiyl a R<sup>13</sup> je vodík; R<sup>4</sup> je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), pričom R<sup>16</sup> je vodík, halogén alebo mono- alebo di(C<sub>1-4</sub>alkyl)aminoskupina; R<sup>17</sup> je vodík alebo C<sub>1-6</sub>alkyl; aryl je fenyl.

4. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 3, kde =X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup> je trojväzný radikál vzorca (x-1), >Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>- je trojväzný radikál vzorca (y-4), r je 0 alebo 1, s je 1, t je 0, R<sup>1</sup> je 3-chlór-, R<sup>2</sup> je 4-chlór- alebo 4-fluór-, R<sup>3</sup> je vodík alebo radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R<sup>4</sup> je radikál vzorca (c-1) alebo (c-2), R<sup>6</sup> je vodík, R<sup>7</sup> je vodík, R<sup>9</sup> je vodík, R<sup>10</sup> je vodík, R<sup>11</sup> je vodík a R<sup>12</sup> je vodík.

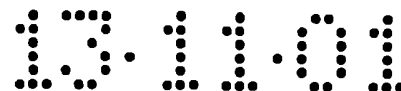
5. Zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 4, kde =X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup> je trojväzný radikál vzorca (x-2) alebo (x-3), >Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>- je trojväzný radikál vzorca (y-2), (y-3) alebo (y-4), r a s sú 1, t je 0, R<sup>1</sup> je 3-chlór-, alebo 3-metyl, R<sup>2</sup> je 4-chlór-, R<sup>3</sup> je radikál vzorca (b-1) alebo (b-3), R<sup>4</sup> je radikál vzorca (c-2), R<sup>6</sup> je C<sub>1-4</sub>alkyl, R<sup>9</sup> je vodík, R<sup>10</sup> a R<sup>11</sup> sú vodík a R<sup>12</sup> je vodík alebo hydroxyskupina.

6. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2 vybraná z:

7-[(4-fluórfenyl)(1*H*-imidazol-1-yl)metyl]-5-fenylimidazol-[1.2-a]-chinolínu;

$\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-fenylimidazo[1.2-a]-chinolín-7-metanolu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-imidazo[1.2-a]chinolín-7-metanolu;



5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-imidazo[1.2-a]chinolín-7-metánamínu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1.5-a]chinolín-7-metánamínu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-1-metyl- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-1,2,4-triazolo[4.3-a]chinolín-7-metanolu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1.5-a]chinolín-7-metánamínu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1.5-a]chinazolín-7-metanolu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)tetrazolo[1.5-a]chinazolín-7-metanolu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-tetrazolo[1.5-a]chinazolín-7-metánamínu;

5-(3-chlórfenyl)- $\alpha$ -(4-chlórfenyl)-*N*-hydroxy- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)tetrahydro[1.5-a]chinolín-7-metánamínu;

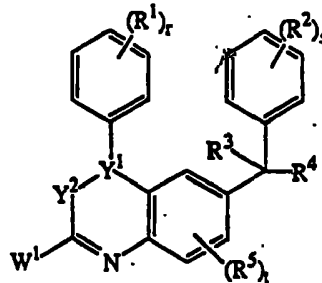
$\alpha$ -(4-chlórfenyl)- $\alpha$ -(1-metyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-(3-metylfenyl)-tetrazolo[1.5-a]chinolín-7-metánamínu;

ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami alebo ich stereochemicky izomérnych foriem.

7. Farmaceutický prostriedok, *vyznačujúci sa tým*, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič, a ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ak je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 6.

8. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku podľa nároku 7, *vyznačujúci sa tým, že* sa terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 6, dokonalo zmieša s farmaceuticky prijateľným nosičom.

9. Zlúčenina vzorca (II)

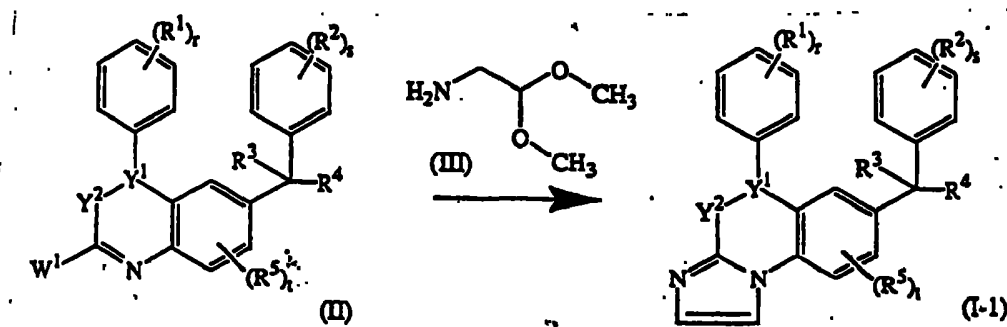


adičná soľ s kyselinou alebo ich stereochemicky izoména forma, kde bodkovaná čara znamená prípadnú väzbu;  $W^1$  je odstupujúca skupina,  $r, s, t$ ,  $>Y^1-Y^2-$ ,  $R^1, R^2, R^3, R^4$  a  $R^5$  sú definované v nároku 1.

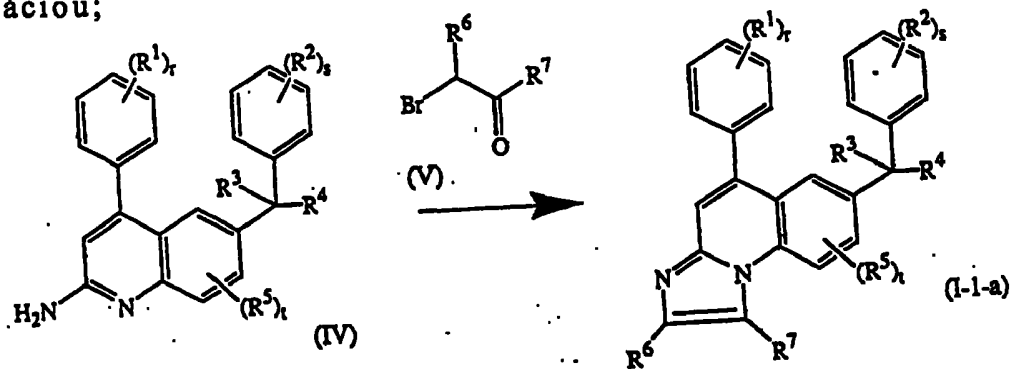
10. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na použitie ako liečivo.

11. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, kde

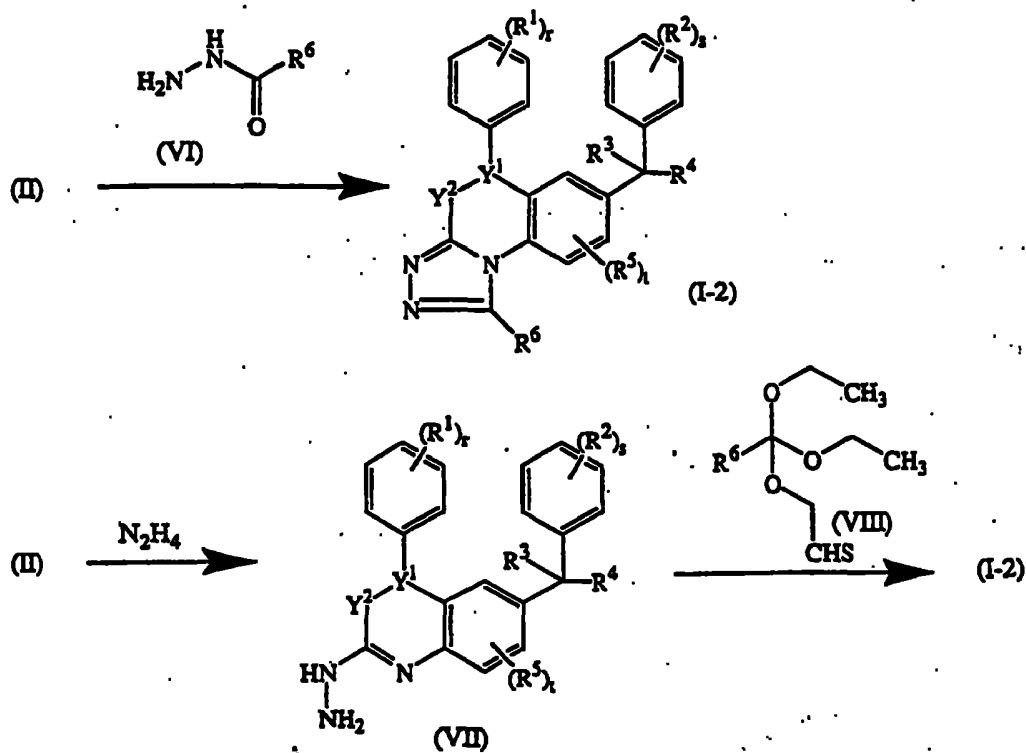
a)  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-1) a  $R^6$  a  $R^7$  sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1), reakciou medziproduktu vzorca (II) s reakčnou látkou vzorca (III) alebo jej funkčnými derivátmi, kde  $W^1$  je odstupujúca skupina, nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou;



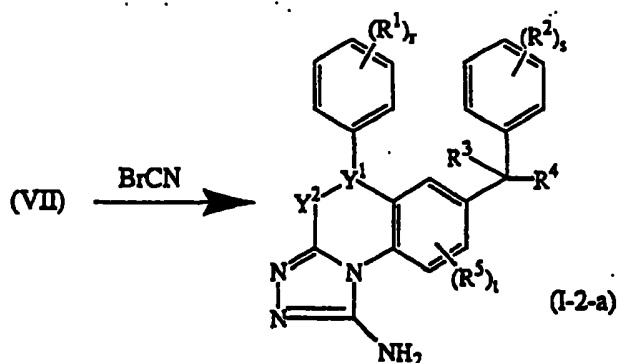
b)  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-1),  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-4),  $R^9$  je vodík a  $R^6$  a/alebo  $R^7$  nie sú vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-1-a), reakciou zlúčeniny vzorca (IV) s reakčnou látkou vzorca (V), nasledovanou intramolekulárnou cyklizáciou;



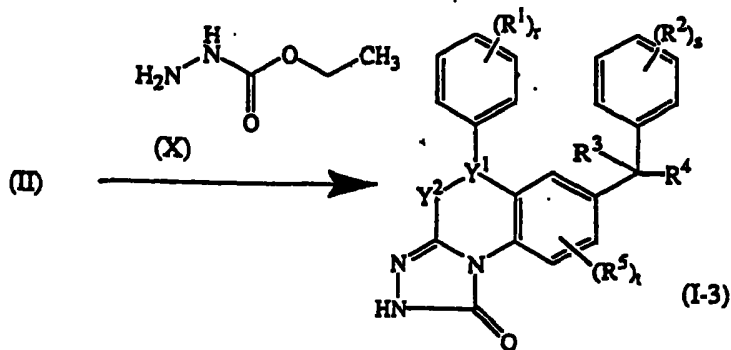
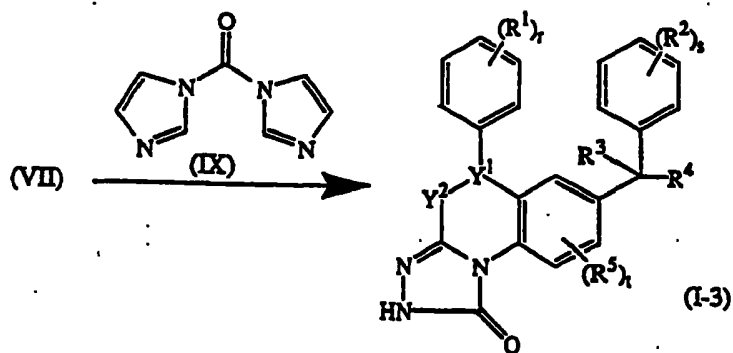
c)  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-2), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-2), reakciou zlúčeniny vzorca (II) s medziproduktom vzorca (VI) alebo reakciou zlúčeniny vzorca (VIII) s medziproduktom vzorca (VII); medziprodukty vzorca (VII) môžu byť pripravené reakciou medziproduktu vzorca (II) s  $N_2H_4$ ;



d) zlúčeniny vzorca (I-2), kde  $R^6$  je amín, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-2-a), sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (VII) s BrCN;

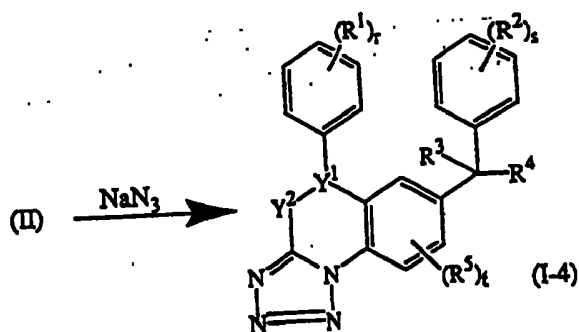


e)  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-3), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-3), reakciou zlúčeniny vzorca (IX) s medziproduktom vzorca (VII) alebo reakciou zlúčeniny vzorca (X) s medziproduktom vzorca (II);

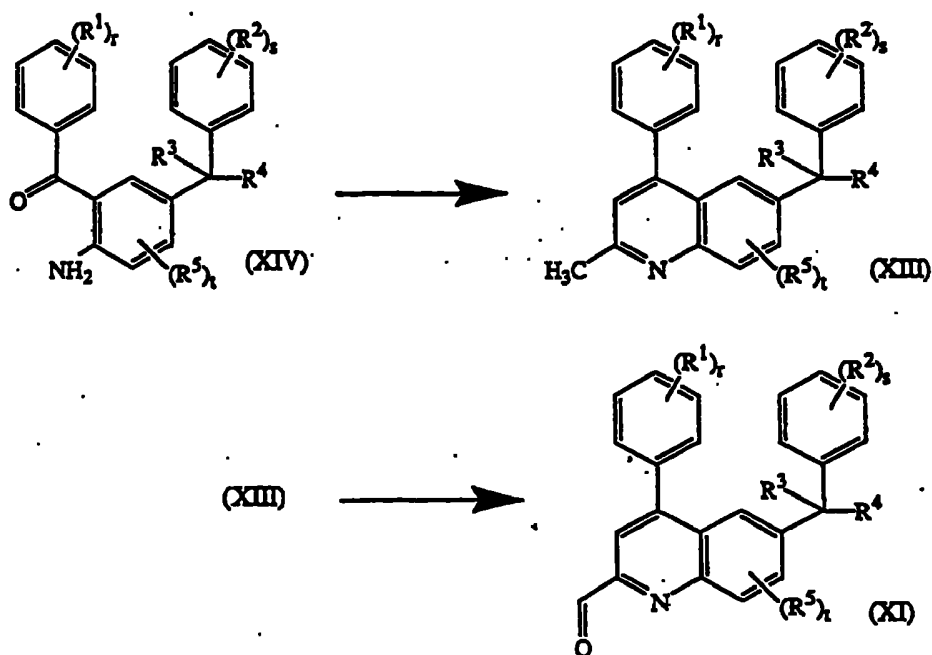


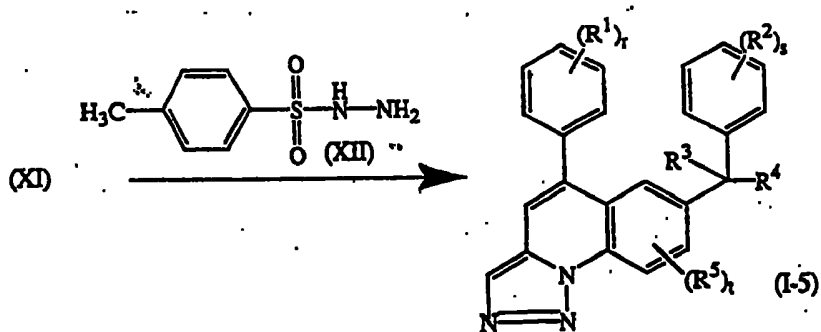


f)  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-4), reprezentované zlúčeninami vzorca (I-4), reakciou medziproduktu vzorca (II) s  $\text{NaN}_3$  ;

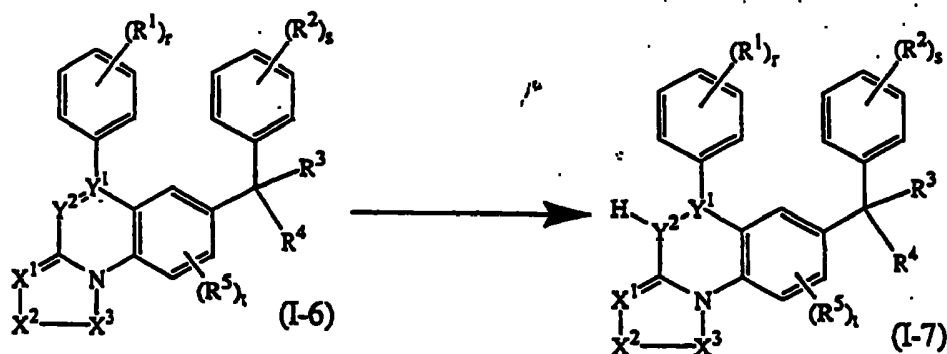


g)  $=X^1-X^2-X^3$  je trojväzný radikál vzorca (x-9),  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-4) a  $R^9$  je vodík, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-5), reakciou medziproduktu vzorca (XI) so zlúčeninou vzorca (XII); medziprodukty vzorca (XI) sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIII) s  $\text{SeO}_2$ ; medziprodukty vzorca (XIII) sú pripravené reakciou medziproduktu vzorca (XIV) s 2-propanónom;

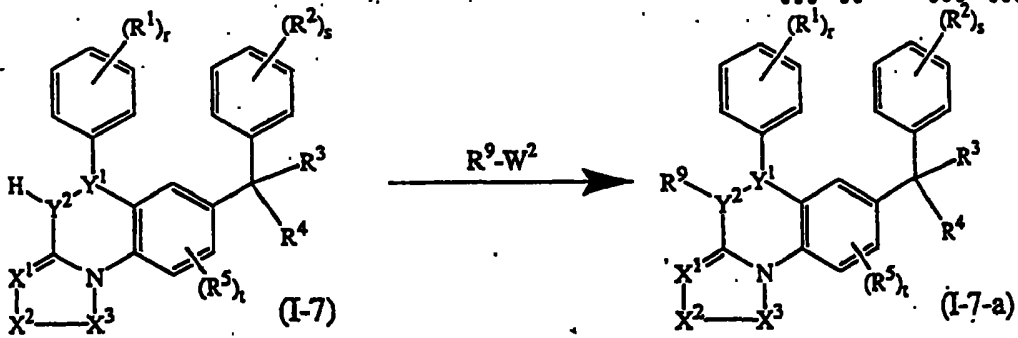




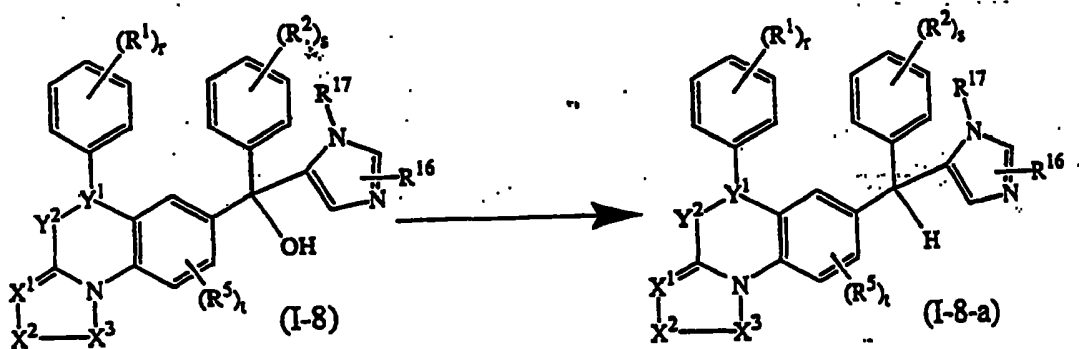
h) Zlúčeniny vzorca (I-6), definované ako zlúčeniny vzorca (I), kde  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-2) alebo (y-4), sú konvertované na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca (I-7), kde  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R<sup>9</sup> je vodík, reakciou s NaBH<sub>4</sub> alebo LiAlH<sub>4</sub>; obrátene, zlúčeniny vzorca (I-7) sú konvertované na zodpovedajúce zlúčeniny vzorca (I-6) oxidáciou s MnO<sub>2</sub>;



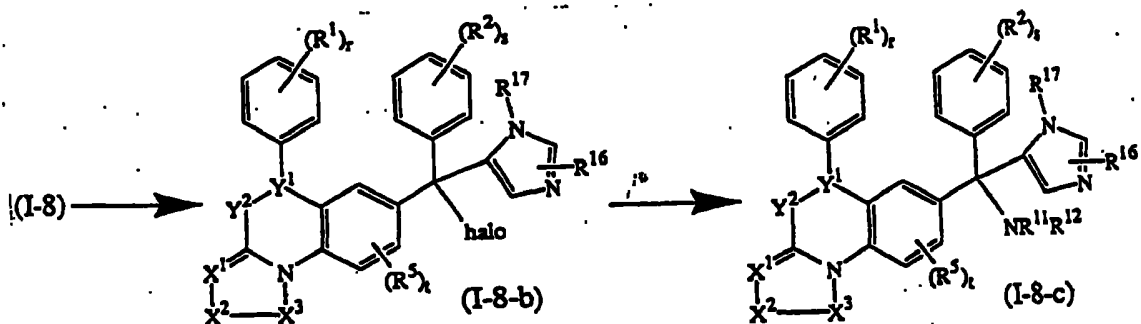
i) Zlúčeniny vzorca (I-7) sú konvertované na zlúčeniny vzorca (I-7-a), kde  $>Y^1-Y^2-$  je trojväzný radikál vzorca (y-3) alebo (y-1) a R<sup>9</sup> je iný ako vodík, reakciou týchto zlúčenín vzorca (I-7) s reakčným činidlom vzorca R<sup>9</sup>-W<sup>2</sup>, kde W<sup>2</sup> je vhodná odstupujúca skupina;



j)  $\text{R}^3$  je radikál vzorca (c-2) a  $\text{R}^4$  je hydroxyskupina, reprezentované zlúčeninami vzorca (I-8), sú konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-a), kde  $\text{R}^4$  je vodík, miešaním zlúčenín vzorca (I-8) v kyseline octovej v prítomnosti formamidu;



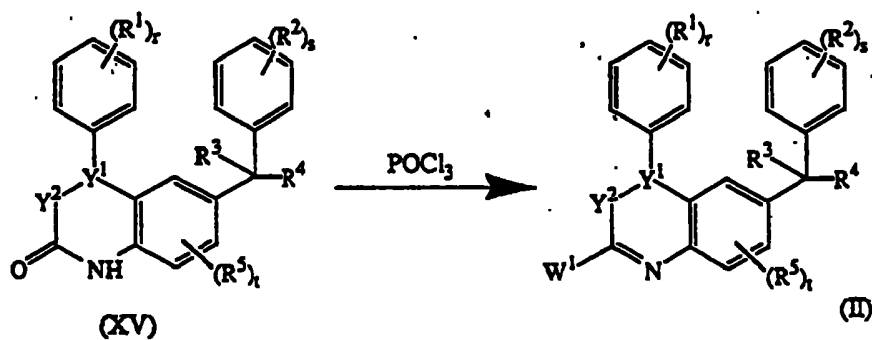
k) Zlúčeniny vzorca (I-8) sú konvertované na zlúčeniny vzorca (I-8-b), kde  $\text{R}^4$  je halogén, reakciou zlúčenín vzorca (I-8) s halogenačným činidlom; následne sú zlúčeniny vzorca (I-8-b) spracované s reakčným činidlom vzorca  $\text{H-NR}^{11}\text{R}^{12}$ , za získania zlúčeniny vzorca (I-8-c);



pričom v uvedených reakčných schémach  $=X^1-X^2-X^3$ ,  $>Y^1-Y^2-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$ ,  $r$ ,  $s$ ,  $t$  sú definované v nároku 1, a  $W^1$  a  $W^2$  sú odstupujúce skupiny;

l) alebo zlúčeniny vzorca (I) sú konvertované navzájom zo stavu techniky známymi transformačnými reakciami; alebo, pokiaľ je to žiadúce; zlúčenina vzorca (I) je konvertovaná na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou, alebo naopak, adičná soľ s kyselinou zlúčeniny vzorca (I) je konvertovaná na voľnú bázičnú formu s alkáliou; a, pokiaľ je to žiadúce, sa pripravujú ich stereochemicky izoméne formy.

12. Spôsob prípravy medziproduktu vzorca (II), ako je definovaný v nároku 9, *vyznačujúci sa tým, že medziprodukt vzorca (XV) reaguje s halogenačným činidlom;*



pričom radikály  $>Y^1-Y^2-$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , sú definované v nároku 1, a  $W^1$  je odstupujúca skupina.