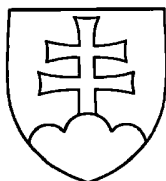


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 06.01.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9700504.5
(32) Dátum priority: 11.01.1997
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 12.03.2001
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/00143
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO 98/30560

(21) Číslo dokumentu:

907-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 409/04
A 61K 31/47
A 61K 31/505
C 07D 405/04
C 07D 401/04
C 07D 471/04
C 07D 401/14
C 07D 413/04

(71) Prihlasovateľ: PFIZER INC., New York, NY, US;

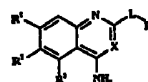
(72) Pôvodca vynálezu: Fox David Nathan Abraham, Sandwich, Kent, GB;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Chinoly a chinazolíny, spôsob ich výroby, medziprodukty na ich výrobu, ich použitie a farmaceutické prostriedky na ich báze**

(57) Anotácia:

Chinoly a chinazolíny so všeobecným vzorcom (I), kde R¹ predstavuje alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru; R² predstavuje atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami fluóru; R³ predstavuje päť- alebo šesťčlenný heterocyklický kruh, ktorý je prípadne substituovaný; R⁴ predstavuje štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný heterocyklický kruh, ktorý je prípadne anelovaný k benzénovému kruhu alebo k päť- alebo šesťčlennému heterocyklickému kruhu, pričom takýto kruhový systém je ako celok prípadne substituovaný. X predstavuje skupinu CH alebo dusík; a L chýba alebo predstavuje cyklickú skupinu so všeobecným vzorcom (Ia) alebo reťazec so všeobecným vzorcom (Ib), a ich farmaceuticky vhodné soli, ktoré sú užitočné pri liečení, predovšetkým pri liečení benígnej hyperplázie prostaty; spôsob a medziprodukty na výrobu týchto zlúčenín; farmaceutické prostriedky na ich báze a ich použitie.



(I)



(Ia)



(Ib)

01-1366-99-Ho

Chinoly a chinazolíny, spôsob ich výroby, medziprodukty na ich výrobu, ich použitie a farmaceutické prostriedky na ich báze

Oblasť techniky

Vynález sa týka chinolov a chinazolínov, spôsobu ich výroby, medziproduktov na ich výrobu, ich použitia a farmaceutických prostriedkov na ich báze. Zlúčeniny podľa vynálezu sú predovšetkým užitočné pri liečení benígnej hyperplázie prostaty.

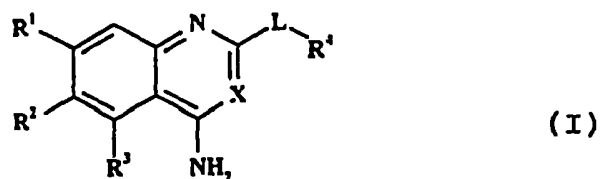
Doterajší stav techniky

V medzinárodnej patentovej prihláške WO 89/05297 je opísaný celý rad substituovaných chinazolínových zlúčenín ako inhibítorov sekrécie žalúdočnej kyseliny.

V medzinárodnej patentovej prihláške WO 97/23462 (uverejnenej po priorite tejto prihlášky) sú opísané chinolínové a chinazolínové zlúčeniny obsahujúce 5-fenyl-substituent. Tieto zlúčeniny sú indikované na liečenie benígnej hyperplázie prostaty.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny so všeobecným vzorcom I



kde

R¹ predstavuje alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami fluóru;

R² predstavuje atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami fluóru;

R³ predstavuje päť- alebo šesťčlenný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje aspoň jeden heteroatóm vybraný z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruh je prípadne substituovaný jednou alebo väčším počtom skupín vybraných zo súboru pozostávajúceho z halogénu, alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a skupiny CF₃;

R⁴ predstavuje štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný zo súboru pozostávajúceho z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento heterocyklický kruh je prípadne anelovaný k benzénovému kruhu alebo k päť- alebo šesťčlennému heterocyklickému kruhu obsahujúcemu aspoň jeden heteroatóm vybraný zo súboru pozostávajúceho z dusíka, kyslíka a síry, pričom takýto kruhový systém je ako celok prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z hydroxykupiny, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénu, skupiny CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, (CH₂)_bNR⁸R⁹ a NHSO₂-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, a ak je členom kruhového systému atóm síry, môže byť substituovaný jedným alebo dvomi atómami kyslíka;

R^8 a R^9 predstavuje každý nezávisle atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, môžu predstavovať päť- alebo šesťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný z dusíka, kyslíka a síry;

b predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3;

X predstavuje skupinu CH alebo dusík; a

L chýba alebo predstavuje cyklickú skupinu so všeobecným vzorcom Ia



kde

atóm dusíka N je pripojený k polohe 2 chinolínového alebo chinazolínového kruhu;

A chýba alebo predstavuje skupinu CO alebo SO_2 ;

Z predstavuje skupinu CH alebo dusík;

m predstavuje číslo 1 alebo 2 alebo ak Z predstavuje skupinu CH, môže taktiež predstavovať číslo 0; a

n predstavuje číslo 1, 2 alebo 3;

pričom súčet $m + n$ je 2, 3, 4 alebo 5;

alebo L predstavuje skupinu so všeobecným vzorcom Ib



kde

atóm dusíka N je pripojený k polohe 2 chinolínového alebo chinazolínového kruhu;

A' má význam uvedený vyššie pre A;

Z' má význam uvedený vyššie pre Z;

R⁶ a R⁷ predstavuje každý nezávisle vodík alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a

p predstavuje číslo 1, 2 alebo 3 alebo ak Z' predstavuje skupinu CH, môže taktiež predstavovať číslo 0;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom I a ich farmaceuticky vhodné soli sú ďalej označované taktiež ako „zlúčeniny podľa vynálezu“.

Ako farmaceuticky vhodné soli je možné uviesť adičné soli zlúčenín so všeobecným vzorcom I s kyselinami, ako sú hydrochloridy a hydrobromidy, a fosfáty.

Alkylskupiny a alkoxy skupiny, ktoré predstavujú alebo tvoria súčasť substituentov R¹ až R⁴, môžu mať reťazec priamy, rozvetvený, cyklický alebo kombinovaný.

R³ prednostne predstavuje aromatický kruh, napríklad pyridyl, pyrimidinyl, tienyl, furyl alebo oxazolyl.

Heterocyklické skupiny vo význame R⁴ môžu byť nasýtené alebo nenasýtené. V prednostnom vyhotovení je však kruh pripojený k L; alebo v prípade, že L chýba, k chinolínovému alebo chinazolínovému kruhu; nasýtený.

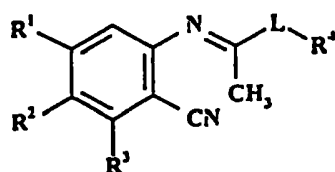
Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť opticky aktívne. Tieto zlúčeniny môžu obzvlášť vykazovať atropoizomériu okolo väzby spájajúcej R³ a zvyšok molekuly, keď substituent R³ je v polohe orto kruhu. Do rozsahu vynálezu spadajú všetky optické izoméry a diastereoméry zlúčenín so všeobecným vzorcom I.

Ako prednostné skupiny zlúčenín je možné uviesť zlúčeniny, kde

- (a) R¹ predstavuje metoxyskupinu;
- (b) R² predstavuje metoxyskupinu;
- (c) R³ predstavuje 2-pyridyl- alebo 2-pyrimidinylskupinu;
- (d) R⁴ obsahuje nasýtený šesťčlenný kruh obsahujúci dusík, ktorý je anelovaný k benzénovému alebo pyridínovému kruhu; R⁴ môže napríklad predstavovať nasýtený šesťčlenný dusíkatý kruh, ktorý je anelovaný k benzénovému kruhu substituovanému skupinou NHSO₂-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (e) X predstavuje dusík; a
- (f) L chýba.

Predmetom vynálezu je ďalej spôsob výroby zlúčenín podľa vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

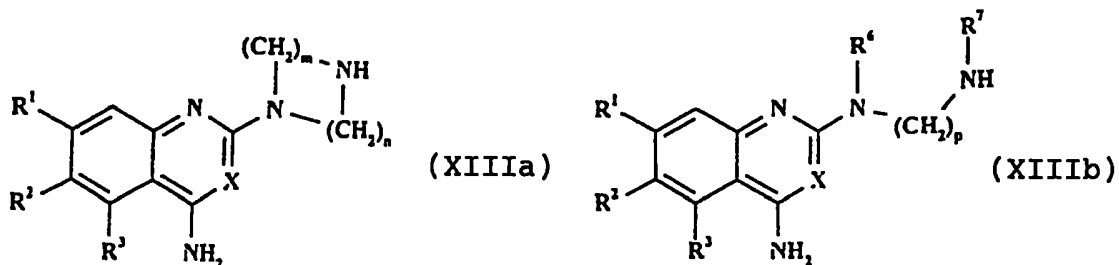
- (a) keď X predstavuje skupinu CH, cyklizuje zlúčenina so všeobecným vzorcom X



(X)

kde R^1 až R^4 majú vyššie uvedený význam;

(b) keď A alebo A' je prítomný a Z alebo Z' predstavuje dusík, nechá sa reagovať podľa toho, ako je to vhodné, zlúčenina so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb



kde R^1 až R^3 , R^6 , R^7 , X, m, n a p majú vyššie uvedený význam; so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIV



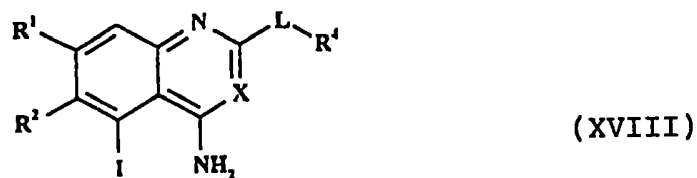
kde

R^4 má vyššie uvedený význam

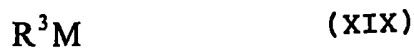
A'' predstavuje skupinu CO alebo SO_2 ; a

Lg predstavuje odstupujúcu skupinu;

(c) zlúčenina so všeobecným vzorcom XVIII

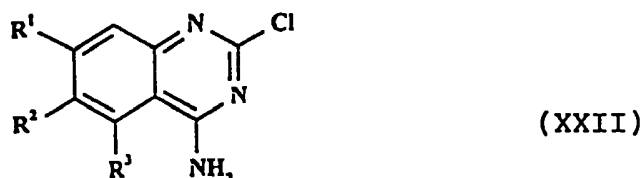


kde R^1 , R^2 , R^4 , X a L majú vyššie uvedený význam; sa nechá reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIX

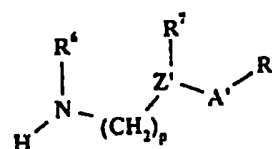
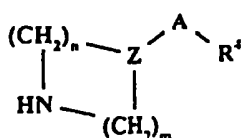


kde R^3 má vyššie uvedený význam a M predstavuje substituovaný bór, zinok alebo cín, v prítomnosti paládiového katalyzátora; alebo

(d) keď X predstavuje atóm dusíka, nechá sa reagovať zlúčenina so všeobecným vzorcom XXII

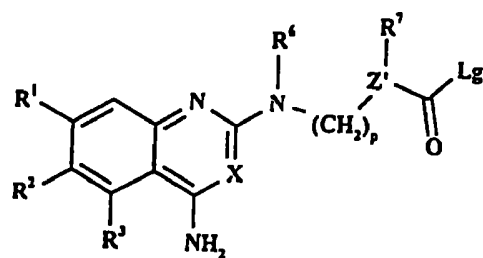
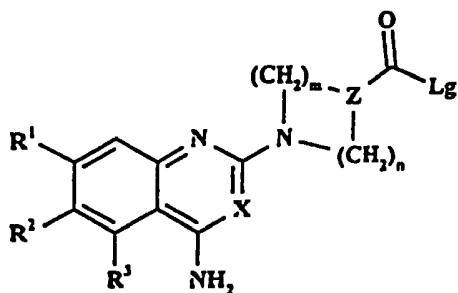


kde R^1 až R^3 majú vyššie uvedený význam; so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIIIa alebo XXIIIb podľa toho, ako je to vhodné



kde R^4 , R^6 , R^7 , A, A', Z, Z', m, n a p majú vyššie uvedený význam;

(e) keď A alebo A' predstavuje skupinu CO a R^4 obsahuje nukleofilný atóm dusíka v heterocyklickom kruhu pripojenom k L, nechá sa reagovať zlúčenina so všeobecným vzorcom XXVIIIa alebo XXVIIIb podľa toho, ako je to vhodné



kde R^1 až R^3 , R^6 , R^7 , X, Z, Z', m, n a p majú vyššie uvedený význam a Lg predstavuje odstupujúcu skupinu, so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIX



kde R^{4a} predstavuje skupiny uvedené vyššie pre R^4 , ktoré v kruhu obsahujú nukleofilný dusíkový atóm, pričom tento nukleofilný dusíkový atóm je pripojený k atómu vodíka;

(f) zlúčenina so všeobecným vzorcom I, kde L predstavuje cyklickú skupinu so všeobecným vzorcom Ia sa zmení na zodpovedajúcu zlúčeninu so všeobecným vzorcom I, kde L predstavuje reťazec so všeobecným vzorcom Ib, kde R^6 a R^7 predstavuje každý atóm vodíka, pôsobením silnej bázy;

(g) keď A alebo A' chýba a Z alebo Z' predstavuje atóm dusíka, zlúčenina so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb definovaným vyššie sa nechá reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXX



kde R^4 má vyššie uvedený význam a Hal predstavuje atóm halogénu pripojený ku kruhu; alebo

(h) keď X predstavuje dusík, L chýba a R^4 obsahuje nukleofilný dusíkový atóm v heterocyklickom kruhu pripojenom k chinolínovému alebo chinazolínovému kruhu, sa zlúčenina so všeobecným vzorcom XXII definovaným vyššie, nechá reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIX definovaným vyššie;

a pokiaľ je to žiadúce alebo nevyhnutné zmení sa výsledná zlúčenina so všeobecným vzorcom I na svoju farmaceuticky vhodnú soľ alebo sa farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny so všeobecným vzorcom I zmení na voľnú zlúčeninu.

Pri postupe podľa odstavca (a) je cyklizáciu možné vykonávať v prítomnosti silnej bázy (napríklad diizopropylamidu lítneho) v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad tetrahydrofuráne) pri teplote približujúcej sa izbovej teplote, načo sa reakčná zmes rozloží vodou. Variant tohto postupu predstavuje postup s použitím hydroxidu draselného v rozpúšťadle, akým je dimetylsulfoxid, pri zvýšenej teplote. Alternatívne je možné túto reakciu vykonávať s použitím chloridu zinočnatého v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad tetrahydrofuráne) pri teplote spätného toku takéhoto rozpúšťadla.

Pri postupe podľa odstavca (b) je vhodnou odstupujúcou skupinou hydroxyskupina alebo chlór. Keď je zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIV karboxylová kyselina, je reakciu možné uskutočňovať v prítomnosti konvenčného kopulačného činidla [napríklad monohdrátu 1-hydroxybenzotriazolu, hydrochloridu 1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylkarbodiimidu a 4-metylmorfolínu] v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad dichlórmetáne) približne pri izbovej teplote. Ak je odstupujúcou skupinou chlór, je možné reakciu uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad dichlórmetáne) približne pri 0 °C.

Pri postupe podľa odstavca (c) je ako paládiový katalyzátor možné použiť tetrakis(trifenylfosfín)paládia(0). M môže predstavovať zvyšok so vzorcom $B(OH)_2$, $B(CH_2CH_2)_2$, $Sn(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$ alebo $ZnCl$. Túto reakciu je možné

uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad ak M predstavuje $B(OH)_2$, v zmesi toluénu, etanolu a 1M vodného uhličitanu sodného) pri zvýšenej teplote (napríklad pri teplote spätného toku rozpúšťadla). V prípade, že M predstavuje ZnCl alebo substituovaný cín, je ako katalyzátor možné použiť jodid meďnatý.

Pri postupe podľa odstavca (d) je reakciu možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad n-butanolu) v prítomnosti bázy (napríklad trietylamínu) pri zvýšenej teplote (napríklad 100 °C).

Pri postupe podľa odstavca (e) je vhodnou odstupujúcou skupinou chlór. Reakciu je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad tetrahydrofuráne) v prítomnosti bázy (napríklad trietylamínu) pri izbovej teplote.

Túto reakciu je taktiež možné uskutočňovať bez izolácie zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXVIIIa alebo XXVIIIb tak, že sa zlúčenina so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb nechá reagovať s trifosgénom a zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIX. V tomto prípade je odstupujúcou skupinou -Cl. Reakciu je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad dichlórmetáne) v prítomnosti bázy (napríklad trietylamínu) pri teplote približujúcej sa izbovej teplote.

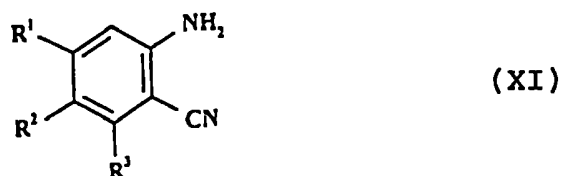
Pre postup podľa odstavca (f) je ako vhodnú bázu možné uviesť diizopropylamid lítny. Túto reakciu je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad tetrahydrofuráne).

Pri postupe podľa odstavca (g) je reakciu možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na

reakciu (napríklad v zmesi n-butanolu a dimetylacetamidu) v prítomnosti bázy (napríklad trietylaminu) pri zvýšenej teplote (napríklad 80 °C).

Reakciu podľa odstavca (h) je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad v zmesi n-butanolu a dimetylacetamidu) v prítomnosti bázy (napríklad trietylaminu) pri zvýšenej teplote (napríklad 100 °C).

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom X (viď odstavec (a)) je možné pripravovať reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XI

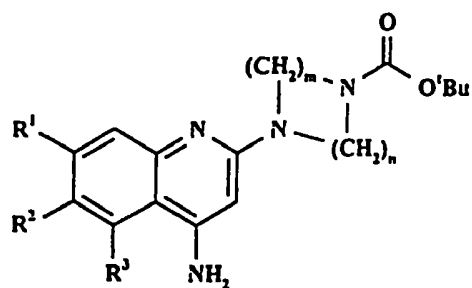


kde R¹ až R³ majú vyššie uvedený význam, so zmesou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XII

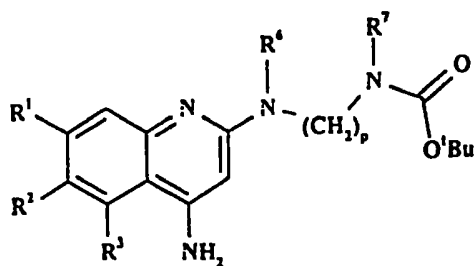


kde R⁴ a L majú vyššie uvedený význam a oxychloridu fosforečného v dichlórmetáne pri teplote spätného toku tohto rozpúšťadla.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XIIIa a XIIIb (viď odstavec (b)), kde X predstavuje skupinu CH, je možné pripravovať tak, že sa roztokom zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVa alebo XVb, podľa toho ako je to vhodné



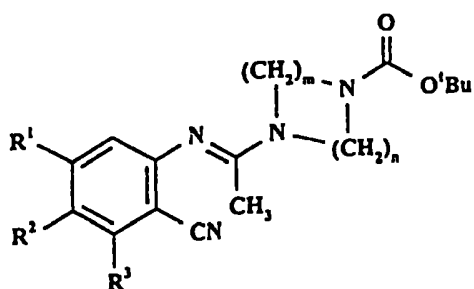
(XVa)



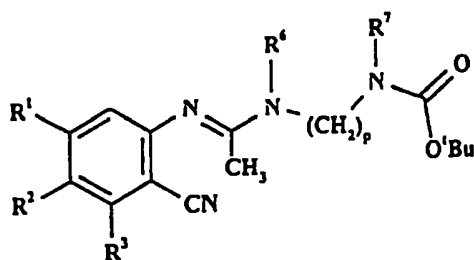
(XVb)

kde R^1 až R^3 , R^6 , R^7 , m , n a p majú vyššie uvedený význam, v dichlórmetáne nechá prebublávať plynný chlorovodík.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVa alebo XVb je možné pripravovať tak, že sa zlúčenina so všeobecným vzorcom XVIa alebo XVIb, podľa toho ako je to vhodné



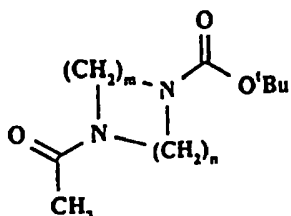
(XVIa)



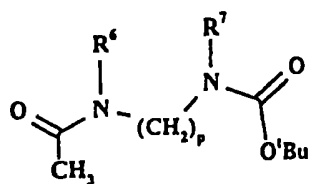
(XVIb)

kde R^1 až R^3 , R^6 , R^7 , m , n a p majú vyššie uvedený význam, cyklizuje s použitím hydroxidu draselného pri zvýšenej teplote (ako $90\text{ }^\circ\text{C}$) v dimetylsulfoxide alebo s použitím diizopropylamidu lítneho v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad tetrahydrofuráne) približne pri izbovej teplote, a reakčná zmes sa rozloží vodou.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVIa alebo XVIb je možné vyrobiť reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XI uvedeného vyššie so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XVIIa alebo XVIIb, podľa toho ako je to vhodné



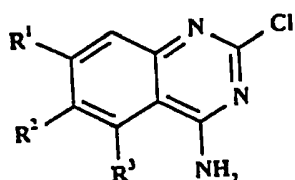
(XVIIa)



(XVIIb)

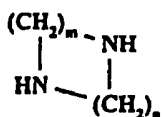
kde R^6 , R^7 , m , n a p majú vyššie uvedený význam, s použitím postupu opísaného vyššie na výrobu zlúčenín so všeobecným vzorcom X.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb, kde X predstavuje atóm dusíka, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXII

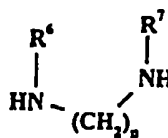


(XXII)

kde R^1 až R^3 majú vyššie uvedený význam, so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIIa alebo XXIIb, podľa toho ako je to vhodné



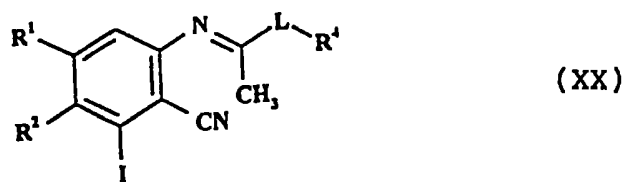
(XXIIa)



(XXIIb)

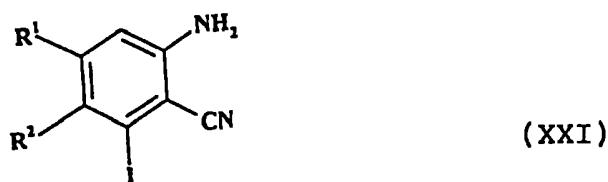
kde R^6 , R^7 , m , n a p majú vyššie uvedený význam za podmienok opísaných vyššie pre reakciu podľa odstavca (d).

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVIII (viď odstavec (c)), kde X predstavuje skupinu CH, je možné pripraviť cyklizáciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XX



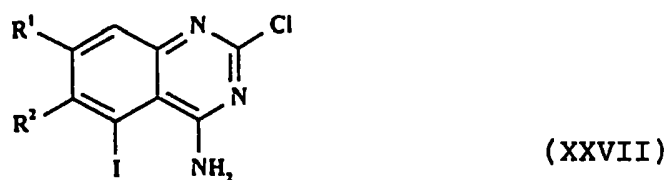
kde R¹, R², R⁴ a L majú vyššie uvedený význam za podmienok opísaných vyššie pre reakciu podľa odstavca (a).

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XX je možné pripraviť reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXI



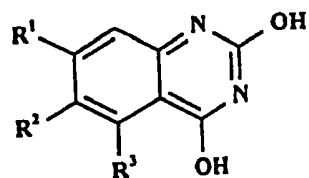
kde R¹ a R² majú vyššie uvedený význam, so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XII uvedeného vyššie s použitím postupu opísaného vyššie pre prípravu zlúčenín so všeobecným vzorcom X.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XVIII, kde X predstavuje atóm dusíka, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXVII



kde R¹ a R² majú vyššie uvedený význam, so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIIIa alebo XXIIIb uvedeným vyššie, podľa toho, ako je to vhodné za reakčných podmienok opísaných vyššie pre reakciu podľa odstavca (d).

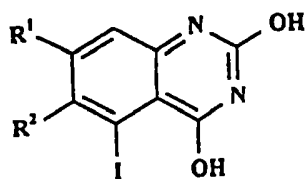
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXII (vid' odstavce (d) a (h)) je možné pripraviť zo zlúčenín so všeobecným vzorcom XXIV



(XXIV)

kde R¹ až R³ majú vyššie uvedený význam, reakciou s oxychloridom fosforečným a N,N-dimetylanilínom a následnou reakciou s amoniakom.

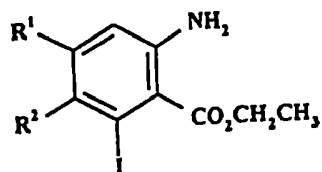
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXIV je možné pripraviť zo zlúčenín so všeobecným vzorcom XXV



(XXV)

kde R¹ a R² majú vyššie uvedený význam, reakciou so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIX uvedeným vyššie za reakčných podmienok opísaných vyššie pre reakciu podľa odstavca (c).

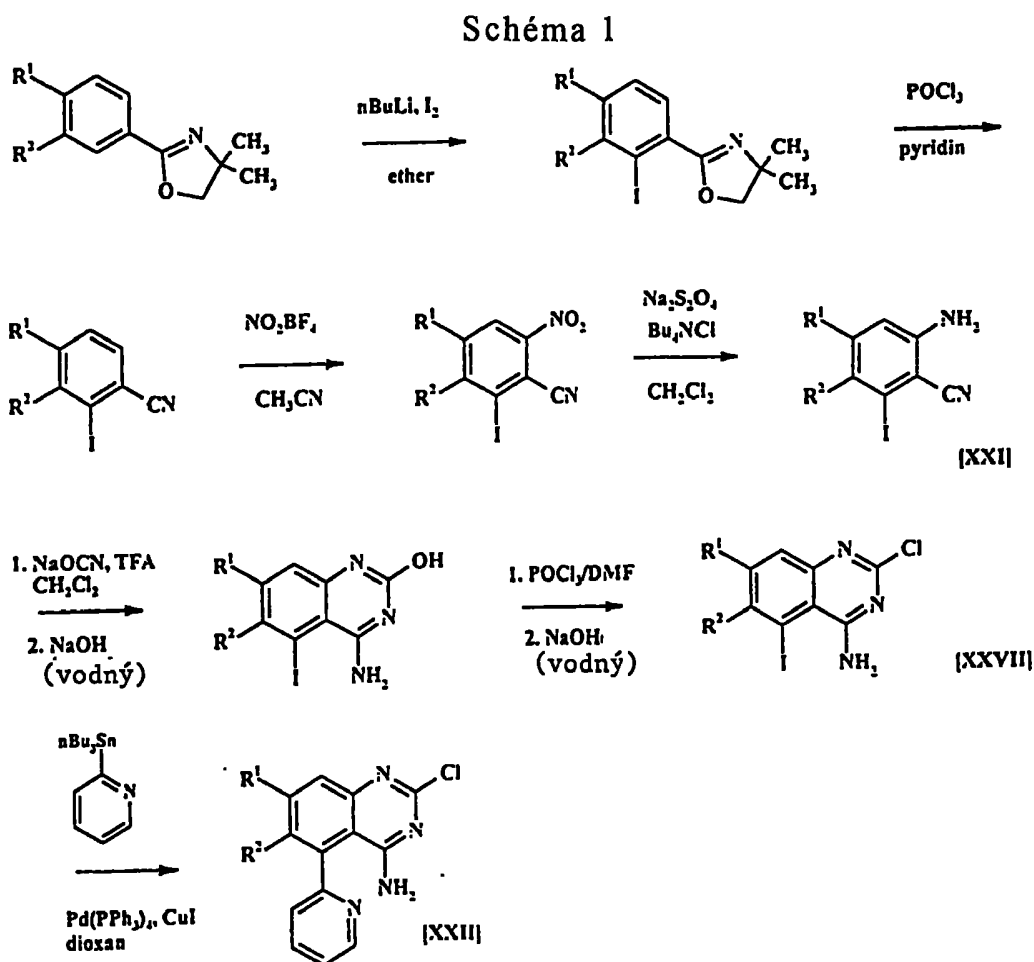
Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXV je možné pripraviť zo zlúčenín so všeobecným vzorcom XXVI



(XXVI)

kde R¹ a R² majú vyššie uvedený význam s použitím zvyčajných postupov.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXII je možné takisto pripraviť spôsobom znázorneným na schéme 1:



Zlúčeniny so všeobecným vzorcom XXVIIIa a XXVIIIb (viď odstavec (e)), kde Lg predstavuje chlór, je možné pripraviť zo zlúčenín so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb, podľa toho ako je to vhodné, reakciou s trifosgénom. Reakciu je možné uskutočňovať v rozpúšťadle, ktoré nemá nepriaznivý vplyv na reakciu (napríklad dichlórmetán) v prítomnosti bázy (napríklad trietylamínu) asi pri $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Zlúčeniny so všeobecným vzorcom X je možné takisto pripraviť reakciou zlúčeniny so všeobecným vzorcom XX so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIX za podmienok opísaných v odstavci (c).

Zlúčeniny so všeobecnými vzorcami XI, XII, XIV, XVIIa, XVIIb, XIX, XXI, XXIIa, XXIIb, XXIIIa, XXIIIb, XXVI, XXIX a XXX sú známe alebo je ich možné pripraviť známymi postupmi, ako je to ilustrované príkladmi.

Medziprodukty so všeobecnými vzorcami X, XIIIa, XIIIb, XXII, XXVIIIa a XXVIIIb predstavujú ďalší aspekt tohto vynálezu.

Odborníkom v tomto odbore je jasné, že v priebehu syntézy zlúčenín podľa vynálezu môže byť s cieľom ochrany citlivých skupín potrebné zavádzať a odstraňovať chrániace skupiny. Zavádzanie a odstraňovanie chrániacich skupín je možné uskutočňovať s použitím zvyčajných postupov, ktoré sú napríklad opísané v publikácii *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. 1991.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú užitočné, keďže vykazujú farmakologickú účinnosť na živočíchoch. Konkrétne sú tieto zlúčeniny užitočné pri liečbe celého radu stavov, ako je hypertenzia, infarkt myokardu, erektilne disfunkcie u samcov, hyperlipidémia, srdcová arytmia a benígna hyperplázia prostaty. Na benígnu hyperpláziu prostaty je v tomto ohľade sústredený najväčší záujem. Podľa ďalšieho aspektu je teda predmetom vynálezu spôsob liečenia benígnej hyperplázie prostaty, pri ktorom sa pacientovi, ktorý touto poruchou trpí, podáva terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu. Predmetom vynálezu je ďalej použitie zlúčenín podľa vynálezu ako liečiv a použitie na výrobu liečiva na liečenie benígnej hyperplázie prostaty.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť podávané akýmkoľvek zo zvyčajných spôsobov, napríklad orálne, parenterálne (napr.

intravenózne, transdermálne) alebo rektálne. Požadovaná denná dávka bude samozrejme závisieť od konkrétnej použitej zlúčeniny a od konkrétneho typu a závažnosti liečeného stavu. Zvyčajne sa však denná dávka bude pohybovať v rozmedzí od asi 0,01 do 10, prednostne od asi 0,05 do 1 mg/kg telesnej hmotnosti, pričom je ju vhodné podávať vo forme jednej alebo až štyroch dielčích dávok počas dňa. Obzvlášť zaujímavé je orálne podanie.

Zlúčeniny podľa vynálezu budú zvyčajne podávané vo vhodných farmaceutických prostriedkoch. Predmetom vynálezu je teda ďalej farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje prednostne menej ako 50 % hmotnostných zlúčeniny podľa vynálezu, ktorá je zmiešaná s farmaceuticky vhodným adjuvans, riedidlom alebo nosičom. Farmaceutické prostriedky majú prednostne podobu jednotkových dávkovacích foriem. Ako také je možné uviesť pevné dávkovacie formy na orálne, parenterálne alebo rektálne podanie, napríklad tablety, pilule, kapsule, prášky, granule a čípky; a kvapalnú dávkovaciu formu, napríklad sterilné parenterálne roztoky alebo suspenzie, vhodne ochutené sirupy, ochutené emulzie s jedlými olejmi, ako je olej zo semien bavlníka, kokosový, sezamový a arašidový olej, elixíry a podobné farmaceutické vehikulá.

Pevné prípravky je možné vyrábať zmiešaním účinnej prísady s farmaceuticky vhodnými nosičmi, napríklad zvyčajnými tabletovacími prísadami, ako je kukuričný škrob, laktóza, sacharóza, sorbitol, mastenec, kyselina stearová, stearan horečnatý, dibázický fosforečnan vápenatý, živica a inými riedidlami, ako napríklad voda, aby sa získal homogénny polotovar farmaceutického prípravku, v ktorom je účinná prísada rovnomerne dispergovaná, takže je ho možné ľahko deliť na jednotkové dávkovacie formy s rovnakou účinnosťou. Takáto

dávkovacia forma bude zvyčajne obsahovať 0,1 až asi 500 mg účinnej prísady. Pevné dávkovacie formy môžu byť vybavené povlakom alebo inak kompoundované s cieľom predĺženia účinnosti prostriedku.

Prostriedky podľa vynálezu môžu taktiež obsahovať zlúčeninu inhibujúcu ľudskú 5- α reduktázu (viď medzinárodnú patentovú prihlášku WO 95/28397). Zlúčenina podľa vynálezu takisto môže tvoriť súčasť farmaceutických kitov, ktoré taktiež obsahujú zlúčeninu inhibujúcu ľudskú 5- α reduktázu, pričom tieto súčasti sú určené na súčasné, oddelené alebo následné použitie.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné skúšať s použitím ďalej opísaných postupov.

Skúška s kontraktílnou odpoveďou ľudskej prostaty

Tkanivo prostaty sa nareže na pozdĺžne pásiky (s veľkosťou asi 3x2x10 mm) a pri kľudovom napätí 1 g sa zavesí do kúpeľa na orgány s obsahom Krebs-Ringerovho bikarbonátového roztoku s nasledujúcim zložením: chlorid sodný (119mM), chlorid draselný (4,7mM), chlorid vápenatý (2,5mM), dihydrogénfosforečnan draselný (1,2mM), síran horečnatý (1,2mM), hydrogénuhličitan sodný (25mM) a glukóza (11mM), ktorý sa aeruje zmesou 95 % kyslíka a 5 % oxidu uhličitého. Roztok ďalej obsahuje 10mM kokainu a 10mM kortikosterónu. Tkanivá sa vystavia senzitivizujúcej dávke (-)-noradrenalínu (100mM) a premývajú sa 45 minút. Izometrické kontrakcie sa získajú v odpovedi na kumulatívne prídavky (-)-noradrenalínu s cieľom zostrojenia kontrolných kriviek pre všetky takéto tkanivá. Ďalšia krivka sa potom zostrojí z hodnôt v prítomnosti alebo neprítomnosti antagonistu (dvojhodinová

inkubácia). Odhady afinity antagonistu (pA_2) sa stanovia s použitím jedinej koncentrácie kompetitívneho antagonistu

$$pA_2 = - \log [A]/(DR-1),$$

kde dávkový pomer vzťahujúci sa na zodpovedajúce kontroly sa získa z jedinej koncentrácie antagonistu [A], za predpokladu kompetitívneho antagonizmu a Schild regresie blízkej jednotkovej regresii.

Skúška prostatického tlaku a krvného tlaku na anestetizovaných psoch ako modeloch

Dospelí psy beagle (s telesnou hmotnosťou 12 až 15 kg) sa anestetizujú pentabarbitónom sodným (30 až 50 mg/kg i.v.) a zavedie sa im tracheálna kanyla. Ďalšia anestézia sa udržiava s použitím pentabarbitónovej infúzie. Zvieratá sú respirované vzruchom s použitím respirátora Bird Mk8 (Bird Corp. Palm. Springs, CA, USA) nastaveným tak, aby udržiaval krvné plyny v nasledujúcom rozpätí: pO_2 12 až 14,7 kPa (90 až 110 mm Hg), pCO_2 4,6 až 6 kPa (35 až 45 mm Hg), pH 7,35 až 7,45. Telesná teplota sa udržiava na 36 až 37,5 °C s použitím vyhrievaného operačného stola. Katétre sa zavedú do ľavej femorálnej artérie, aby sa mohol zaznamenávať krvný tlak a do ľavej femorálnej vény, aby bolo možné podať zlúčeninu. Srdečné frekvencie sa zaznamenávajú pomocou zvodu II EKG. Uskutoční sa laparotómia s cieľom kanylovania oboch močových trubíc, aby sa zabránilo zmene objemu kvapaliny v mechúri. Močovou trubicou sa do mechúra zavedie srdcový katéter (vybavený na konci balónikom s objemom 1,5 ml). Balónik sa naplní vzduchom a katéter sa vyťahuje, až kým balónik nie je umiestnený v prostate, čo sa potvrdí palpáciou. Tlak balónika sa zaznamenáva pomocou transduktora Druck. Prostatický tlak a hemodynamické parametre sa sledujú na zariadení Grass

Polygraph (Grass Instruments, Quincy, Mass, USA) a údaje sa merajú on line s použitím mikropočítačového systému založeného na Motorola 68000 (Motorola Inc. Temple, AZ, USA). Zlúčeniny sa zmiešajú s PEG 300 a podajú sa i.v. katétrom zavedeným do femorálnej vény. S cieľom zostrojenia kriviek závislosti odpovede od kontrolnej dávky sa získajú odpovede na fenylefrín (1 až 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. v soľnom roztoku) (dve kontrolné krivky pre každú skúšku). Zlúčeniny sa podávajú (vzťahuje sa na bázu zlúčeniny) i.v. v dávkach 10 až 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 5 minút pred zostrojením fenylefrínových kriviek (až do maximálnej dávky 128 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v prítomnosti skúšanej zlúčeniny).

V dôsledku toho, že fenylefrín vykazuje dysrhythmické vlastnosti spojené s α_1 , neboli merané absolútne maximálne odpovede. Tieto hodnoty boli aproximované ako hodnoty o 10 % vyššie, ako je kontrolná odpoveď získaná s dávkou 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fenylefrínu. Koncentrácie liečiva boli vypočítané ako pomer molárnej hmotnosti zlúčeniny/telesná hmotnosť v kilogramoch, čo umožnilo počet „pseudo pA_2 “ Schildovou analýzou s použitím dávkových pomerov získaných z posunov v krivkách závislosti odpovedi od dávky polyefrínu.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť výhodné vďaka tomu, že sú účinnejšie, majú dlhšiu dobu účinku a širšie rozmedzie účinnosti, sú stabilnejšie, vykazujú menej vedľajších účinkov alebo sú selektívnejšie (predovšetkým môžu vykazovať kladný účinok na benígnu hyperpláziu prostaty bez toho, aby vyvolávali nežiadúce kardiovaskulárne javy, napríklad preto, že sú schopné selektívne antagonizovať prostatické subreceptory α_1 -adrenoceptora) alebo majú iné užitočnejšie vlastnosti ako zlúčeniny podľa doterajšieho stavu techniky.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch vyhotovenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom prípade neobmedzujú.

Skratky používané v týchto príkladoch majú nasledujúce významy:

BuOH	= butanol
DMA	= dimetylacetamid
DMF	= dimetylformamid
DMPU	= 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidón
DMSO	= dimetylsulfoxid
EDTA	= etyléndiamintetraoctová kyselina
EtOAc	= etylacetát
EtOH	= etanol
MeOH	= metanol
n-BuOH	= butanol
THF	= tetrahydrofurán
tlc	= chromatografia na tenkej vrstve

Príklady vyhotovenia vynálezu

Medziprodukt 1

1-(terc.butyloxykarbonyl)-1,4-diazepán

K roztoku homopiperazínu (100 g, 1,0 mol) a trietylamínu (210 ml, 1,5 mol) v dichlórmetáne (500 ml) sa pri 0 °C pridá roztok di(terc.butyl)dikarbonátu (195 g; 0,89 mol) v dichlórmetáne (300 ml). Výsledná zmes sa nechá zahriať na izbovú teplotu, 18 hodín sa mieša, a následne sa z nej pri zníženom tlaku odparí dichlórmetán. Zvyšok sa rozdelí na éter a 2M kyselinu citrónovú. Vodná vrstva sa extrahuje éterom (4x

200 ml). Vodná vrstva sa zalkalizuje 2M vodným hydroxidom sodným a potom sa extrahuje dichlórmetánom (4x 400 ml). Spojené dichlórmetánové extrakty sa premyjú vodou (2x), nasýteným roztokom chloridu sodného (1x), vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí s dichlórmetánom (4x). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej voskovitej pevnej látky (94,3 g, 53 %).

R_f 0,25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo)

MS m/z 201 (MH^+)

Analýza pre $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 59,02; H 9,91; N 13,70 %

nájdené: C 58,86; H 10,03; N 13,58 %

Medziprodukt 2

1-(terc.butyloxykarbonyl)-4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepán

Roztok medziproduktu 1 (92,0 g; 0,46 mol) a trietylamínu (96,0 ml, 69,7 g; 0,69 mol) v dichlórmetáne (500 ml) sa pri 0 °C po kvapkách zmieša s roztokom 4-morfolinkarbonyl-chloridu (64,0 ml; 82,0 g; 0,55 mol) v dichlórmetáne (100 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote pod atmosférou dusíka a zriedi sa dichlórmetánom (400 ml). Zriedená zmes sa premyje 2M kyselinou citrónovou (3x 400 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1x 500 ml), vysuší sa síranom horečnatým a odparí. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavobielej pevnej látky (141,7 g, 98 %).

R_f 0,80 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo)

MS m/z 314 (MH^+)

Analýza pre $C_{15}H_{27}N_3O_4$:

vypočítané: C 57,50; H 8,69; N 13,41 %

nájdené: C 57,50; H 8,69; N 13,41 %

Medziprodukt 3

hydrochlorid 1-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepánu

Roztok medziproduktu 2 (140 g; 0,44 mol) v zmesi dichlórmetánu a metanolu (1:1 objemovo, 600 ml) sa pri 0 °C nasýti plynným chlorovodíkom. Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pod atmosférou dusíka pri izbovej teplote a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa suspenduje v etylacetáte a filtráciou sa oddelí biela hygroskopická pevná látka. Táto látka sa prečistí tak, že sa suspenduje v acetóne, acetónová suspenzia sa prefiltruje, oddelená látka sa premyje éterom a vo vákuu sa vysuší pri 60 °C. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (99,0 g; 90 %).

R_f 0,41 ($CH_2Cl_2/MeOH/0,88NH_3$ v pomere 84:14:2 objemovo)

MS m/z 214 (MH^+)

Analýza pre $C_{10}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$:

vypočítané: C 47,41; H 8,12; N 16,59 %

nájdené: C 47,50; H 8,10; N 16,55 %

Medziprodukt 4

1-acetyl-4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepán

K roztoku medziproduktu 3 (50 g; 0,2 mol) a trietylamínu (42 ml; 30,5 g; 0,3 mol) v dichlórmetáne (400 ml) sa pri 5 °C počas 15 minút prikvapká acetanhydrid (23 ml; 24,9 g; 0,24 mol). Reakčná zmes sa mieša pod atmosférou dusíka pri izbovej teplote ďalšie 2 hodiny, zriedi sa dichlórmetánom

(600 ml) a potom sa premyje nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným (2x 200 ml). Spojené vodné vrstvy sa extrahujú dichlórmetánom (1x 100 ml). Dichlórmetánové vrstvy sa spoja a premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa. Svetlo hnedý olejovitý zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (300 ml) a vzniknutý roztok sa zmieša s trietylamínom (8 ml; 5,8 g; 0,06 mol) a etanolom (5 ml). Výsledná zmes sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote, premyje sa nasýteným hydrogénuhličitanom sodným a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom (5x). Spojené dichlórmetánové vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Žltý olejovitý zvyšok sa azeotropicky odparí s dichlórmetánom (4x). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (47,1 g, 92 %).

R_f 0,45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo)

MS m/z 256 (MH^+)

Analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 52,61; H 7,75; N 14,96 %

nájdené: C 52,62; H 8,18; N 15,02 %

Príklad 1

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(tiofen-3-yl)chinolín

(a) 2-(3,4-dimetoxyfenyl)-4,4-dimetyl-delta²-oxazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí postupom opísaným v Meyers et al., J. Org. Chem., 39, 2787 (1974) z 3,4-dimetoxybenzoovej kyseliny.

(b) 2-(3,4-dimetoxy-2-jódfenyl)-4,4-dimetyl-delta²-oxazolín

n-butyllítium (2,5M v hexáne; 8,9 ml; 22,3 mmol) sa pri 0 °C prikvapká k roztoku produktu zo stupňa (a) (4,2 g; 17,8 mmol) v suchom étere (200 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pod atmosférou dusíka a potom sa k nej prikvapká jód (5,46 g; 21,5 mmol) v étere (100 ml). Reakčná zmes sa počas 1 hodiny nechá zahriať na izbovú teplotu a naleje sa do vody. Éterová vrstva sa oddelí, premyje nasýteným vodným roztokom tiosíranu sodného (1x) a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1x), vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (5,2 g; 80 %).

R_f 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃; 90:10:1 objemovo)

MS m/z 362 (MH⁺)

(c) 3,4-dimetoxy-2-jódbenzonitril

K roztoku produktu zo stupňa (b) (5,2 g; 14,4 mmol) v piridíne (30 ml) sa pridá oxychlorid fosforečný (2,7 ml; 4,4 g; 28,8 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na 85 °C, ochladí sa a pridá sa k nej nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného (300 ml) a potom sa extrahuje éterom (2x 100 ml). Éterová vrstva sa premyje 2M kyselinou chlorovodíkovou (2x 75 ml) a potom vodou (1x), vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Žltý olejovitý zvyšok sa prečistí tak, že sa suspenduje v hexáne a oddelí filtráciou. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavobielej pevnej látky (2,82 g; 68 %).

R_f 0,80 (CH₂Cl₂/MeOH; 95:5 objemovo)

MS m/z 307 (MH⁺)

Analýza pre C₉H₈NO₂I.0,05hexán:

vypočítané: C 38,05; H 2,97; N 4,77 %

nájdené: C 38,03; H 2,88; N 4,64 %

(d) 3,4-dimetoxy-2-jód-6-nitrobenzonitril

Nitróniumtetrafluórborát (1,73 g; 13,0 mmol) sa pri 0 °C po častiach pridá k roztoku produktu zo stupňa (c) (2,67 g; 9,2 mmol) v acetonitrile (40 ml). Reakčná zmes sa 0,5 hodiny mieša pod atmosférou dusíka a potom sa naleje do nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (1x). Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1x), vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa suspenduje v hexáne a výsledná suspenzia sa prefiltruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavobielej pevnej látky (2,51 g; 82 %).

R_f 0,46 (EtOAc/hexán, 1:1 objemovo)

MS m/z 352 (MNH_4^+)

(e) 6-amino-3,4-dimetoxy-2-jódbenzonitril

K roztoku produktu zo stupňa (d) (3,50 g; 0,01 mmol) v dichlórmetáne (90 ml) sa pridá roztok ditioničitanu sodného (20,11 g; 0,11 mol) vo vode (60 ml). K výslednej zmesi sa pridá tetra-n-butylamóniumchlorid (1,45 g; 5,24 mmol). Reakčná zmes sa 1,5 hodiny intenzívne mieša a potom sa rozdelí na dichlórmetán a vodu. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a 2M kyselinu chlorovodíkovú. Vodná vrstva sa zalkalizuje 2M vodným hydroxidom sodným a extrahuje sa etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím dichlórmetánu ako

elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (1,69 g; 53 %).

R_f 0,55 (EtOAc/hexán, 1:1 objemovo)

MS m/z 322 (MNH_4^+)

(f) 3,4-dimetoxy-2-jód-6-{1-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]etylidénamino}benzónitril

Oxychlorid fosforečný (0,6 ml; 6,08 mmol) sa pridá k roztoku medziproduktu 4 (2,82 g; 11 mmol) v dichlórmetáne (20 ml). Reakčná zmes sa mieša 20 minút pri izbovej teplote a pridá sa k nej produkt zo stupňa (e) (1,68 g; 5,52 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na spätný tok, potom sa ochladí a naleje na ľad. Vzniknutá zmes sa zalkalizuje vodným hydrogénuhličitanom sodným a produkt sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97:3 objemovo ako elučného činidla. Získa sa 2,60 g (87 %) zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,15 (CH_2Cl_2)

MS m/z 542 (MH^+)

Analýza pre $C_{21}H_{28}N_5O_4I \cdot 0,1CH_2Cl_2$:

vypočítané: C 46,08; H 5,17; N 12,74 %

nájdene: C 46,00; H 5,17; N 12,44 %

(g) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-jód-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]chinolín

Roztok produktu zo stupňa (f) (2,0 g; 3,7 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (50 ml) a DMPU (10 ml) sa ochladí na $-78^\circ C$ a

pod atmosférou dusíka sa zmieša s roztokom lítiumdiizopropylamidu v cyklohexáne (1,5M; 2,7 ml). Reakčná zmes sa zohreje na 0 °C, 30 minút sa mieša, znova sa ochladí na -78 °C a pridá sa k nej ďalšia dávka lítiumdiizopropylamidu v tetrahydrofuráne (1,5M; 2,7 ml). Reakčná zmes sa zahreje na izbovú teplotu, mieša sa 30 minút, potom sa znova ochladí na -78 °C a zmieša sa s treťou dávkou lítiumdiizopropylamidu v tetrahydrofuráne (1,5M; 2,0 ml). Reakčná zmes sa opäť zahreje na izbovú teplotu, 20 minút sa mieša a rozloží sa vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmétánu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,30 g; 65 %) vo forme svetlohnedej pevnej látky.

R_f 0,50 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 542 (MH⁺)

Analýza pre C₂₁H₂₈N₅O₄·0,25CH₂Cl₂:

vypočítané: C 45,37; H 5,07; N 12,46 %

nájdené: C 45,71; H 5,26; N 12,44 %

(h) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(tiofen-3-yl)chinolín

K roztoku produktu zo stupňa (g) (500 mg; 0,92 mmol) v zmesi toluénu (6 ml) a etanolu (3 ml) sa pridá tiofén-3-borónová kyselina (236 mg; 1,85 mmol), tetrakis(trifenylfosfín)paládium (32 mg; 0,03 mmol) a 1M vodný roztok uhličitanu sodného (1 ml). Reakčná zmes sa zohrieva pod atmosférou dusíka 18 hodín na spätný tok, ochladí sa a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené

organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88NH₃ v pomere 90:10:1 objemovo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej peny (230 mg; 47 %).

R_f 0,50 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 498 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,05 (2H, m), 3,13 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,63 (6H, m), 3,71 (2H, m), 3,97 (5H, m), 4,30 (2H, bs), 5,76 (1H, s), 7,10 (2H, m), 7,45 (2H, m).

Analýza pre C₂₅H₃₁N₅OS.0,3CH₂Cl₂:

vypočítané: C 57,85; H 6,07; N 13,32

nájdené: C 57,90; H 6,19; N 13,04 %

Príklad 2

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(tiofen-2-yl)chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(h) zo zlúčeniny zo stupňa 1(g) a tiofén-2-borónovej kyseliny. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88NH₃ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (26 %) vo forme bezfarebnej peny.

MS m/z 498 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ
2,05 (2H, m), 3,13 (4H, m), 3,32 (2H, m), 3,61 (9H, m), 3,74
(2H, m), 3,97 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,60 (2H, bs), 5,77
(1H, s), 7,0 - 7,3 (1H, bs), 7,06 (1H, d), 7,15 (1H, dd),
7,52 (1H, d).

Analýza pre C₂₅H₃₁N₅O₄S.0,7CH₂Cl₂:

vypočítané: C 55,40; H 5,86; N 12,57

nájdené: C 55,25; H 5,92; N 12,63 %

Príklad 3

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-furyl)-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-
1,4-diazepan-1-yl]chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(h) zo zlúčeniny zo stupňa 1(g) a furán-2-borónovej kyseliny (Florentin et al., J. Heterocyclic Chem., 13, 1265, 1976). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88NH₃ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (62 %) vo forme bezfarebnej peny.

R_f 0,52 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 482 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,06 (2H, m),
3,16 (4H, m), 3,37 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,60 (7H, m),
3,71 (2H, m), 3,97 (2H, m), 4,00 (5H, m), 5,80 (1H, s),
6,50 (1H, bs), 6,60 (1H, bs), 7,0 - 7,3 (1H, bs), 7,62 (1H,
bs).

Analýza pre C₂₅H₃₁N₅O₅.0,25CH₂Cl₂:

vypočítané: C 60,29; H 6,31; N 13,92

nájdené: C 60,36; H 6,52; N 13,46 %

Príklad 4

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(3-furyl)-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(h) zo zlúčeniny zo stupňa 1(g) a furán-3-borónovej kyseliny (Florentin et al., J. Heterocyclic Chem., 13, 1265, 1976). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88NH₃ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (60 %) vo forme bezfarebnej peny.

MS m/z 482 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,05 (2H, m), 3,13 (4H, m), 3,32 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,65 (6H, m), 3,74 (2H, m), 3,99 (5H, m), 4,55 (2H, bs), 5,77 (1H, s), 6,50 (1H, s), 7,1 - 7,4 (1H, bs), 7,50 (1H, s), 7,60 (1H, s).

Analýza pre C₂₅H₃₁N₅O₅·0,25CH₂Cl₂:

vypočítané: C 60,29; H 6,31; N 13,92 %

nájdené: C 60,22; H 6,38; N 13,76 %

Príklad 5

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(2-pyridyl)chinolín

K roztoku zlúčeniny z príkladu 1(g) (700 mg; 1,29 mmol) v dioxáne (15 ml) sa pridá 2-(3-n-butylstannyl)pyridín (1,42 g; 3,88 mmol), tetrakis(trifenylfosfín)paládium (150 mg; 0,13 mmol), jodid meďnatý (37 mg; 0,19 mmol) a chlorid lítny

(271 mg; 6,5 mmol). Výsledná zmes sa pod atmosférou dusíka 18 hodín zahrieva na spätný tok, ochladí sa a skoncentruje sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí na 2M kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát. Vodná vrstva sa premyje tromi ďalšími dávkami etylacetátu a potom sa zalkalizuje 2M vodným hydroxidom sodným. Produkt sa extrahuje etylacetátom (3x), vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmétanu, metanolu a 0,88NH₃ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (210 mg; 33 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,23 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 493 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,05 (2H, m), 3,15 (4H, m), 3,32 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,60 (2H, m), 3,68 (4H, m), 3,72 (2H, m), 3,94 (2H, m), 4,00 (3H, s), 5,80 (1H, s), 7,16 (1H, bs), 7,38 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,60 (1H, s), 8,74 (1H, bs).

Analýza pre C₂₆H₃₂N₆O₄·0,3CH₂Cl₂:

vypočítané: C 60,71; H 6,32; N 16,14

nájsené: C 60,89; H 6,41; N 16,03 %

Príklad 6

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(tiofen-3-yl)chinazolín

(a) 3,4-dimetoxy-2-jódbenzoová kyselina

Roztok zlúčeniny z príkladu 1(b) (115 g; 0,32 mol) v zmesi 3M kyseliny chlorovodíkovej (530 ml) a etanolu (200 ml) sa 36 hodín zahrieva na spätný tok. Vzniknutá zmes sa ochladí a

prefiltruje. Odfiltrovaný produkt sa vysuší vzduchom a potom sa premyje hexánom. Získaná pevná látka sa rozpustí v dichlórmetáne, výsledný roztok sa vysuší síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

R_f 0,38 (EtOAc)

MS m/z 309 (MH^+)

(b) etylester 3,4-dimetoxy-2-jódbenzoovej kyseliny

K suspenzii produktu zo stupňa (a) (69,3 g; 0,23 mol) v dichlórmetáne sa pri 0 °C pridá oxalylchlorid (25 ml; 0,27 mol) a dimetylformamid (0,9 ml; 11,3 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote a pridá sa k nej etanol (20 ml; 0,34 mol). Výsledná zmes sa mieša ďalších 30 minút, potom sa zmieša s trietylaminom (78 ml; 0,56 mol). Reakčná zmes sa rozdelí na dichlórmetán a vodu. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa postupne 2M kyselinou chlorovodíkovou (3x) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Hnedý olejovitý zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme hnedého oleja (30 g; 39 %).

R_f 0,73 (EtOAc)

MS m/z 337 (MH^+)

(c) etylester 3,4-dimetoxy-2-jód-6-nitrobenzoovej kyseliny

Nitróniumtetrafluórborát (11 g; 84 mmol) sa pri 0 °C pridá k roztoku produktu zo stupňa (b) (30 g; 64 mmol) v acetonitrile (300 ml). Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pod atmosférou dusíka, potom sa zriedi éterom a zalkalizuje 2M vodným

hydroxidom sodným. Vodná vrstva sa extrahuje éterom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 85:15 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky (21,3 g; 87 %).

R_f 0,77 (EtOAc)

MS m/z 382 (MH^+)

(d) etylester 6-amino-3,4-dimetoxy-2-jódbenzoovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 1(e) z produktu zo stupňa (c). Získa sa produkt (84 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,67 (EtOAc)

MS m/z 352 (MH^+)

(e) 2,4-dihydroxy-6,7-dimetoxy-5-jódchinazolín

Kyanatan sodný (9 g; 0,14 mol) a trifluóroctová kyselina (11 ml; 0,14 mol) sa pridajú k miešanému roztoku produktu zo stupňa (d) (12 g; 32,2 mmol) v dichlórmetáne. V miešaní sa pokračuje počas 18 hodín. Reakčná zmes sa potom odparí pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá voda a výsledná pevná látka sa oddelí na filtri premytím vodou. Suspenzia pevnej látky vo vode (50 ml) sa zmieša s peletami hydroxidu sodného (10 g). Vzniknutá zmes sa 30 minút zahrieva na 60 °C, potom sa ochladí a neutralizuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniknutá pevná látka sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou a éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (8,4 g; 71 %).

R_f 0,30 (EtOAc)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,70 (3H, s), 3,94 (3H, s), 9,13 (2H, bs), 12,10 (1H, bs)

(f) 2,4-dihydroxy-6,7-dimetoxy-5-(tiofen-3-yl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(h) z produktu zo stupňa (e). Získa sa produkt (84 %) vo forme svetložltej pevnej látky.

R_f 0,28 (EtOAc)

MS m/z 305 (MH⁺)

(g) 4-amino-2-chlór-6,7-dimetoxy-5-(tiofen-3-yl)chinazolín

Produkt zo stupňa (f) sa pridá k zmesi oxychloridu fosforečného (9 ml; 96 mmol) a N,N-dimetylanilínu (1 ml; 8 mmol). Reakčná zmes sa 5 hodín zahrieva na 110 °C, ochladí sa, naleje sa na ľad a rozdelí sa na 2M kyselinu chlorovodíkovú a éter. Organická vrstva sa oddelí, premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a odparí sa. Hnedý olejovitý zvyšok sa vyberie do zmesi dichlórmetánu (100 ml) a metanolu (100 ml). Vzniknutá zmes sa ochladí na 0 °C a nasýti amoniakom. Reakčná zmes sa 20 hodín mieša, ešte raz sa nasýti amoniakom, mieša sa ďalších 5 hodín a pri zníženom tlaku sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a 2M kyselinu chlorovodíkovú. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Pri tritúrácii s metanolom sa odfiltruje zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (255 mg; 25 %).

R_f 0,78 (EtOAc)

MS m/z 322 (MH⁺)

(h) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(tiofen-3-yl)chinazolín

Zmes produktu zo stupňa (g) (220 mg; 0,68 mmol), trietylamínu (0,24 ml; 1,7 mmol) a medziproduktu 3 (250 mg; 1,0 mmol) v n-butanole (50 ml) sa pod atmosférou dusíka 5 dní zahrieva na 100 °C, potom sa ochladí a rozdelí sa na 2M vodný hydroxid sodný a etylacetát. Organická vrstva sa oddelí, premyje ďalšími dávkami 2M vodného hydroxidu sodného (2x) a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (2x), vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Produkt sa tritureje etylacetátom, odfiltruje sa a prekryštalizuje sa z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (33 mg; 10 %).

R_f 0,08 (EtOAc)

MS m/z 499 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,03 (2H, m), 3,18 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,65 (4H, m), 3,84 (2H, m), 3,99 (5H, m), 4,71 (2H, bs), 6,90 (1H, s), 7,12 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,50 (1H, dd).

Analýza pre C₂₄H₃₀N₆O₄S:

vypočítané: C 57,82; H 6,07; N 16,85

nájdene: C 57,86; H 6,03; N 16,45 %

Príklad 7

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(3-pyridyl)chinazolín

(a) sodná soľ 4-amino-6,7-dimetoxy-2-hydroxy-5-jódchinazolínu

Suspenzia zlúčeniny z príkladu 1(e) (9,16 g; 30 mmol) v dichlórmétáne (200 ml) sa po kvapkách pri izbovej teplote pod atmosférou dusíka zmieša s kyanátom sodným (7,9 g; 120 mmol) a trifluóroctovou kyselinou (8,4 ml; 105 mmol). Reakčná zmes sa 60 hodín mieša a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Pevný zvyšok sa suspenduje v zmesi vodného hydroxidu sodného (20 g v 150 ml) a metanolu (200 ml). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri izbovej teplote. Výsledný oranžový roztok sa odparí pri zníženom tlaku, aby sa odstránil metanol a vzniknutá vodná suspenzia sa zmieša s etylacetátom, prefiltruje sa a oddelená pevná látka sa postupne premyje vodou (3x), acetónom (3x) a éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltej pevnej látky (7,75 g; 69 %).

R_f 0,53 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 84:14:2 objemovo)

MS m/z 322 (MH^+)

(b) 4-amino-2-chlór-6,7-dimetoxy-5-jódchinazolín

Dimetylformamid (1,8 ml; 23,0 mmol) sa prikvapká k oxychloridu fosforečnému (5,4 ml; 57,6 mmol). K vzniknutej zmesi sa pridá produkt zo stupňa (a) (4,0 g; 11,5 mmol). Výsledná zmes sa 30 minút zahrieva na 90 °C, potom sa k nej pridá ďalšie množstvo (5 ml) oxychloridu fosforečného a v zahrievaní sa pokračuje 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a opatrne sa naleje do zmesi etylacetátu (400 ml) a vody (200 ml). Vzniknutá zmes sa neutralizuje vodným hydrogénuhličitanom

sodným a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Hnedý pevný zvyšok sa suspenduje v 2M vodného hydroxidu sodného (300 ml) a k výslednej suspenzii sa pridá dioxán (100 ml). Vzniknutá zmes sa 2 minúty počas rýchleho miešania zahreje na 90 °C, ochladí sa a vylúči sa pevná látka. Táto látka sa zhromaždí filtráciou, premyje sa postupne vodou a acetónom a vo vákuu sa vysuší pri 60 °C. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavobielej pevnej látky (2,79 g; 66 %).

R_f 0,76 (EtOAc)

MS m/z 366, 368 (MH⁺)

(c) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-jód-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 6(h) z produktu zo stupňa (b). Získa sa produkt v kvantitatívnom výťažku vo forme svetlohnedej peny.

R_f 0,41 (EtOAc)

MS m/z 543 (MH⁺)

(d) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(3-pyridyl)chinazolín

K roztoku produktu zo stupňa (c) (300 mg; 0,55 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (25 ml) a vody (5 ml) sa pridá 3-pyridyldietylborán (485 mg; 3,3 mmol), tetrakis-(trifenylfosfín)paládium (64 mg; 0,055 mmol) a hydroxid draselný (600 mg; 10,7 mmol). Výsledná zmes sa 18 hodín

zahrieva pod atmosférou dusíka na spätný tok, potom sa ochladí a rozdelí sa na etylacetát a 2M vodný hydroxid sodný. Vodná vrstva sa oddelí a extrahuje sa dvomi ďalšími dávkami etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Penovitý zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej peny (42 mg; 15 %).

R_f 0,10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 494 (MH^+)

(MH^+). ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,00 (2H, m), 3,18 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,67 (4H, m), 3,84 (2H, m), 3,97 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,48 (2H, bs), 6,97 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,74 (1H, m), 8,68 (1H, m), 8,74 (1H, m).

Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4 \cdot 0,2\text{EtOAc} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 59,57; H 6,51; N 18,85

nájdené: C 59,85; H 6,42; N 18,54 %

Príklad 8

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 zo zlúčeniny z príkladu 7(c). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla a potom tritúráciou so zmesou hexánu a etylacetátu a prekryštalovaním

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (a). Získaný produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (30 %) vo forme svetložltej pevnej látky.

R_f 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 415 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,08 (2H, t), 3,52 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,20 (2H, t), 4,67 (2H, bs), 5,00 (2H, s), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,84 (1H, dt), 8,40 (1H, d), 8,78 (1H, d).

Analýza pre C₂₃H₂₂N₆O₂·0,5H₂O:

vypočítané: C 65,24; H 5,48; N 19,84

nájdené: C 65,17; H 5,27; N 19,64 %

Príklad 10

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyrimidinyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 zo zlúčeniny z príkladu 9(a) a 2-(tri-n-butylstannyl)pyrimidínu [Sandosham et al., Tetrahedron, 50, 275 (1994)]. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla a ďalej tak, že sa rozdelí na 2M kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát, vodná vrstva sa premyje etylacetátom (3x), zalkalizuje 3M vodným hydroxidom sodným a extrahuje sa etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (21 %) vo forme žltej pevnej látky.

R_f 0,39 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 objemovo)

MS m/z 416 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,06 (2H, t),
3,68 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,20 (2H, t), 4,61 (2H, bs),
5,00 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,50
(1H, d), 8,43 (1H, d), 8,92 (2H, d).

Analýza pre C₂₂H₂₁N₇O₂·0,15CH₂Cl₂·0,1EtOAc:

vypočítané: C 61,98; H 5,10; N 22,44

nájdené: C 61,99; H 5,08; N 22,11 %

Príklad 11

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyrimidinyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaft-6-yl)chinazolín

(a) 1-(terc.butyloxykarbonyl)-3-(N,N-dimetylaminometylidén-4-piperidón

Dimetylacetal dimetylformamidu (5,82 ml; 0,044 mmol) sa pridá k miešanému roztoku 1-Boc-4-piperidónu [Ashwood et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 641 (1995)] (8,73 g; 0,044 mol) v dimetylformamide (80 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 80 °C, ochladí sa a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni dimetylformamid. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a vodu. Organická vrstva sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (8,44 g; 76 %).

R_f 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 255 (MH⁺)

(b) 6-(terc.butyloxykarbonyl)-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaftalén)

K etanolu (150 ml) sa pridá sodík (762 mg; 0,033 mol) a potom acetát formamidínu (3,45 g; 0,033 mol). Reakčná zmes sa 30 minút pod atmosférou dusíka mieša pri izbovej teplote. K vzniknutej zmesi sa pridá roztok produktu zo stupňa (a) (8,43 g; 0,033 mol) v etanole (50 ml). Reakčná zmes sa potom 18 hodín zahrieva na spätný tok, ochladí sa a skoncentruje sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a vodu. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom horečnatým. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 96:4 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (5,09 g; 65 %).

R_f 0,57 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 236 (MH⁺)

(c) hydrochlorid 5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaftalénu

Roztokom produktu zo stupňa (b) (4,80 g; 0,02 mol) v zmesi metanolu a éteru (50 ml; 1:1 objemovo) sa pri 0 °C nechá prebublávať chlorovodík až do nasýtenia roztoku. Reakčná zmes sa počas 2 hodín nechá zahrievať na izbovú teplotu a vylúči sa zrazenina. Táto zrazenina sa oddelí dekantovaním supernatanta, premyje sa éterom (2x) a vysuší sa vo vákuu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (2,85 g; 81 %).

R_f 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 136 (MH⁺)

(d) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-jód-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaft-6-yl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 6(h) z produktu zo stupňa (b) a zo zlúčeniny z príkladu 7(b). Získa sa produkt (65 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,52 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 465 (MH⁺)

(e) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyrimidiny)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaft-6-yl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (d) a z 2-(tri-n-butylstannyl)pyrimidínu. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (15 %) vo forme bezfarebnej peny.

R_f 0,30 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 objemovo)

MS m/z 417 (MH⁺)

¹H NMR

(CDCl₃): δ 3,03 (2H, t), 3,68 (3H, s), 4,00 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,47 (2H, bs), 5,00 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,38 (1H, t), 8,55 (1H, s), 8,95 (2H, d), 9,00 (1H, s).

Analýza pre C₂₁H₂₀N₈O₂.0,5CH₂Cl₂:

vypočítané: C 56,26; H 4,61; N 24,42

nájdene: C 56,61; H 4,73; N 24,84 %

Príklad 12

4-amino-2-(7-aminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 2-amino-2-chlór-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)chinazolín

K roztoku zlúčeniny z príkladu 7(b) (1,0 g; 2,7 mmol) v dioxáne (20 ml) sa pridá 2-(tri-n-butylstannyl)pyridín (1,1 g; 3,0 mmol), chlorid lítny (1,5 g; 35 mmol), tetrakis-(trifenyfosfín)paládium (320 mg; 0,27 mmol) a jodid meďný (78 mg; 0,41 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na 100 °C, potom sa ochladí a rozdelí sa na 2M kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát. Vodná vrstva sa ďalej extrahuje etylacetátom (3x), zalkalizuje sa 2M vodným hydroxidom sodným a extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Svetložltý pevný zvyšok sa suspenduje v éteri a vzniknutá suspenzia sa prefiltruje. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (660 mg; 76 %).

R_f 0,53 (EtOAc)

MS m/z 317, 319 (MH⁺)

(b) 4-amino-2-(7-aminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)chinazolín

K roztoku produktu zo stupňa (a) (250 mg; 0,8 mmol) v zmesi n-butanolu a DMA (3:1 objemovo, 8 ml) sa pridá hydrochlorid 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-7-sulfónamidu (300 mg; 1,2 mmol) a trietylamín (0,33 ml; 2,4 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 100 °C, potom sa ochladí a rozdelí na etylacetát a 2M vodný roztok hydroxidu sodného. Vodná vrstva sa oddelí a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 95:5:0,5 objemovo ako elučného činidla. Výsledný olej sa rozpustí v zmesi

dichlórmetánu a metanolu. Produkt sa vyzráža hexánom, odfiltruje sa a vysuší sa vo vákuu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (198 mg; 50 %).

R_f 0,50 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 84:14:2 objemovo)

MS m/z 493 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,00 (2H, m), 4,94 (2H, s), 5,50 (2H, bs), 6,94 (1H, s), 7,25 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,40 - 7,55 (2H, m), 7,55 - 7,68 (2H, m), 7,94 (1H, t), 8,71 (1H, d).

Analýza pre C₂₄H₂₄N₆O₄S.0,4hexán.0,9H₂O:

vypočítané: C 58,97; H 5,73; N 15,64

nájdené: C 58,57; H 5,35; N 15,75 %

Príklad 13

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(2-izoindoliny)-5-(2-pyridyl)-chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) zo zlúčeniny z príkladu 12(a) a hydrochloridu izoindolínu. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím etylacetátu ako elučného činidla a potom trituráciou s dichlórmetánom a éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (51 %) vo forme bezfarebnej peny.

R_f 0,42 (EtOAc)

MS m/z 400 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,55 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,70 (2H, s), 4,97 (4H, s), 7,08 (1H, s), 7,21 - 7,50 (6H, m), 7,84 (1H, t), 8,88 (1H, d).

Analýza pre $C_{23}H_{21}N_5O_2 \cdot 0,4CH_2Cl_2 \cdot 0,25$ éter:

vypočítané: C 64,83; H 5,42; N 15,50

nájdené: C 65,15; H 5,21; N 15,54 %

Príklad 14

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaft-6-yl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) zo zlúčeniny z príkladu 12(a) a zo zlúčeniny z príkladu 11(c). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla a potom trituráciou s éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (35 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,18 ($CH_2Cl_2/MeOH/0,88NH_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 416 (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$): δ 3,03 (2H, t), 3,52 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,20 (2H, t), 4,74 (2H, s), 5,00 (2H, s), 7,03 (1H, s), 7,40 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,84 (1H, t), 8,55 (1H, s), 8,78 (1H, d), 9,00 (1H, s).

Analýza pre $C_{22}H_{21}N_7O_2 \cdot 0,3CH_2Cl_2$:

vypočítané: C 60,74; H 4,94; N 22,24

nájdené: C 60,94; H 5,13; N 21,93 %

Príklad 15

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(7-metánsulfónamido-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepin-3-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 3-terc.butyloxykarbonyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepín

K roztoku 7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepínu [Percherer et al., J. Heterocyclic Chem., 8, 779 (1971)] (1,92 g; 0,1 mol) v dichlórmetáne (40 ml) sa pri 0 °C prikvapká roztok diterc.butyldikarbonátu v dichlórmetáne. Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa pri zníženom tlaku odparí. Olejovitý zvyšok sa vyberie do dichlórmetánu, dichlórmetánový roztok sa premyje vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (3x), 1M kyselinou chlorovodíkovou (3x) a nysýteným vodným roztokom chloridu sodného (2x). Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Olejovitý zvyšok sa tritureje s hexánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (2,33 g; 80 %).

R_f 0,8 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

Teplota topenia 108 °C.

(b) 7-amino-3-terc.butyloxykarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepín

Roztok produktu zo stupňa (a) (2,1 g; 7,2 mmol) v zmesi etylacetátu (20 ml) a metanolu (20 ml) sa 3 hodiny hydrogénuje v prítomnosti paládia na uhlíku (5%, hmotnostne, 100 mg) pri tlaku 345 kPa pri izbovej teplote a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (2,0 g; kvantitatívne).

R_f 0,7 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 objemovo)

Analýza pre C₁₅H₂₂N₂O₂:

vypočítané: C 68,67; H 8,45; N 10,68 %

nájdene: C 68,96; H 8,63; N 10,33 %

(c) 3-terc.butyloxykarbonyl-7-metánsulfónamido-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepín

Metánsulfonylchlorid (0,56 ml; 7,3 mmol) sa pri 0 °C prikvapká k roztoku produktu zo stupňa (b) (1,9 g; 7,2 mmol) v pyridíne (40 ml). Výsledný oranžový roztok sa 18 hodín mieša. Reakčná zmes sa odparí pri zníženom tlaku a olejovitý roztok sa rozpustí v dichlórmetáne. Dichlórmetánový roztok sa extrahuje postupne vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (3x) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (3x). Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla a potom trituráciou s éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (1,2 g; 49 %).

R_f 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

Teplota topenia 153 až 154 °C.

(d) hydrochlorid 7-metánsulfónamido-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepínu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví z produktu zo stupňa (c) spôsobom opísaným v príklade 11(c). Získa sa produkt (71 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 84:14:2 objemovo)

(e) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(7-metánsulfónamido-2,3,4,5-tetrahydro-1H,3-benzazepin-3-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (d) a zo zlúčeniny z príkladu 12(a). Produkt sa prečistí na silikagéle

s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v objemovom pomere 97:3:0,5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (40 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,31 (EtOAc/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 521 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,90 (4H, bm), 3,00 (3H, s), 3,53 (3H, s), 4,00 (7H, bm), 4,65 (2H, bs), 6,68 (1H, bs), 6,96 (2H, s), 7,03 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,95 (1H, t), 8,80 (1H, d).

Analýza pre $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 56,53; H 5,19; N 14,93

nájdené: C 56,65; H 5,26; N 14,66 %

Príklad 16

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[7-(4-morfolinsulfónamido)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 7-(4-morfolinsulfónamido)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin

K roztoku 2-trifluóracetyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-7-sulfonylchloridu [Blank et al., J. Med. Chem., 23, 837 (1980)] (1,0 g; 3,3 mmol) v tetrahydrofuráne (40 ml) sa pridá morfolín (0,74 ml; 8,5 mmol) a ihneď dôjde k vylúčeniu hustej bielej zrazeniny. K vzniknutej zmesi sa po 5 minútach pridá roztok uhličitanu sodného (1,7 g; 16,5 mmol) vo vode (20 ml) a potom zmes metanolu a vody (20 ml, 1:1 objemovo). Výsledný číry roztok sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa potom rozdelí na etylacetát a 2M vodný roztok hydroxidu sodného. Vodná vrstva sa oddelí a extrahuje sa etylacetátom (8x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa.

Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (650 mg; 70 %).

R_f 0,50 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 283 (MH⁺)

(b) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[7-(4-morfolinsulfónamido)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise (40 %) sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (a) a zo zlúčeniny z príkladu 12(a).

MS m/z 563 (MH⁺)

¹H NMR

(CDCl₃): δ 3,00 (6H, m), 3,53 (3H, s), 3,73 (4H, m), 3,98 (3H, s), 4,12 (2H, t), 4,70 (2H, bs), 5,07 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,40 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,84 (1H, t), 8,78 (1H, d).

Príklad 17

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaft-6-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 6-(terc.butyloxykarbonyl)-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaftalén

Roztok etoxidu sodného v etanole pripravený pridaním sodíka (690 mg; 30,0 mmol) k etanolu (75 ml) sa zmieša so zlúčeninou z príkladu 11(a) (7,62 g; 30,0 mmol) a hydrochloridom acetamidu (3,12 g; 33,0 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na spätný tok a potom sa rozdelí na etylacetát a vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa prečistí na

silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme kryštalickej pevnej látky (6,47 g; 87 %).

R_f 0,31 (EtOAc/MeOH, 95:5 objemovo)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,48 (9H, s), 2,65 (3H, s), 2,92 (2H, m), 3,73 (2H, m), 4,57 (2H, s), 8,38 (1H, s)

(b) hydrochlorid 2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaftalénu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 11(c) z produktu zo stupňa (a). Produkt sa rozdelí na etylacetát a 2M vodný hydroxid sodný. Vodná vrstva sa opakovane extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (7 %) vo forme žltého oleja, ktorý sa počas státia vykryštalizuje.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,70 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,25 (2H, t), 4,00 (2H, s), 8,38 (1H, s)

(c) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3,6-triazanaft-6-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (b) a zo zlúčeniny z príkladu 12(a). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 94:6 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (32 %) vo forme bezfarebnej peny.

R_f 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 430 (MH⁺)

^1H NMR (CDCl_3): δ
2,65 (3H, s), 2,97 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,15
(2H, t), 4,73 (2H, bs), 4,93 (2H, bs), 7,00 (1H, s), 7,40
(2H, m), 7,82 (1H, t), 8,42 (1H, s), 8,75 (1H, d).

Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,3\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 56,53; H 5,19; N 14,93

nájdené: C 56,65; H 5,26; N 14,66 %

Príklad 18

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,7-triazanaft-7-yl)chinazolín

(a) 1-trityl-3-piperidón

Tritylchlorid (13,1 g; 47,0 mmol) sa pridá k miešanej suspenzii hydrochloridu 3-piperidónu (5,79 g; 42,7 mmol) a trietylamínu (14,9 ml; 107 mmol) v dichlórmetáne (100 ml). Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pod atmosférou dusíka pri izbovej teplote, prefiltruje sa a filtrát sa premyje postupne vodou a 5% vodnou kyselinou citrónovou, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Po triturácii s pentánom sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (4,8 g; 33 %).

R_f 0,23 (CH_2Cl_2 /pentán, 2:3 objemovo)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,05 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,85 (2H, s), 7,06 - 7,55 (15H, m).

(b) 4-(N,N-dimetylaminometylidén)-1-trityl-3-piperidón

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 11(a) z produktu zo stupňa (a). Po

prekryštalovanie z éteru sa získa požadovaný produkt (52 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,23 (CH₂Cl₂/pentán, 2:3 objemovo)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,35 (2H, t), 2,87 (2H, t), 2,97 (2H, s), 3,13 (6H, s), 7,13 (3H, m), 7,24 (7H, m), 7,50 (6H, m).

(c) 7-trityl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3,7-triazanaftalén

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 11(b) z produktu zo stupňa (b). Produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a éteru v pomere 9:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa požadovaná zlúčenina (51 %).

R_f 0,33 (CH₂Cl₂/éter, 85:15 objemovo)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,60 (2H, t), 2,97 (2H, t), 3,58 (2H, s), 7,06 - 7,37 (8H, m), 7,52 (7H, m), 8,45 (1H, s), 8,90 (1H, s).

(d) hydrochlorid 5,6,7,8-tetrahydro-1,3,7-triazanaftalénu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 11(c) z produktu zo stupňa (c). Po prekryštalovaní zo zmesi metanolu a éteru sa získa požadovaný produkt (65 %) vo forme oranžovej hygroskopickkej pevnej látky.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,06 (2H, m), 3,40 (2H, m), 4,26 (2H, s), 8,68 (1H, s), 9,96 (2H, bs).

(e) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,3,7-triazanaft-7-yl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (d) a zo

zlúčeniny z príkladu 12(a). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (66 %) vo forme svetlohnedej pevnej látky.

R_f 0,20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 416 (MH^+)

^1H NMR

(CDCl_3): δ 2,92 (2H, t), 3,52 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,18 (2H, t), 4,70 (2H, bs), 5,18 (2H, bs), 7,05 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,83 (1H, t), 8,50 (1H, s), 8,79 (1H, d), 9,02 (1H, s).

Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0,25\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 61,20; H 4,96; N 22,46

nájdené: C 61,24; H 4,91; N 22,35 %

Príklad 19

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 5-metánsulfónamidoizochinolín

Metánsulfonylchlorid (3,2 ml; 42 mmol) sa pridá k roztoku 5-aminoidoizochinolínu (5,0 g; 35 mmol) v pyridíne (40 ml). Výsledná zmes sa 72 hodín nechá stáť a potom sa naleje do vodného roztoku kyseliny citrónovej (10%; 400 ml). Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom (2x 230 ml). Organická vrstva sa odparí a zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (3,55 g; 46 %).

R_f 0,03 (CH₂Cl₂/éter, 4:1 objemovo)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3,07 (3H, s), 7,68 (1H, t), 7,75 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,54 (1H, d), 9,32 (1H, s), 9,79 (1H, bs)

(b) hydrochlorid 5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydro-izochinolínu

Roztok produktu zo stupňa (a) (3,50 g; 15,7 mmol) v etanole (205 ml) sa zmieša s oxidom platičitým (1,5 g) a 1M kyselinou chlorovodíkovou (15,7 ml). Vzniknutá zmes sa hydrogénuje 16 hodín pri tlaku 414 kPa a potom sa prefiltruje. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa tritureje s dichlórmetánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky. Pevný zvyšok z filtrácie sa vyberie do zmesi metanolu a vody v pomere 1:1 objemovo. Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje, premyje dichlórmetánom (3x) a filtrát sa odparí. Získa sa druhá frakcia zlúčeniny uvedená v nadpise. Celkový výťažok je 3,45 g (84 %).

R_f 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo) ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,96 - 3,10 (2H, m), 3,31 (3H, m), 4,21 (2H, s), 7,12 (1H, m), 7,26 (2H, m), 9,24 (1H, s), 9,61 (2H, bs)

(c) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (b) a zo zlúčeniny z príkladu 12(a). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (80 %) vo forme svetlohnedej pevnej látky.

R_f 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 507 (MH⁺)

¹H NMR
(CDCl₃): δ 2,80 (2H, t), 3,02 (3H, s), 3,53 (3H, s), 4,00
(3H, s), 4,12 (2H, t), 4,67 (2H, bs), 4,97 (2H, s), 6,15
(1H, s), 7,03 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,32 (1H,
d), 7,42 (1H, m), 7,46 (1H, d), 7,84 (1H, t), 8,79 (1H, d).

Analýza pre C₂₅H₂₆N₆O₄S.0,56CH₂Cl₂:

vypočítané: C 55,38; H 4,93; N 15,16

nájdené: C 55,09; H 4,90; N 14,94 %

Príklad 20

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[7-(1-piperazínsulfonyl)-1,2,3,4-
tetrahydroizochinolin-2-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 7-(terc.butyloxykarbonyl-1-piperazínsulfonyl)-1,2,3,4-
tetrahydroizochinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 16(a) z 1-terc.butyloxykarbonylpiperazínu a 2-trifluóracetyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-7-sulfonylchloridu. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 93:7 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (35 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,56 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1 objemovo)

MS m/z 382 (MH⁺)

(b) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[7-(4-terc.butyloxykarbonyl-1-
piperazínsulfonyl)-1,2,3,4- tetrahydroizochinolin-2-yl]-5-(2-
pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (a) a zo zlúčeniny z príkladu 12(a). Výsledný produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 96:4 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (69 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4 objemovo)

(c) trihydrochlorid 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[7-(1-piperazínsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 11(c). Výsledný produkt sa tritureje s dichlórmetánom, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise (58 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

MS m/z 562 (MH⁺)

¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 3,03 - 3,25 (11H, m), 3,50 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,12 (2H, t), 5,17 (2H, bs), 5,58 (1H, bs), 7,52 - 7,68 (5H, m), 7,94 (1H, s), 8,07 (1H, t), 8,62 (1H, bs), 8,80 (1H, d), 9,20 (2H, bs), 12,72 (1H, bs).

Analýza pre C₂₈H₃₁N₇O₄S.3HCl.2,5H₂O:

vypočítané: C 46,96; H 5,48; N 13,69

nájdené: C 46,88; H 5,61; N 13,68 %

Príklad 21

4-amino-2-[5-(N,N-diethylaminometyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl]-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)-chinazolín

(a) 5-(trifluórmetánsulfonato)izochinolín

Pyridín (8,35 ml; 0,10 mol) sa pridá k roztoku 5-hydroxyizochinolínu (5,0 g; 0,034 mol) v dichlórmetáne. Vzniknutý roztok sa ochladí na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a prikvapká sa k nemu anhydrid trifluórmétánsulfónovej kyseliny (8,47 ml; 0,052 mol). Reakčná zmes sa nechá zahriať na izbovú teplotu, 18 hodín sa mieša a potom sa k nej pridá voda. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98:2 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (6,93 g; 73 %).

R_f 0,70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1 objemovo)

(b) 5-(N,N-dietylkarboxamido)izochinolín

K roztoku produktu zo stupňa (a) (500 mg; 1,8 mmol) v dimetylformamide (4 ml) sa pridá octan paladnatý (12 mg; 0,054 mmol), trifenylfosfín (28 mg; 0,11 mmol) a dietylamin (3,7 ml; 36 mmol). Reakčná zmes sa 20 hodín zahrieva na $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou oxidu uhoľnatého (balón), potom sa ochladí, zriedi nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a extrahuje sa etylacetátom (3x). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97:3 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (220 mg; 53 %).

R_f 0,45 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1 objemovo)

MS m/z 229 (MH^+)

(c) 5-(N,N-dietylkarboxamido)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 19(b) z produktu zo stupňa (b). Surový produkt sa rozdelí na dichlórmetán a vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje ďalšími dávkami dichlórmetánu. Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (66 %) vo forme oleja.

R_f 0,09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 233 (MH^+)

(d) 5-(N,N-dietylaminometyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Roztok boránu v tetrahydrofuráne (1M, 18 ml; 18,0 mmol) sa prikvapká k roztoku produktu zo stupňa (c) (1,39 g; 6,0 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na spätný tok pod atmosférou dusíka, potom sa ochladí a pridá sa k zmesi 2M kyseliny chlorovodíkovej a metanolu v pomere 1:1 objemovo (100 ml). Výsledná zmes sa 2 hodín mieša, a potom sa pri zníženom tlaku odstráni metanol. Reakčná zmes sa zalkalizuje na pH 10 a extrahuje sa dichlórmetánom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (840 mg; 64 %).

MS m/z 219 (MH^+) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,05 (6H, t), 2,40 (1H, bs), 2,52 (4H, q), 2,89 (2H, t), 3,20 (2H, t), 3,47 (2H, s), 4,06 (2H, s), 6,90 (1H, d), 7,09 (1H, t), 7,20 (1H, d)

(e) 4-amino-2-[5-(N,N-dietylaminometyl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-2-yl]-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) z produktu zo stupňa (d) a zo zlúčeniny z príkladu 12(a). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (30 %) vo forme bezfarebnej peny.

MS m/z 499 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,05 (6H, t), 2,53 (4H, q), 3,00 (2H, t), 3,50 (3H, s), 3,53 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,08 (2H, t), 4,73 (2H, bs), 4,98 (2H, s), 7,0 – 7,3 (4H, m), 7,40 (2H, m), 7,82 (1H, t), 8,77 (1H, d).

Analýza pre $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 68,01; H 6,72; N 16,30

nájdené: C 68,36; H 6,71; N 15,96 %

Príklad 22

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyrimidinyl)chinolín

(a) 2-acetyl-(5-metánsulfónamido)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

K roztoku zlúčeniny z príkladu 19(b) (2,87 g; 10,9 mmol) v dichlórmetáne sa pri 0°C pridá acetanhydrid (1,2 ml; 13,1 mmol) a trietylamin (3,4 ml; 24,0 mmol). Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa rozdelí na etylacetát a vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Vodná fáza sa extrahuje ďalšími dávkami etylacetátu. Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v metanole (15 ml) a metanolickeý roztok sa zmieša s vodným roztokom uhličitanu sodného (7%;

hmotnostne; 15 ml). Vzniknutá zmes sa 16 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni metanol. Hodnota pH zvyšku sa 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 8 a produkt sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa. Olejovitý zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa produkt vo forme oleja (2,0 g; 68 %).

R_f 0,20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:5 objemovo)

MS m/z 269 (MH^+)

(b) 3,4-dimetoxy-2-jód-6-[1-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)etylidénamino]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu zo stupňa (a) a zo zlúčeniny z príkladu 1(e). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (93 %) vo forme bezfarebnej peny.

R_f 0,30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 555 (MH^+)

(c) 3,4-dimetoxy-6-[1-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)etylidénamino]-2-(2-pyrimidinyl)-benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (b) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyrimidínu.. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 96:4

objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (32 %) vo forme peny.

R_f 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 507 (MH^+)

(d) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyrimidinyl)chinolín

Roztok chloridu zinočnatého v tetrahydrofuráne (0,5M; 10,6 ml; 5,3 mmol) sa pridá k roztoku produktu zo stupňa (c) (180 mg; 0,36 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml). Reakčná zmes sa 70 hodín zahrieva na spätný tok a potom sa k nej pridá ďalšia dávka chloridu zinočnatého v tetrahydrofuráne (0,5M; 3,5 ml). Reakčná zmes sa zahrieva na spätný tok ďalších 7 hodín, potom sa ochladí a rozdelí na dichlórmetán a roztok EDTA v 2M vodnom hydroxide sodnom. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší sa síranom horečnatým. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (38 mg; 21 %).

R_f 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 507 (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,83 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,96 (5H, m), 4,46 (2H, bs), 4,77 (2H, s), 6,07 (1H, s), 7,0 - 7,2 (1H, bs), 7,06 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,22 (1H, d), 7,43 (1H, t), 7,50 (1H, bs), 8,96 (2H, d)

Príklad 23

4-amino-6-etoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydro-izochinol-2-yl)-7-metoxy-5-(2-pyridyl)chinolín

(a) 3-hydroxy-2-jód-4-metoxy-6-nitrobenzonitril

K roztoku zlúčeniny z príkladu 1(d) (10,0 g; 30 mmol) v kolidíne (100 ml) sa pridá jodid lítny (4,0 g; 30 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa 1,5 hodiny zahrieva na 100 °C, ochladí sa a rozdelí na 2M vodný hydroxid sodný a etylacetát. Vrstvy sa oddelia a produkt sa extrahuje tromi ďalšími premytiami etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 2M kyselinou chlorovodíkovou (2x), vysušia sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97:3 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (6,96 g; 73 %).

R_f 0,16 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 338 (MNH_4^+)

(b) 3-etoxy-2-jód-4-metoxy-6-nitrobenzonitril

K roztoku produktu zo stupňa (a) (6,95 g; 21,7 mmol) a brometánu (1,78 ml; 23,8 mmol) v dimetylformamide (70 ml) sa pridá uhličitan draselný (4,49 g; 32,5 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na 60 °C, ochladí sa a rozdelí na 2M vodnú kyselinu chlorovodíkovú a etylacetát. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodou, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 97:3 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (2,94 g; 39 %).

R_f 0,68 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 366 (MNH₄⁺)

(c) 6-amino-3-etoxy-2-jód-4-metoxybenzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(e) z produktu zo stupňa (b). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (72 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,11 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 336 (MNH₄⁺)

(d) 3-etoxy-2-jód-6-[1-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)etylidénamino]-4-metoxybenzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu zo stupňa (c) a zo zlúčeniny z príkladu 22(a). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (53 %) vo forme bezfarebnej peny.

R_f 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 569 (MH⁺)

(e) 3-etoxy-6-[1-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)etylidénamino]-4-metoxy-2-(2-pyridyl)-benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (d) a z 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Produkt sa prečistí na silikagéle

s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 94:6 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (54 %) vo forme peny.

R_f 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 520 (MH⁺)

(f) 4-amino-6-etoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-7-metoxy-5-(2-pyridyl)chinolín

Roztok produktu zo stupňa (e) (1,14 g; 2,19 mmol) v tetrahydrofuráne sa ochladí na -78 °C a zmieša s roztokom lítiumdiizopropylamidu v cyklohexáne (1,5M; 4,4 ml; 6,6 mmol). Reakčná zmes sa počas 1 hodiny nechá zahriať na izbovú teplotu a rozdelí sa na etylacetát a vodu. Vodná vrstva sa extrahuje tromi ďalšími dávkami etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ v pomere 93:7:1 objemovo ako elučného činidla a potom trituráciou s éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej peny (510 mg; 45 %).

R_f 0,23 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 520 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,92 (3H, t), 2,84 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,82 (4H, m), 3,98 (3H, s), 4,22 (2H, q), 4,77 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,07 (1H, m), 7,17 (1H, t), 7,20 - 7,35 (2H, m), 7,40 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,46 (1H, d), 8,77 (1H, d).

Analýza pre C₂₇H₂₉N₅O₄S.0,25 CH₂Cl₂:

vypočítané: C 60,51; H 5,50; N 12,95

nájdené: C 60,32; H 5,66; N 12,60 %

Príklad 24

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)chinolín

(a) 6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K roztoku 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridínu (4,9 g; 36,5 mmol) v dichlórmetáne sa pri 0 °C prikvapká trietylamín (6,1 ml; 43,8 mmol) a acetylchlorid (3,11 ml; 43,8 mmol). Reakčná zmes sa nechá zohriať na izbovú teplotu, ďalších 18 hodín sa mieša a rozdelí sa na vodu a dichlórmetán. Vrstvy sa rozdelia a vodná vrstva sa extrahuje ešte dvakrát dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Zvyšok sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi EtOAc/MeOH/0,88NH₃ v pomere 95:5:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (58 %) vo forme oleja.

R_f 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 84:14:2 objemovo)

¹H NMR
(CDCl₃): δ 2,15 (3H, s), 3,04 (2H, m), 3,75 a 3,90 (2H, 2 x m), 4,60 a 4,70 (2H, 2 x m), 7,10 (1H, m), 7,42 (1H, m), 8,42 (1H, m)

(b) 3,4-dimetoxy-2-jód-6-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu zo stupňa (a) a zo zlúčeniny z príkladu 1(e). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím etylacetátu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako

elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (80 %) vo forme svetložltej pevnej látky.

R_f 0,58 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 92:7:1 objemovo)

MS m/z 463 (MH⁺)

(c) 3,4-dimetoxy-2-(2-pyridyl)-6-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (b) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi EtOAc/MeOH/0,88NH₃ v pomere 95:5:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (51 %) vo forme peny.

R_f 0,26 (EtOAc/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 414 (MH⁺)

(d) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyridyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 23(f) z produktu zo stupňa (c). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ v pomere 96:3,5:0,5 objemovo ako elučného činidla a potom tritiráciou s éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (22 %) vo forme svetlohnedej pevnej látky.

R_f 0,31 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 92:7:1 objemovo)

MS m/z 414 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,13 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,82 (2H, bs), 3,98 (5H, m), 4,83 (2H, s), 5,98 (1H, s), 7,13 (1H, m), 7,22 (1H, bs), 7,38 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,53 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,43 (1H, d), 8,76 (1H, d).

Analýza pre $C_{24}H_{23}N_5O_2S \cdot 0,4\text{éter} \cdot 0,6H_2O$:

vypočítané: C 67,86; H 6,07; N 15,33

nájdené: C 67,74; H 6,26; N 15,43 %

Príklad 25

4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyrimidinyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)chinolín

(a) 3,4-dimetoxy-2-pyrimidinyl-6-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu z príkladu 24(b) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98:2 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (75 %) vo forme peny.

R_f 0,21 (éter)

MS m/z 415 (MH^+)

(b) 4-amino-6,7-dimetoxy-5-(2-pyrimidinyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)chinolín

Práškový hydroxid draselný (72 mg; 1,29 mmol) sa pridá k roztoku produktu zo stupňa (a) (530 mg; 1,28 mmol) v dimetylsulfoxide (5 ml). Reakčná zmes sa 45 minút zahrieva na 95 °C, potom sa ochladí a naleje sa do kyseliny citrónovej. Vzniknutá zmes sa zalkalizuje 2M vodným hydroxidom sodným a extrahuje sa etylacetátom (4x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysušia sa síranom horečnatým. Produkt sa prečistí na

silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 96:3,5:0,5 objemovo ako elučného činidla a potom trituráciou s éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oranžovej pevnej látky (91 mg; 17 %).

R_f 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 415 (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3,10 (2H, t),
3,69 (3H, s), 3,79 (2H, s), 4,00 (2H, m), 4,05 (3H, s),
4,82 (2H, s), 6,01 (1H, s), 7,05 (1H, m), 7,40 (1H, t),
7,50 (1H, m), 8,40 (1H, m), 8,90 (2H, m)

Príklad 26

4-amino-7-metoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(2-pyridyl)-6-(2,2,2-trifluóretoxy)chinolín

(a) metylester 3-hydroxy-4-metoxybenzoovej kyseliny

K suspenzii 3-hydroxy-4-metoxybenzoovej kyseliny (33,63 g; 0,2 mol) v metanole (500 ml) sa pridá koncentrovaná kyselina sírová (25 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na spätný tok, potom sa ochladí a skoncentruje sa pri zníženom tlaku na 100 ml. Zvyšok sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou (2x), nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebných kryštálov (33,0 g; 91 %).

R_f 0,59 (EtOAc)

MS m/z 183 (MH^+)

(b) 2,2,2-trifluóretyltrifluórmetánsulfonát

K roztoku anhydridu trifluórmétánsulfónovej kyseliny (80,4 g; 0,3 mol) v dichlórmetáne (50 ml) sa pri $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 45 minút prikvapká zmes 2,2,2-trifluórmétanolu (28,0 g; 0,28 mol) a trietylamínu (29,3 g; 0,29 mol). Po pridaní sa zmes zahreje na izbovú teplotu, premyje sa postupne vodou a nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vysuší sa síranom horečnatým. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme roztoku v dichlórmetáne, ktorý sa bezprostredne použije v nasledujúcom stupni.

(c) metylester 4-metoxy-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzoovej kyseliny

K roztoku produktu zo stupňa (a) (33,0 g; 0,181 mol) v zmesi uhličitanu draselného (41,4 g; 0,3 mol) a dimetylformamidu (100 ml) sa pridá roztok produktu získaného v stupni (b) (65,0 g; 0,28 mol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri izbovej teplote a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí na éter a vodu. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Surový produkt sa tritureje s hexánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (42,55 g; výťažok 93 % z dvoch stupňov).

R_f 0,47 (CH_2Cl_2)

MS m/z 265 (MH^+)

(d) 4-metoxy-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzoová kyselina

K roztoku produktu zo stupňa (c) (42,25 g; 0,16 mol) v metanole sa pridá 2M vodný hydroxid sodný (160 ml; 0,32 mol). Reakčná zmes sa 3 hodiny mieša pri izbovej teplote a potom 1 hodinu pri $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, ochladí sa a odparí pri zníženom

tlaku. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a 2M kyselinu chlorovodíkovú. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (40,4 g; 100 %).

R_f 0,13 (hexán/EtOAc, 1:1 objemovo)

MS m/z 251 (MH^+)

(e) 4,4-dimetyl-2-[4-metoxy-3-(2,2,2-trifluóretoxy)fenyl]-
delta²-oxazolín

K suspenzii produktu zo stupňa (d) (40,0 g; 0,16 mol) v dichlórmetáne (200 ml) a dimetylformamide (0,5 ml) sa pri 0 °C počas 15 minút pridá oxalylchlorid (40,6 g; 0,32 mol). Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri 0 °C, počas 1,5 hodiny sa nechá zahriať na izbovú teplotu a odparí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (300 ml) a dichlórmetánový roztok sa počas 15 minút pri 0 °C pridá k roztoku 2-amino-2-metylpropanolu (17,8 g; 0,2 mol) a trietylamínu (20,2 g; 0,2 mol) v dichlórmetáne (100 ml). Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri izbovej teplote, premyje sa postupne 5% kyselinou citrónovou a zriedeným vodným hydrogénuhličitanom sodným, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí na objem 200 ml. K výslednému roztoku sa prikvapká tionylchlorid (21,4 g; 0,18 mol). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša, extrahuje sa vodou a potom 0,5M vodným hydroxidom sodným. Spojené vodné fázy sa zalkalizujú 2M vodným hydroxidom sodným, produkt sa extrahuje do dichlórmetánu (2x). Spojené organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia, čím sa získa jedna frakcia surového produktu. Pôvodný organický extrakt sa trepe s 2M vodným hydroxidom sodným a produkt sa extrahuje do dichlórmetánu (3x). Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Zvyšok sa rozpustí v chlorovodíku v étere (150 ml) a

pevná látka sa odfiltruje. Po zalkalizovaní 2M vodným hydroxidom sodným a extrakcii dichlórmetánom (3x) sa spojené organické extrakty vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Získa sa druhá frakcia surového produktu. Spojené surové produkty sa prečistia na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (38,8 g; 80 %).

R_f 0,54 (EtOAc)

MS m/z 304 (MH^+)

(f) 4,4-dimetyl-2-[2-jód-4-metoxi-3-(2,2,2-trifluóretoxy)-fenyl]-delta²-oxazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(b) z produktu zo stupňa (e). Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 60:40 objemovo ako elučného činidla. Produkt sa ďalej trituruje s éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oranžovej pevnej látky (53 %).

R_f 0,27 (éter/hexán, 1:3 objemovo)

MS m/z 430 (MH^+)

(g) 2-jód-4-metoxi-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzónitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(c) zo zlúčeniny zo stupňa (f). Surový produkt sa trituruje so zmesou hexánu a éteru v pomere 60:40 objemovo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (96 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,5 (EtOAc/hexán, 1:1 objemovo)

MS m/z 358 (MH⁺)

(h) 2-jód-4-metoxi-6-nitro-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(d) zo zlúčeniny zo stupňa (g). Surový produkt sa tritureje éterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (72 %).

R_f 0,25 (hexán/EtOAc, 2:1 objemovo)

MS m/z 403 (MH⁺)

(i) 6-amino-2-jód-4-metoxi-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(e) z produktu zo stupňa (h). Surový produkt sa nechá prejsť cez vrstvu silikagélu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (70 %) vo forme oranžovej pevnej látky.

R_f 0,74 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 93:7:1 objemovo)

MS m/z 373 (MH⁺)

(j) 2-jód-4-metoxi-6-{1-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diaze-pan-1-yl]etylidénamino}-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) zo zlúčeniny zo stupňa (i) a z medziproduktu 4. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 90:10 objemovo ako elučného činidla. Výsledný oranžový olej sa nechá vykryštalovať z etylacetátu. Získa sa požadovaná zlúčenina (64 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,12 (EtOAc)

MS m/z 610 (MH⁺)

(k) 4-metoxy-6-{1-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]etylidénamino}-2-(2-pyridyl)-3-(2,2,2-trifluór-etoxy)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (j) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Produkt sa prečistí na silikagéle s použitím dichlórmetánu a metanolu v pomere 96:4 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej peny (91 %).

R_f 0,43 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 93:7:1 objemovo)

MS m/z 561 (MH⁺)

(l) 4-amino-7-metoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(2-pyridyl)-6-(2,2,2-trifluór-etoxy)chinolín

K roztoku produktu zo stupňa (k) (0,56 g; 1 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pri -20 °C pridá čerstvo pripravený lítiumdiizopropylamid (4 ml; 2 mmol). Reakčná zmes sa pomaly zahreje na izbovú teplotu, 20 minút sa mieša a potom sa rozloží vodou. Vodná zmes sa naleje do etylacetátu. Organická vrstva sa premyje 2M vodným hydroxidom sodným a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme hnedej peny (0,39 g; 70 %).

R_f 0,37 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 93:7:1 objemovo)

MS m/z 561 (MH⁺)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,00 (2H, m), 3,10 (5H, m), 3,30 (2H, m), 3,50 – 3,90 (10H, m), 3,95 (3H, s), 4,00 (3H, s), 5,80 (1H, s), 7,10 (1H, bs), 7,39 (1H, m), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, m), 8,70 (1H, d).

Analýza pre $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,33\text{EtOAc}$:

vypočítané: C 51,69; H 5,71; N 14,35

nájdene: C 51,49; H 5,72; N 14,35 %

Príklad 27

4-amino-7-metoxi-5-(2-pyrimidinyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)-6-(2,2,2-trifluóretoxy)chinolín

(a) 2-jód-4-metoxi-6-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu z príkladu 26(i) a zo zlúčeniny z príkladu 24(a). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 80:20 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej peny (70 %).

R_f 0,63 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 531 (MH^+)

(b) 4-metoxi-2-(2-pyrimidinyl)-6-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]-3-(2,2,2-trifluóretoxy)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (a) a z 2-(tri-n-butylstanyl)pyrimidínu. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 94:6:1

objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (49 %).

R_f 0,29 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 93:7:1 objemovo)

MS m/z 483 (MH⁺)

(c) 4-amino-7-metoxy-5-(2-pyrimidinyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)-6-(2,2,2-trifluóretoxy)chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 25(b) z produktu zo stupňa (b). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (8 %).

R_f 0,07 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 483 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,18 (2H, m), 3,80 (2H, bs), 4,00 (5H, m), 4,30 (2H, m), 4,90 (2H, s), 6,00 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,40 (1H, m), 7,50 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,90 (2H, d)

Príklad 28

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[4-(4-morfolinkarbonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-5-(oxazol-2-yl)chinolín

K roztoku oxazolu (276 mg; 4 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri -78 °C pod atmosférou dusíka prikvapká n-butyllítium (1,6M v hexáne; 2,75 ml; 4,4 mmol). Reakčná zmes sa 20 minút mieša pri -78 °C a potom sa k nej pridá roztok chloridu zinočnatého (1,0M v étere; 12 ml; 12 mmol). Vzniknutý roztok sa zahreje na izbovú teplotu a pridá sa k nemu zlúčenina z príkladu 1(f) (1,05 g; 1,94 mmol) a potom

tetrakis(trifenylfosfín)paládium (200 mg). Reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva na spätný tok, potom sa k nej pridá ďalšia dávka oxazolzinkátu pripraveného vyššie uvedeným postupom s použitím oxazolu (552 mg; 8 mmol), n-butyllítia (1,6M v hexáne; 5,5 ml; 8,8 mmol) a roztoku chloridu zinočnatého (1,0M v étere; 24 ml; 24 mmol) a potom tetrakis(trifenylfosfín)paládium (100 mg). Reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva na spätný tok a potom sa k nej pridá jodid meďný (100 mg). Výsledná zmes sa 24 hodín zahrieva na spätný tok, ochladí sa a naleje sa do etylacetátu. Etylacetátová zmes sa premyje vodným roztokom EDTA a zalkalizuje sa 2M vodným roztokom hydroxidu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 92:8:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (87 mg; 9 %).

R_f 0,46 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 93:7:1 objemovo)

MS m/z 483 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,10 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,50 - 3,90 (12, niekoľik píkú), 3,95 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,20 (1H, bs), 5,85 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,90 (1H, s)

Príklad 29

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)-5-(2-pyridyl)chinolín

(a) 6-acetyl-2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K roztoku 2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridínu [Shiozawa et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 2522 (1984)] (2,73 g;

0,0184 mol) v dichlórmetáne (30 ml) a trietylaminu (5,1 ml; 0,0368 mol) sa pri 0 °C pridá acetylchlorid (1,57 ml; 0,0221 mol). Reakčná zmes sa 24 hodín mieša pri izbovej teplote, potom sa premyje postupne nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (3,27 g; 93 %).

R_f 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 191 (MH⁺)

(b) 3,4-dimetoxy-2-jód-6-[1-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu zo stupňa (a) a zo zlúčeniny z príkladu 1(e). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 96:4 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (87 %).

R_f 0,42 (EtOAc)

MS m/z 477 (MH⁺)

(c) 3,4-dimetoxy-6-[1-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)etylidénamino]-2-(2-pyridyl)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 zo zlúčeniny zo stupňa (b) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 97:3 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (25 %).

R_f 0,29 (EtOAc)

MS m/z 428 (MH⁺)

(d) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl)-5-(2-pyridyl)chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 26(l) z produktu zo stupňa (c). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ v pomere 93:7:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (10 %).

R_f 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 233 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,30 (2H, bs), 2,50 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,85 (2H, m), 3,95 - 4,00 (6H, m), 4,80 (2H, s), 6,00 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,40 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,75 (1H, m)

Príklad 30

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinolín

(a) 5-metoxyizochinolín

K roztoku 5-hydroxyizochinolínu (10 g; 69 mmol) v metanole (100 ml) sa pridá roztok metoxidu sodného v metanole (30% hmotnostne; 13,8 ml; 72,4 mmol) a potom fenyltrimetylamóniumchlorid (12,4 g; 72,4 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri izbovej teplote, potom sa prefiltruje a filtrát sa odparí pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v dimetylformamide (50 ml). Reakčná zmes sa 2 hodiny

zahrieva na spätný tok a potom sa pri zníženom tlaku odparí. Olejovitý zvyšok sa rozdelí na dichlórmetán a 1M vodný hydroxid sodný. Organická vrstva sa premyje dvakrát 1M vodným hydroxidom sodným, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (6,11 g; 56 %).

$^1\text{H NMR}$
(CDCl_3): δ 4,05 (3H, s), 7,00 (1H, d), 7,55 (2H, m), 8,02 (1H, d), 8,55 (1H, d), 9,22 (1H, s)

(b) 5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

K roztoku produktu zo stupňa (a) (6,11 g; 384 mmol) v etanole (200 ml) sa pridá oxid platiny (0,611 g) a potom koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3,2 ml; 38,4 mmol). Reakčná zmes sa 4 hodiny pri izbovej teplote hydrogenuje pri tlaku 345 kPa, potom sa z nej odfiltruje katalyzátor, ktorý sa premyje etanolom. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (7,27 g; 95 %).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ
2,80 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,20 (1H, t), 9,45 (2H, bs)

(c) 2-acetyl-5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

K roztoku produktu zo stupňa (b) (6,26 g; 31,4 mmol) a trietylamínu (9,6 ml; 69,0 mmol) v dichlórmetáne (150 ml) sa pri 0 °C počas 15 minút pridá acetylchlorid (2,7 ml; 37,7 mmol). Reakčná zmes sa mieša 18 hodín pri izbovej teplote. Výsledný roztok sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným

roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparí. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím etylacetátu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oranžového oleja (6,07 g; 94 %).

R_f 0,65 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 206 (MH^+)

(d) 3,4-dimetoxy-2-jód-6-[1-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizo-chinol-2-yl)etylidénamino]benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu zo stupňa (c) a zo zlúčeniny z príkladu 1(e). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oranžových kryštálov (69 %).

R_f 0,77 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 492 (MH^+)

(e) 3,4-dimetoxy-6-[1-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizo-chinol-2-yl)etylidénamino]-2-(2-pyridyl)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (d) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím éteru ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (62 %).

R_f 0,73 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90:10 objemovo)

MS m/z 433 (MH^+)

(f) 3,4-dimetoxy-6-[1-(5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizo-chinol-2-yl)etylidénamino]-2-(2-pyridyl)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 25(b) z produktu zo stupňa (e). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (10 %).

R_f 0,5 (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10 objemovo)

MS m/z 443 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,90 (2H, t), 3,55 (3H, s), 3,75 - 3,90 (7H, m), 4,00 (3H, s), 4,79 (2H, s), 5,95 (1H, bs), 6,70 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,25 (1H, s), 7,39 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,75 (1H, d).

Analýza pre C₂₆H₂₆N₄O₃.0,2éter.0,6H₂O:

vypočítané: C 68,76; H 6,29; N 11,97

nájdené: C 68,58; H 5,93; N 12,66 %

Príklad 31

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyrimidinyl)chinolín

(a) 2-acetyl-6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 30(c) z 6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím etylacetátu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (99 %).

R_f 0,15 (EtOAc)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,05 (3H, s),
2,60 – 2,80 (2H, d), 3,55 (2H, m), 3,65 (6H, s), 4,25 (2H,
d), 6,70 (2H, d)

(b) 3,4-dimetoxy-6-[1-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizo-
chinol-2-yl)etylidénamino]-2-jódbenzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(f) z produktu zo stupňa (a) a zo zlúčeninyz príkladu 1(e). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (71 %).

R_f 0,74 (EtOAc)

MS m/z 522 (MH⁺)

(c) 3,4-dimetoxy-6-[1-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizo-
chinol-2-yl)etylidénamino]-2-(2-pyrimidiny)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (b) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyrimidínu. Po prečistení na silikagéle sa získa zlúčenina uvedená v nadpise (33 %).

R_f 0,38 (EtOAc)

MS m/z 474 (MH⁺)

(d) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-
tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyrimidiny)chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 26(l) z produktu zo stupňa (c). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ v pomere 95:5:0,5 objemovo ako

elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (29 %).

R_f 0,16 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 474 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,90 (2H, m), 3,70 (5H, s),
3,90 (9H, m), 4,00 (3H, s), 4,75 (2H, s), 6,65 (1H, s), 6,75
(1H, s), 7,20 (1H, s), 7,40 (1H, t), 8,95 (2H, m)

Príklad 32

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinolín

(a) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-jódchinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 1(g) zo zlúčeniny z príkladu 31(b). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:1 objemovo a potom etylacetátu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme špinavobielej pevnej látky (67 %).

R_f 0,5 (EtOAc)

MS m/z 522 (MH⁺)

(b) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(6,7-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 z produktu zo stupňa (a) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ v pomere 95:5:0,5

objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (20 %).

R_f 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

MS m/z 473 (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,85

(2H, t), 3,50 (3H, s), 3,70 - 3,90 (10H, m), 4,00 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,95 (1H, s), 6,65 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,35 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,75 (1H, d)

Príklad 33

4-amino-6,7-dimetoxy-2-[2-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

(a) 6-benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1,6-naftyridin-2-ón

K roztoku 1-benzyl-4-piperidónu (313 g; 1,13 mol) v toluéne (700 ml) sa pridá pyrrolidín (190 ml; 2,25 mol). Reakčná zmes sa s použitím Dean-Starkovho odlučovača 18 hodín zahrieva na 150 °C, potom sa ochladí a pri zníženom tlaku sa odparí. Ku zvyšku sa pridá p-toluénsulfónová kyselina (4,0 g; 0,22 mol) a potom akrylamid (160 g; 2,25 mol). Reakčná zmes sa počas rýchleho miešania 1,5 hodiny zahrieva na 90 °C a potom 2 hodiny na 120 °C, ochladí sa a prefiltruje. Oddelená pevná látka sa opláchne acetónom a potom éterom. Materské lúhy sa spoja a pri zníženom tlaku sa odparia. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a vodu. Organická vrstva sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa ďalšia pevná látka. Dve frakcie sa spoje a zo 4-toluénsulfónovou kyselinou (10,0 g; 0,056 mol) v dioxáne (400 ml) sa 18 hodín zahrievajú na spätný tok. Po ochladení sa odfiltruje bezfarebný kryštalický produkt, ktorý sa opláchne etylacetátom. Získa sa

zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebných kryštálov (176 g; 65 %).

R_f 0,1 (EtOAc)

¹H NMR

(CDCl₃): δ 2,20 (4H, d), 2,50 (2H, t), 2,70 (2H, s), 3,00 (2H, s), 3,65 (2H, s), 7,20 - 7,45 (5H, m)

(b) 6-benzyl-2-chlór-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K miešanej suspenzii produktu zo stupňa (a) (30 g; 0,124 mol) v toluéne (400 ml) sa pridá oxychlorid fosforečný (57,7 ml; 0,649 mol) a potom tetrachlór-1,4-benzochinón (31,98 g; 0,13 mol). Reakčná zmes sa pod atmosférou dusíka 18 hodín zahrieva na spätný tok, a potom sa z nej pri zníženom tlaku odparí toluén. Zvyšok sa zalkalizuje 4M vodným hydroxidom sodným a produkt sa extrahuje éterom (3x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (13,29 g; 41 %).

R_f 0,8 (EtOAc)

MS m/z 259 (MH⁺)

(c) 2-chlór-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K miešanému roztoku produktu zo stupňa (b) (13,28 g; 0,0513 mol) v toluéne (150 ml) sa pri 0 °C prikvapká 1-chlóretylchlórformiát (5,54 ml; 0,0513 mol). Reakčná zmes sa 2 hodiny zahrieva na spätný tok, ochladí sa a pri zníženom tlaku sa z nej odparí toluén. Zvyšok sa rozdelí na etylacetát a vodu. Organická vrstva sa postupne premyje 1M kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom

tlaku. Zvyšok sa rozpustí v metanole (150 ml) a metanolický roztok sa 3 hodiny zahrieva na spätný tok. Reakčná zmes sa pri zníženom tlaku odparí a zvyšok sa rozdelí na dichlórmetán a 2M vodný hydroxid sodný. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom (5x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a pri zníženom tlaku sa odparia. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (3,57 g; 41 %).

R_f 0,25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 169 (MH^+)

(d) 2-chlór-6-difenylmetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K roztoku produktu zo stupňa (c) (1,78 g; 0,01 mol) a trietylamínu (2,21 ml; 0,016 mol) v dichlórmetáne (20 ml) sa pridá difenylchlórmetán (2,13 ml; 0,12 mol). Reakčná zmes sa 20 hodín mieša pri izbovej teplote a potom pri zníženom tlaku odparí. Zvyšok sa rozpustí v DMA (20 ml). Vzniknutý roztok sa 18 hodín zahrieva na spätný tok, ochladí sa a zriedi sa dichlórmetánom. Vzniknutá zmes sa premyje postupne nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (1,01 g; 30 %).

R_f 0,7 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 335 (MH^+)

(e) 6-difenylmetyl-2-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K roztoku morfolínu (0,62 ml; 7,17 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri 0 °C pridá

etylmagnéziumbromid (2,4 ml; 7,17 mmol). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri izbovej teplote a potom sa k nej pridá roztok produktu zo stupňa (d) (0,8 g; 2,389 mmol) v terahydrofuráne (15 ml) a potom acetylacetonát paladnatý (0,073 g; 0,239 mmol) a trifenyfosfín (0,125 g; 0,478 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva na 60 °C, výsledný roztok sa ochladí a rozdelí na etylacetát a nasýtený vodný roztok chloridu amónneho. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím dichlórmetánu a metanolu v pomere 97:3 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (0,81 g; 88 %).

R_f 0,63 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5 objemovo)

MS m/z 386 (MH⁺)

(f) 2-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridín

K roztoku produktu zo stupňa (e) (0,8 g; 2,08 mmol) v zmesi metanolu a 1M kyseliny chlorovodíkovej (10:1 objemovo; 33 ml) sa pridá 20% hydroxid paladnatý na uhlíku (0,2 g). Reakčná zmes sa 56 hodín hydrogénuje pri tlaku 345 kPa pri 50 °C, potom sa z nej odfiltruje katalyzátor, ktorý sa premyje metanolom. Výsledný roztok sa pri zníženom tlaku odparí. Zvyšok sa rozdelí na dichlórmetán a nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom (8x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃ 90:10:1 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (0,13 g; 28 %).

R_f 0,4 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 220 (MH⁺)

(g) 4-amino-6,7-dimetoxy-2-[-2-(4-morfolino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyrid-6-yl]-5-(2-pyridyl)chinazolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 12(b) zo zlúčeniny z príkladu 12(a) a produktu zo stupňa (f). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5 objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej peny (29 %).

R_f 0,37 (CH₂Cl₂/MeOH/0,88NH₃, 90:10:1 objemovo)

MS m/z 450 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,30 (2H, s), 2,50 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,90 - 4,1 (8H, niekoľko pikov), 4,80 (2H, s), 6,00 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,24 (1H, s), 7,40 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,75 (1H, m)

Príklad 34

4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinolín

(a) 3,4-dimetoxy-6-[1-(5-metánsulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)etylidénamino]-2-(2-pyridyl)benzonitril

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 5 zo zlúčeniny z príkladu 22(b) a 2-(tri-n-butylstanyl)pyridínu. Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95:5

objemovo ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (45 %) vo forme peny.

R_f 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5 objemovo)

(b) hydrochlorid 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metán-sulfónamido-1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)chinolínu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 23(f) z produktu zo stupňa (a). Surový produkt sa prečistí na silikagéle s použitím zmesi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$ v pomere 90:10:1 objemovo ako elučného činidla a potom sa nechá reagovať s prebytkom chlorovodíka v étere. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (10 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

R_f 0,21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/0,88\text{NH}_3$, 93 : 7 : 1, objemovo).

MS m/z 506 (MH^+)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):

δ 3,08 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,5 - 3,7 (5H, m), 3,80 (2H, m), 4,00 (3H, m), 4,78 (2H, s), 6,00 (1H, bs), 6,19 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,28 (2H, m), 7,60 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, t), 8,77 (1H, d), 12,04 (1H, s).

Analýza pre $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0,8\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 51,26; H 5,07; N 11,15

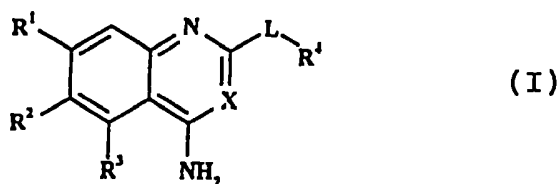
nájdené: C 50,91; H 5,46; N 10,89

Príklad 35

Zlúčenina z príkladu 28 bola podrobená skúške s kontraktílnou odpoveďou ľudskej prostaty opísanej vyššie a bolo zistené, že vykazuje hodnotu pA_2 9,2.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chinoly a chinazolíny so všeobecným vzorcom I



kde

R^1 predstavuje alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami fluóru;

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými atómami fluóru;

R^3 predstavuje päť- alebo šesťčlenný heterocyklický kruh, ktorý obsahuje aspoň jeden heteroatóm vybraný z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruh je prípadne substituovaný jednou alebo väčším počtom skupín vybraných zo súboru pozostávajúceho z halogénu, alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a skupiny CF_3 ;

R^4 predstavuje štvor-, päť-, šesť- alebo sedemčlenný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný zo súboru pozostávajúceho z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento heterocyklický kruh je prípadne anelovaný k benzénovému kruhu alebo k päť- alebo šesťčlennému heterocyklickému kruhu obsahujúcemu aspoň jeden heteroatóm vybraný zo súboru pozostávajúceho z dusíka, kyslíka a síry, pričom takýto kruhový systém je ako celok prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho

z hydroxyskupiny, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénu, skupiny CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_b\text{NR}^8\text{R}^9$ a NHSO_2 -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, a keď je členom kruhového systému atóm síry, môže byť substituovaný jedným alebo dvomi atómami kyslíka;

R^8 a R^9 predstavuje každý nezávisle atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, môžu predstavovať päť- alebo šesťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci aspoň jeden heteroatóm vybraný z dusíka, kyslíka a síry;

b predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3;

X predstavuje skupinu CH alebo dusík; a

L chýba alebo predstavuje cyklickú skupinu so všeobecným vzorcom Ia



kde

atóm dusíka N je pripojený k polohe 2 chinolínového alebo chinazolínového kruhu;

A chýba alebo predstavuje skupinu CO alebo SO_2 ;

Z predstavuje skupinu CH alebo dusík;

m predstavuje číslo 1 alebo 2 alebo, ak Z predstavuje skupinu CH, môže taktiež predstavovať číslo 0; a

n predstavuje číslo 1, 2 alebo 3;

pričom súčet $m + n$ je 2, 3, 4 alebo 5;

alebo L predstavuje skupinu so všeobecným vzorcom Ib



kde

atóm dusíka N je pripojený k polohe 2 chinolínového alebo chinazolínového kruhu;

A' má význam uvedený vyššie pre A;

Z' má význam uvedený vyššie pre Z;

R⁶ a R⁷ predstavuje každý nezávisle vodík alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a

p predstavuje číslo 1, 2 alebo 3 alebo, ak Z' predstavuje skupinu CH, môže taktiež predstavovať číslo 0;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

2. Chinoly a chinazolíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I, kde R¹ a R² predstavuje každý metoxyskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

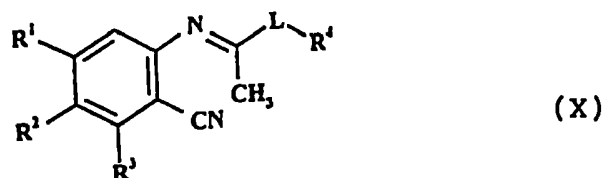
3. Chinoly a chinazolíny podľa nároku 1 alebo 2 so všeobecným vzorcom I, kde R³ predstavuje 2-pyridyl- alebo 2-pyrimidinylskupinu; a ich farmaceuticky vhodné soli.

4. Chinazolíny podľa niektorého z prechádzajúcich nárokov so všeobecným vzorcom I, kde X predstavuje dusík; a ich farmaceuticky vhodné soli.

5. Chinoly a chinazolíny podľa niektorého z prechádzajúcich nárokov so všeobecným vzorcom I, kde L chýba; a ich farmaceuticky vhodné soli.
6. Chinoly a chinazolíny podľa niektorého z prechádzajúcich nárokov so všeobecným vzorcom I, kde R⁴ obsahuje nasýtený šesťčlenný kruh obsahujúci dusík, ktorý je anelovaný k benzénovému alebo pyridínovému kruhu; a ich farmaceuticky vhodné soli.
7. Chinoly a chinazolíny podľa nároku 6 so všeobecným vzorcom I, kde benzénový kruh je substituovaný skupinou NHSO₂-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka; a ich farmaceuticky vhodné soli.
8. Farmaceutický prostriedok vyznačujúci sa tým, že obsahuje chinolín alebo chinazolín podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v zmesi s farmaceuticky vhodným adjuvans, riedidlom alebo nosičom.
9. Chinoly alebo chinazolíny podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I a ich farmaceuticky vhodné soli na použitie ako liečiva.
10. Použitie chinolov a chinazolínov podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I a ich farmaceuticky vhodných solí na výrobu liečiva na liečenie benígnej hyperplázie prostaty.
11. Spôsob liečenia benígnej hyperplázie prostaty vyznačujúci sa tým, že sa pacientovi, ktorý takéto liečenie potrebuje, podáva chinolín alebo chinazolín podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I a jeho farmaceuticky vhodná soľ.

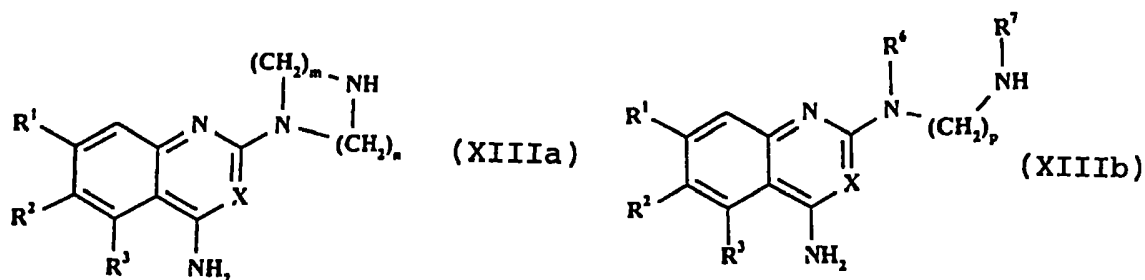
12. Spôsob výroby chinolínov a chinazolínov podľa nároku 1 so všeobecným vzorcom I a ich farmaceuticky vhodných solí vyznačujúci sa tým, že sa

(a) keď X predstavuje skupinu CH, cyklizuje zlúčenina so všeobecným vzorcom X

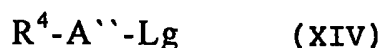


kde R¹ až R⁴ a L majú význam uvedený v nároku 1;

(b) keď A alebo A' je prítomný a Z alebo Z' predstavuje dusík, nechá sa reagovať podľa toho, ako je to vhodné, zlúčenina so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb



kde R¹ až R³, R⁶, R⁷, X, m, n a p majú význam uvedený v nároku 1; so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIV



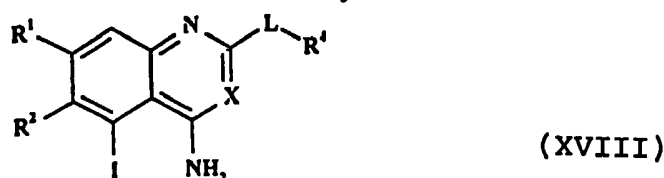
kde

R⁴ má význam uvedený v nároku 1;

A'' predstavuje skupinu CO alebo SO₂; a

Lg predstavuje odstupujúcu skupinu

(c) zlúčenina so všeobecným vzorcom XVIII

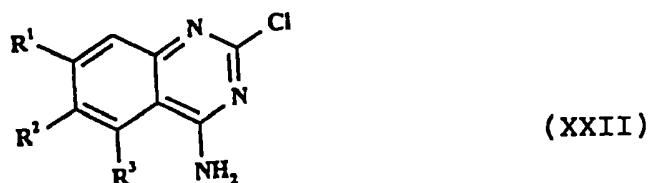


kde R^1 , R^2 , R^4 , X a L majú význam uvedený v nároku 1; sa nechá reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XIX

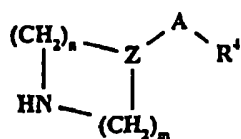


kde R^3 má význam uvedený v nároku 1 a M predstavuje substituovaný bór, zinok alebo cín, v prítomnosti paládiového katalyzátora; alebo

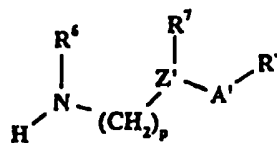
(d) keď X predstavuje atóm dusíka, nechá sa reagovať zlúčenina so všeobecným vzorcom XXII



kde R^1 až R^3 majú význam uvedený v nároku 1; so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIIIa alebo XXIIIb podľa toho, ako je to vhodné



(XXIIIa)

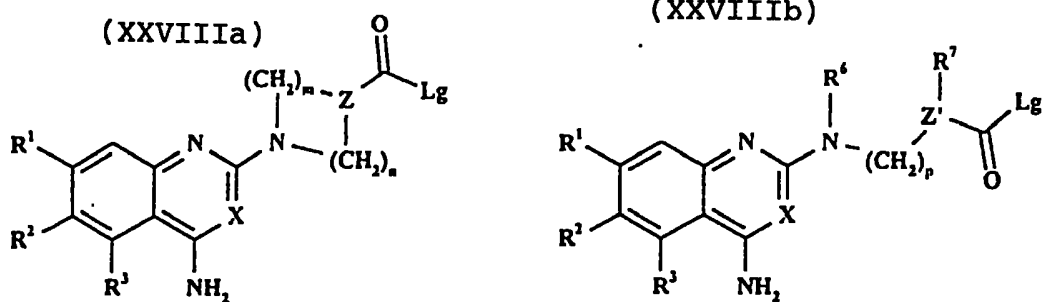


(XXIIIb)

kde R^4 , R^6 , R^7 , A, A', Z, Z', m, n a p majú význam uvedený v nároku 1;

(e) keď A alebo A' predstavuje skupinu CO a R^4 obsahuje nukleofilný atóm dusíka v heterocyklickom kruhu pripojenom k L, nechá sa reagovať zlúčenina so

všeobecným vzorcom XXVIIIa alebo XXVIIIb podľa toho, ako je to vhodné



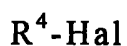
kde R^1 až R^3 , R^6 , R^7 , X , Z , Z' , m , n a p majú význam uvedený v nároku 1 a Lg predstavuje odstupujúcu skupinu, so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIX



kde R^{4a} predstavuje skupiny uvedené vyššie pre R^4 , ktoré v kruhu obsahujú nukleofilný dusíkový atóm, pričom tento nukleofilný dusíkový atóm je pripojený k atómu vodíka;

(f) zlúčenina so všeobecným vzorcom I, kde L predstavuje cyklickú skupinu so všeobecným vzorcom Ia sa zmení na zodpovedajúcu zlúčeninu so všeobecným vzorcom I, kde L predstavuje reťazec so všeobecným vzorcom Ib, kde R^6 a R^7 predstavuje každý atóm vodíka, pôsobením silnej bázy;

(g) keď A alebo A' chýba a Z alebo Z' predstavuje atóm dusíka, zlúčenina so všeobecným vzorcom XIIIa alebo XIIIb definovaným vyššie sa nechá reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXX



kde R^4 má význam uvedený v nároku 1 a Hal predstavuje atóm halogénu pripojený ku kruhu; alebo

(h) keď X predstavuje dusík, L chýba a R⁴ obsahuje nukleofilný dusíkový atóm v heterocyklickom kruhu pripojenom k chinolínovému alebo chinazolínovému kruhu, sa zlúčenina so všeobecným vzorcom XXII definovaným vyššie, nechá reagovať so zlúčeninou so všeobecným vzorcom XXIX definovaným vyššie;

a pokiaľ je to žiadúce alebo nevyhnutné zmení sa výsledná zlúčenina so všeobecným vzorcom I na svoju farmaceuticky vhodnú soľ alebo sa farmaceuticky vhodná soľ zlúčeniny so všeobecným vzorcom I zmení na voľnú zlúčeninu.

13. Zlúčeniny so všeobecnými vzorcami X, XIIIa, XIIIb, XXII, XXVIIIa a XXVIIIb definované v nároku 12.