

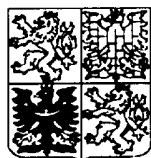
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 491

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3221-92**

(22) Přihlášeno: **26. 10. 92**

(30) Právo přednosti:
24. 10. 91 US 91/782025
25. 06. 92 US 92/901485

(40) Zveřejněno: **11. 08. 93**
(Věstník č. 8/93)

(47) Uděleno: **29. 05. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16. 07. 97**
(Věstník č. 7/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 487/04
A 61 K 31/505
// (C 07 D 487/04,
C 07 D 207:333,
C 07 D 211:40, C 07 D 239:30)

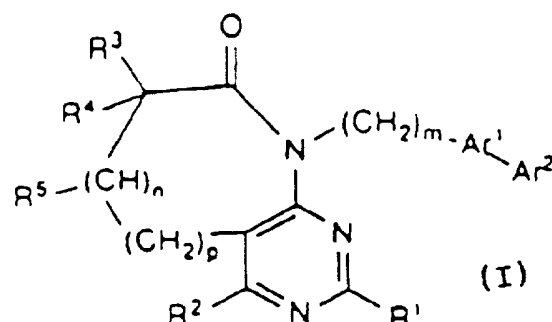
(73) Majitel patentu:
AMERICAN HOME PRODUCTS
CORPORATION, New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:
Ellingboe John Watson, Princeton, NJ, US;
Nikaído Madelene, Plainsboro, NJ, US;
Bagli Jehan Framroz, Cleveland Lane, NJ,
US;

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

(54) Název vynálezu:
**Substituované pyrimidiny, farmaceutický
prostředek s jejich obsahem a způsob
jejich výroby**

(57) Anotace:
Substituované pyrimidiny obecného vzorce I, kde
obecné symboly mají význam, uvedený v hlavním
nároku, jsou účinné při léčbě vysokého krevního
tlaku nebo městnavého srdečního selhání a pro pre-
venci nebo léčbu opakované stenózy po angioplastice.
Řešení se rovněž týká farmaceutických prostředků s
obsahem těchto látek a způsobu výroby substituova-
ných pyrimidinů.



CZ 282 491 B6

Substituované pyrimidiny, farmaceutický prostředek s jejich obsahem a způsob jejich výroby

5 Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných pyrimidinů, které jsou účinné v léčbě vysokého krevního tlaku. Tyto látky jsou antagonisty angiotensinu II, jenž je aktivní složkou systému renin – angiotensin. Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku s jejich obsahem a způsobu jejich výroby.

10

Dosavadní stav techniky

Angiotensinogen je přeměněn na angiotensin I působením enzymu reninu. Angiotensin II (A II) vzniká působením angiotensin konvertujícího enzymu na angiotensin I. A II má velmi silný vasokonstrikční účinek a je považován za příčinu vysokého krevního tlaku u řady živočišných druhů i u člověka. A II vyvolává presorickou odpověď tak, že se váže na specifická receptorová místa. Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, soutěží s A II o tato vazebná místa a jsou antagonisty presorického účinku A II.

20

E. E. Allen a další popisují N-substituované oxypyrimidiny v EP 0419048A.

E. E. Allen a další popisují 4-oxochinazoliny v EP 0411766A.

25 D. A. Roberts a další popisují chinolinové ethery v EP 0412848A.

D. J. Carini a další popisují N-substituované benzimidazoly v US patentu 4 880 804. P. Chakravarty a další uvádějí podobné imidazolové struktury v EP 0401030 A, ve kterých je fenylový aromatický kruh nahrazen sedmičlenným heterocyklem. Azabenzimidazoly jsou popsány P. Heroldem a dalšími v EP 0415886 A.

30

D. J. Carini a další popisují N-substituované imidazoly v EP 0253310, EP 0324377 a US patentu 4 916 129.

35 D. J. Carini a další popisují N-substituované pyrazoly, pyrroly a triazoly v EP 0323841. Podobné pyrazolové deriváty jsou popsány T. Naka a dalšími v EP 0411 507 a jiné triazoly jsou uvedeny L. L. Changem v EP 0412594 A.

Všechny výše uvedené sloučeniny jsou prohlášeny za antagonisty A II.

40

Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, se liší od předchozích sloučenin tím, že obsahují pyrimidinový kruh, fúzovaný s kruhem pyrrolonovým, pyridinonovým, azepinonovým nebo azocinonovým. S výjimkou prvního odkazu (E. E. Allen a další v EP 0419048 A) jsou všechny nepeptidové antagonisté A II uvedení výše, pětičlenné dusíkaté kruhy, které jsou buď všechny samostatné nebo fúzované s fenylovými kruhy, anebo šestičlenné dusíkaté kruhy, fúzované s fenylovými kruhy. Sloučeniny, popsané v EP 0419148, jsou pyrimidin-4-ony.

45

R. F. Shuman a další popisují v US patentu 5 039 814 postup pro syntézu 1-/tetrazol-5-yl/benzenů, substituovaných v pozici 2, který zahrnuje řízenou ortho-lithiaci 1-/tetrazol-5-yl/benzenů a následnou reakci lithiovaného meziproductu elektrofilem. Jako chránicí skupina na tetrazolu se používá trifenylmethylová skupina.

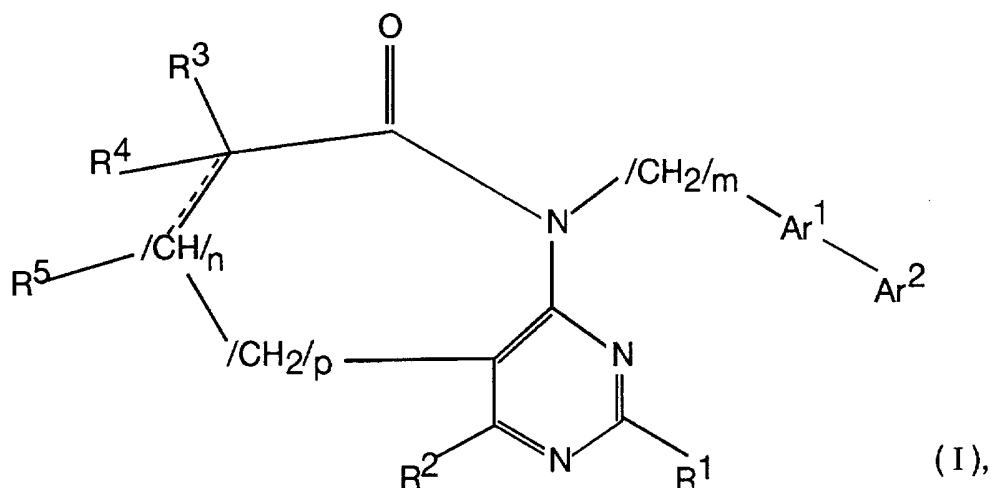
50

Jeden postup, který je předmětem tohoto vynálezu, se odlišuje tím, že 2-brom-1-/terazo-5-yl/aryl, chráněný terc. butylovou skupinou, je konvertován na 2-/tetrazol-5-yl/aryl-boritou kyselinu přímo přidáním Mg a současně trialkylborátu.

5

Podstata vynálezu

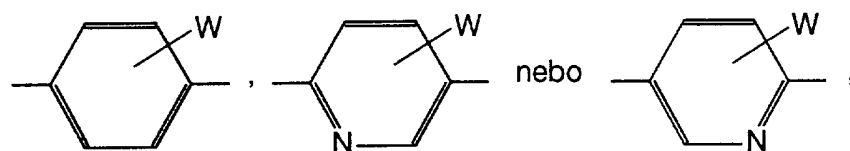
Podstatu vynálezu tvoří substituované pyrimidiny obecného vzorce I



10

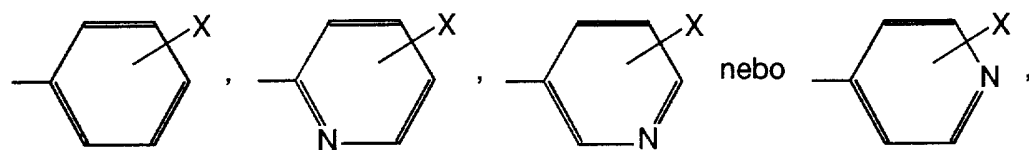
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou buď H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o jednom až šesti atomech uhlíku; R^5 je H nebo, když n rovná se 1, R^5 dohromady s R^3 představují dvojnou vazbu; n je 0 nebo 1; p je 0 až 2; m je 0 až 3; Ar^1 je

15

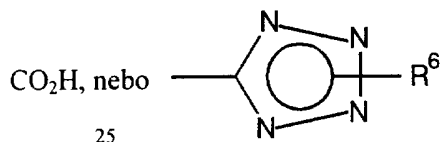


kde W je H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku, halogen, hydroxy nebo nižší alkyloxy skupina o jednom až šesti atomech uhlíku; Ar^2 je

20

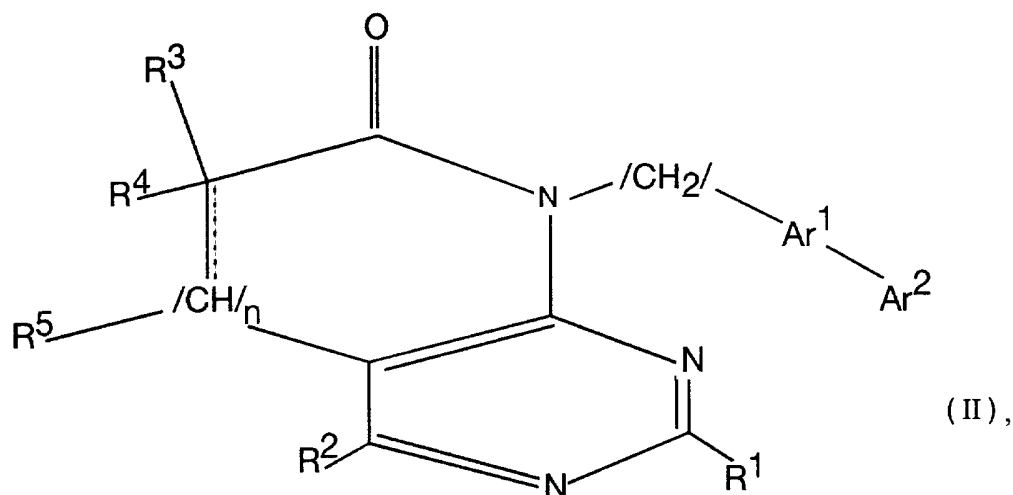


kde X je

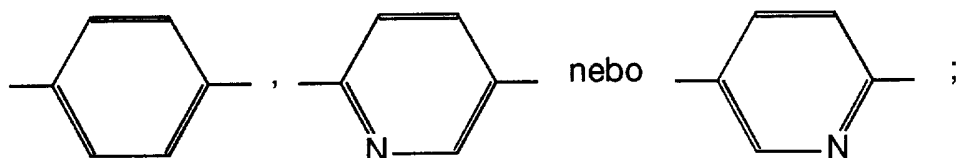


kde R^6 je H, terc.butyl, tri-*n*-butylstannyl nebo trifenylmethyl; farmaceuticky přijatelné soli a N-oxidy těchto sloučenin.

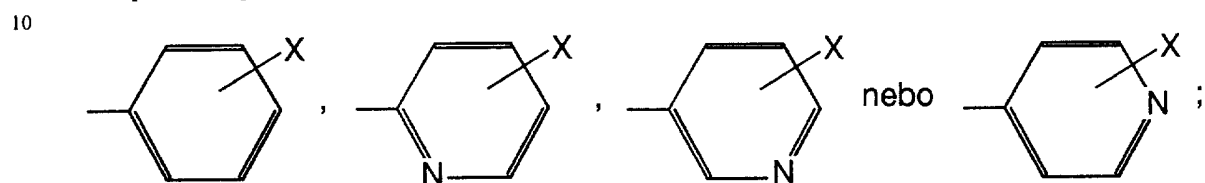
30 Výhodnější pojetí vynálezu představuje obecný vzorec II



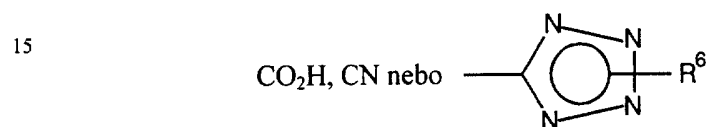
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou buď H, nižší alkyl, obsahující jeden až šest atomů uhlíku nebo perfluoralkyl, obsahující jeden až šest atomů uhlíku; R^5 je H nebo, když n rovná se 1, R^5 dohromady s R^3 zahrnují dvojnou vazbu; n je 0 nebo 1; Ar^1 představuje



Ar^2 představuje

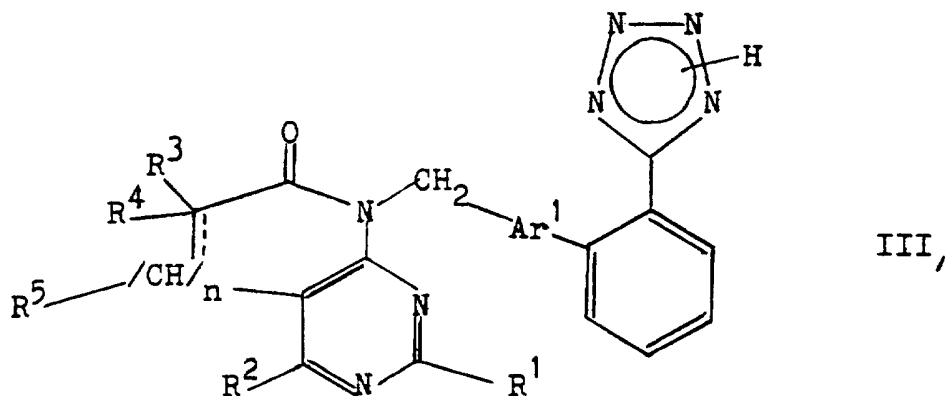


kde X je

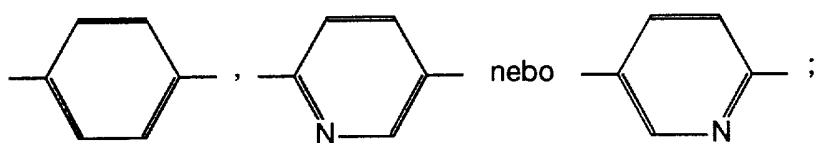


kde R^6 je H, terc.butyl, tri-*n*-butylstannyl, trifenylmethyl, a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Ještě výhodnější pojetí vynálezu představuje obecný vzorec III



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou buď H, methyl, trifluormethyl; R^5 je H nebo, když je n rovno 1, R^5 dohromady s R^3 zahrnují dvojnou vazbu; n je 0 nebo 1; Ar^1 představuje



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

10 Nejvýhodnější sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, jsou následující:

2,4-dimethyl-5,7-dihydro-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-6H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-6-on a jeho farmaceutické soli;

15 5,7-dihydro-2-methyl-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]-methyl]-4-(trifluormethyl)-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido [2,3-d] pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

20 2-methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

25 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-[2(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido [2,3-d] pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

2-methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-(2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl)-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

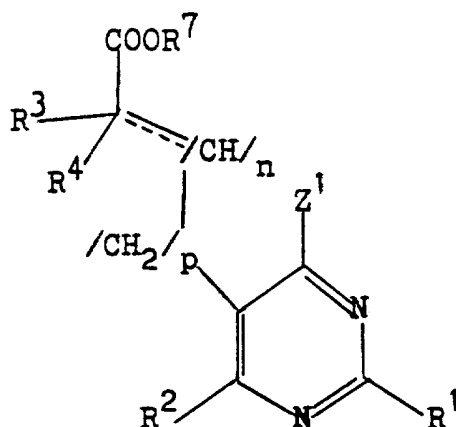
30 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-2-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

2,4,6-trimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido [2, 3-d] pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli;

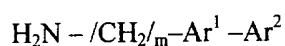
35 2,4-dimethyl-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d] pyrimidin-7-on a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu, mohou být připraveny postupem, který zahrnuje

a/ kondenzaci, například v přítomnosti anorganické nebo organické zásady, pyrimidinu obecného vzorce



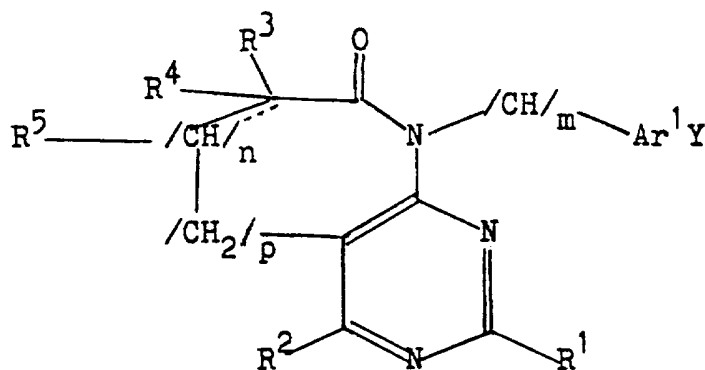
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a p mají dříve uvedený význam, Z^1 je odstupující skupina, jako například halogen /například chlor/, methansulfonyloxy skupina nebo *p*-toluensulfonyloxy skupina a R^7 je nižší alkylová skupina, s aminem obecného vzorce



kde m , Ar^1 a Ar^2 mají výše uvedený význam,

nebo

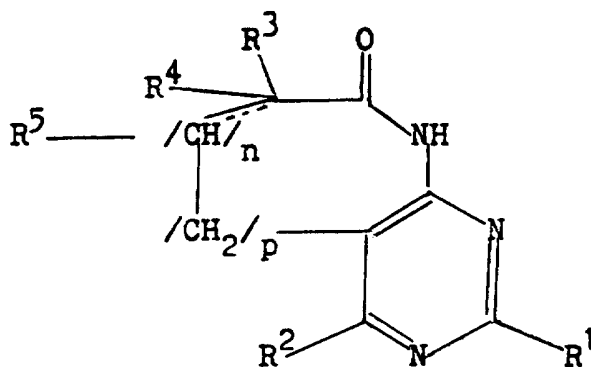
b/ reakci bicyklické sloučeniny obecného vzorce



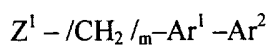
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , m , p a Ar^1 mají dříve uvedený význam a Y je para-brom nebo para-jod, s kyselinou arylboritou /jako je sloučenina obecného vzorce $Ar^2B/OH/2$, kde Ar^2 má výše uvedený význam/ nebo s arylstannanem v přítomnosti palladiového katalyzátoru,

nebo

c/ kondenzaci /například v přítomnosti zásady jako je NaH / bicyklické sloučeniny obecného vzorce



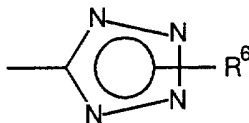
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n a p mají výše uvedený význam, s biarylovou sloučeninou obecného vzorce



kde m , Ar^1 a Ar^2 mají dříve uvedený význam a Z^1 je odstupující skupina, například halogen, methansulfonyloxy skupina nebo p -toluensulfonyloxy skupina,

nebo

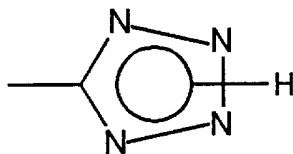
d/ odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce I, kde X je



kde R^6 je *tert*-butyl, tri-*n*-butylstannyl nebo trifenylmethyl, tak, že se použije například kyselá nebo zásadická hydrolýza nebo katalytická hydrogenace za vzniku sloučeniny, kde R^6 je vodík,

nebo

e/ reakci sloučeniny obecného vzorce I, kde X je $-CN$, s azidovým činidlem, například s trialkylcínitým azidem nebo kyselinou azidovodíkovou /azid sodný / chlorid amonný/, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde X je



nebo

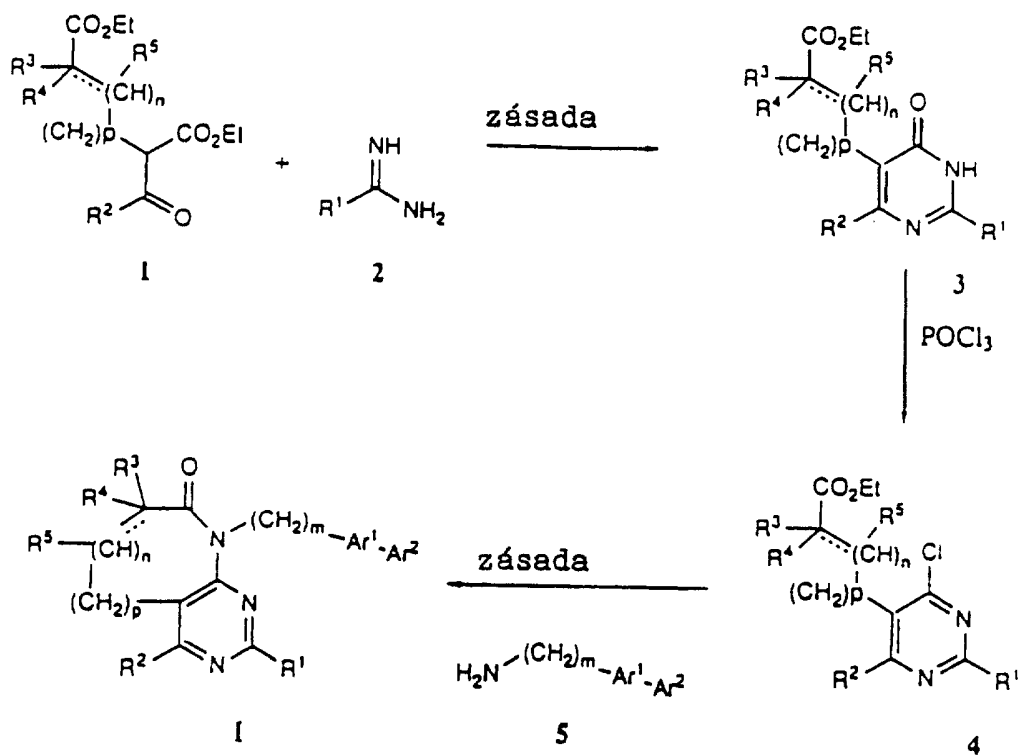
f/ vytvoření soli sloučeniny obecného vzorce I s anorganickou nebo organickou zásadou nebo kyselinou,

nebo

g/ konverzi sloučeniny obecného vzorce I nebo její sůl na N-oxid pomocí peroxidačního činidla.

Tyto postupy a příprava určitých výchozích látek, používaných při těchto postupech, jsou uvedeny v dalším textu s odvoláním na předložená schémata. Příprava není uvedena pro ty výchozí látky, které jsou obecně známé nebo které mohou být připraveny analogickými metodami ze známých výchozích látek.

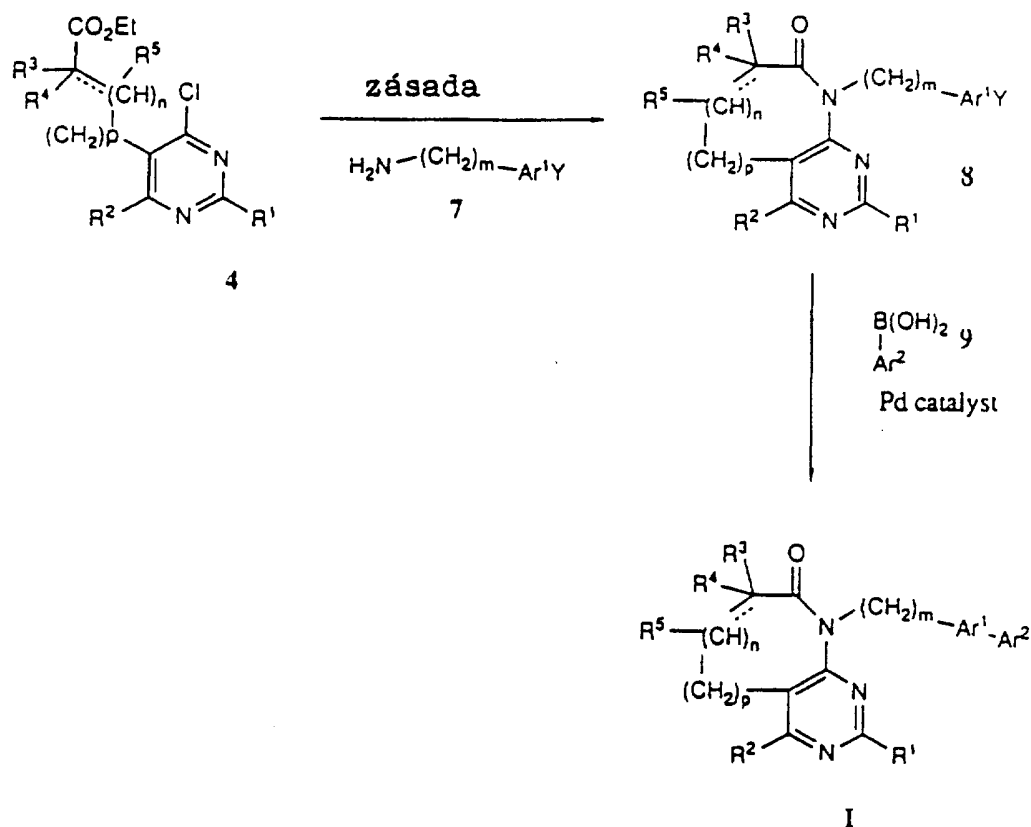
Schéma I



10

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , m , p , Ar^1 a Ar^2 mají význam, definovaný v předešlém textu.

Schéma II

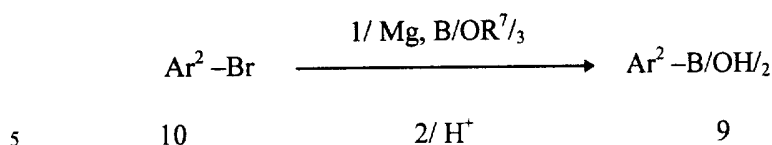


- 5 kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 n, m, p, Ar^1 a Ar^2 mají dříve definovaný význam a Y je para-brom nebo para-jod.

V schématu I kondenzuje β -ketoester 1 s amidinem 2 v přítomnosti zásady, jako je natrium-ethanolát v alkoholickém rozpouštědle, jako je ethanol, při teplotě místnosti nebo při zahřívání pod zpětným chladičem, za vzniku pyrimidonu 3. Působením oxychloridu fosforečného na pyrimidon 3 pod zpětným chladičem vzniká chloropyrimidin 4. Reakce 4 s aminem 5 v přítomnosti organické zásady, jako je uhličitán draselný v polárním rozpouštědle, jako je ethanol, butanol nebo dimethylsulfoxid, při teplotě místnosti nebo pod zpětným chladičem poskytuje cílové pyrimidiny I. Amin 5 může být připraven křížovou kopulací arylstannanu nebo arylborité kyseliny s arylbromidem nebo aryljodidem za katalýzy palladiem a následnou funkcionalizací na amin.

V schématu II může být chloropyrimidin 4 vystaven působení aminu 7 v přítomnosti anorganické zásady, jako je hydrogenuhličitán sodný v alkoholickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo n-butanol, při teplotách v rozmezí 80 až 150 °C; vznikne tak bicycklá sloučenina 8. Reakcí sloučeniny 8 s kyselinou arylboritou 9 v přítomnosti palladiového katalyzátoru v rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo toluen, vzniknou požadované pyrimidiny I. Je-li substituentem na Ar^2 nitril, může být konvertován na tetrazol za standardních podmínek pomocí azidového činidla.

25 Kyselina arylboritá 9 může být připravena následujícím způsobem:



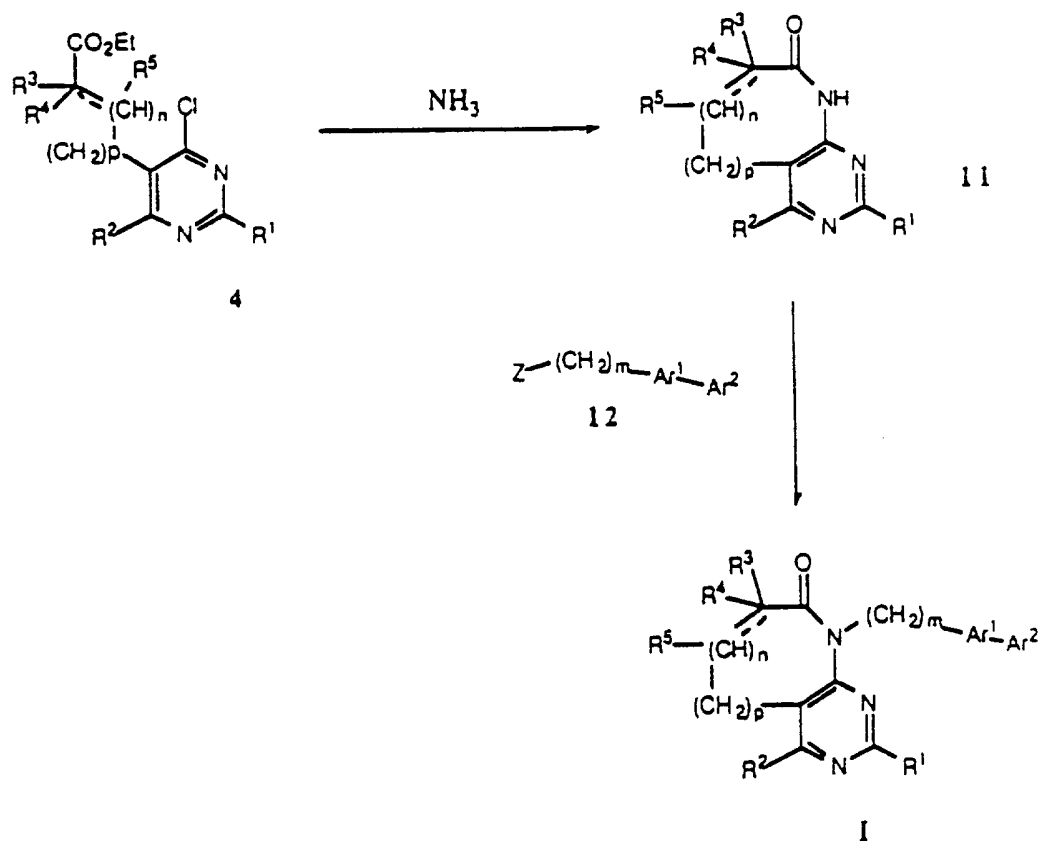
kde Ar^2 má dříve uvedený význam a R^7 je nižší alkylová skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

- 10 Na arylbromid 10 může takto působit Mg a trialkylborát v aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí -20 až 80 °C. Kyselá nebo zásadická hydrolýza poskytuje kyselinu arylboritou 9.

- 15 V schématu III chloropyrimidin 4 může být konvertován na bicyklickou sloučeninu 11 působením amoniaku v alkolickém rozpouštědle, jako je ethanol, při teplotě v rozmezí 100 až 150 °C. Alkylace sloučeniny 11 biarylovou sloučeninou 12 může být dosaženo například v přítomnosti zásady, jako je NaH v rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, za vzniku pyrimidinů I. Je-li substituentem na Ar^2 nitril, může být konvertován na tetrazol za standardních podmínek použitím azidového činidla. Biarylová sloučenina 12 může
20 být připravena křížovou kopulací arylstannanu nebo arylborité kyseliny s arylbromidem nebo aryljodidem za katalýzy palladiem.

- Je-li X tetrazol, výhodnými chránicími skupinami tohoto tetrazolu jsou ty, kde R^6 je terc.butyl, tri-*n*-butylstannyl nebo trifenylmethyl. Tyto skupiny mohou být nejlépe odstraněny kyselou
25 nebo zásadickou hydrolýzou, anebo katalytickou hydrogenací, jak uvádí T. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience/1980/.

Schéma III



5 kde R¹; R², R³, R⁴, n, m, Ar¹ a Ar² mají dříve definovaný význam a Z představuje halogen.

Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, mohou také vytvářet soli s anorganickými
nebo organickými kyselinami a zásadami. Do tohoto vynálezu jsou zahrnuty jakékoliv
farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin. Jako příklad těchto solí mohou být uvedeny
10 amonné soli, soli alkalických kovů, jako jsou sodík a draslík, soli kovů alkalických zemin, jako
je vápník, soli dicyklohexylaminu, soli Trisu a soli aminokyselin. Je také možno tvořit soli
s anorganickými nebo organickými kyselinami, jako je HCl, HBr, maleinová kyselina a fumarová
kyselina. Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, mohou také být běžnými metodami
přeměněny na N-oxidy za použití peroxidačního činidla.

15 Tento vynález se také týká farmaceutického prostředku, složeného ze sloučeniny tohoto vynálezu
a farmaceuticky přijatelného nosiče. Vynález se zvláště týká antihypertenzního farmaceutického
prostředku, který obsahuje účinné množství antihypertenzní sloučeniny tohoto vynálezu spolu
s farmaceuticky přijatelným nosičem.

20 Farmaceutické prostředky jsou přednostně určeny pro orální podání. Mohou však být upraveny
pro jiné způsoby podávání, jako například pro parenterální podání pacientům se selháním srdce.

25 Pro spolehlivost dávkování je vhodné, aby farmaceutický prostředek podle tohoto vynálezu byl
ve formě dávkové jednotky. Vhodnými formami dávkových jednotek jsou tablety, kapsle a
prášek v sáčcích nebo lahvičce. Tyto formy dávkových jednotek mohou obsahovat od 0,1 do
100 mg sloučeniny podle tohoto vynálezu, s výhodou 1 až 50 mg.

30 Sloučenina podle tohoto vynálezu může být podávána perorálně v rozmezí dávek asi 0,01 až
100 mg/kg, nebo vhodněji v rozmezí dávek 0,1 až 10 mg/kg. Takovýto farmaceutický prostředek

může být podán jednou až šestkrát denně. Sloučeniny mohou také být podávány parenterálně ve vhodné lékové formě.

5 Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být připravovány s běžně užívaným vehikulem, jako je plnivo, rozvolňovadlo, pojídlo, mazadlo, ochucovací přísady a podobně. Jsou použity zavedené lékové formy, podobné například těm, užívaným v přípravě známých antihypertenzních léků, diuretik, β -blokátorů nebo inhibitorů acetylcholin esterázy.

10 Tento vynález se dále týká sloučeniny podle vynálezu a jejího využití jako účinné terapeutické látky. Sloučeniny, popsané tímto vynálezem, jsou zvláště vhodné pro léčbu vysokého krevního tlaku.

15 Tento vynález dále poskytuje metodu léčby vysokého krevního tlaku u savců včetně člověka. Léčba spočívá v podávání antihypertenzně účinného množství sloučeniny nebo farmaceutického prostředku podle vynálezu postiženému savci.

Pro přípravu farmaceutických prostředků, terapeutické použití a léčebné postupy jsou s výhodou použity sloučeniny podle vynálezu, u nichž X je CO_2H , CN nebo



25 Vysoká afinita těchto sloučenin pro receptor angiotensinu II byla zjištěna metodou, která stanoví vazbu na receptory z krysích nadledvinek měřením vytěsnění radioaktivně značeného angiotensinu II z receptoru, jak je popsáno v následujícím textu.

30 Příprava membrán:

1/ Anestézie krysích samců kmene Sprague–Dawley, vážících 300 až 400 g, byla provedena CO_2 a potom jim byl zlomen vaz.

35 2/ Nadledvinky byly vypreparovány a vloženy do ledového sacharózového pufru /0,2 M sacharóza, 1 mM EDTA, 10 mM Trizma báze, pH 7,2/.

40 3/ Dřeň byla odstraněna rozdrcením. Kůra byla rozkrájena, opláchnuta a homogenizována ve skleněném zábrusovém homogenizéru s 15 ml sacharózového pufru.

4/ Centrifugace probíhala při 3000 x g 10 min /Sorvall RCSC centrifuga, rotor SS34, 6200 rpm/. Supernatant byl zfiltrován přes gázu.

45 5/ Spojené supernatanty byly centrifugovány 13 min při 12 000 x g /ultracentrifuga Beckman, 80Ti rotor, 13 000 rpm/.

6/ Supernatant, získaný krokem 5/, byl centrifugován 60 min při 102 000 x g /ultracentrifuga Beckman, rotor 80Ti, 38 200 rpm/. Všechny kroky byly provedeny při 4 °C.

50 7/ Peleta byla suspendována v 0,5 ml testovacího pufru /50 mM Tris HCl, 5 mM MgCl_2 , 0,2 % hovězí sérový albumin bez proteáz, pH 7,4, 25 °C/.

8/ Suspenze byla uchována v ledu.

9/ Membránové bílkoviny byly stanoveny podle Lowryho nebo Bradforda; standardem byl hovězí sérový albumin.

5 Stanovení vazby

Stanovení bylo prováděno trojmo ve zkumavkách z umělé hmoty o rozměrech 12 x 75 mm, nebo na plotně o 96 prohlubních v konečném objemu 0,25 ml.

10 1/ Bylo přidáno 140 ml testovacího pufru.

2/ 10 μ l neznačeného A II, připraveného v takové koncentraci, aby konečná koncentrace pro standardní křivku byla v rozmezí 10^{-10} až 10^{-7} M a pro nespecifickou vazbu 10^{-4} , a testované sloučeniny /například konečná koncentrace může být 25 μ M, 100 μ M, 1 μ M, 10 nM a 100 nM/
15 v 50% dimethylsulfoxidu /DMSO/ nebo 50% DMSO v kontrolním vzorku.

3/ 50 μ l suspenze membrán /10 μ g bílkovin/.

4/ Preinkubace probíhala 30 min při 25 °C.

20

5/ Bylo přidáno 50 μ l 125 I- A II, připraveného způsobem, popsáným níže /konečná koncentrace 1 μ M/.

6/ Inkubace probíhala 35 min při 25 °C.

25

7/ Inkubace byla ukončena přidáním 1 ml testovacího pufru bez hovězího sérového albuminu, vychlazeného na 0 °C.

30

8/ Vzorky byly zfiltrvány na GF/C filtrech, předem namočených v testovacím pufru, obsahujícím 1 % polyethyleniminu.

9/ Testovací zkumavky byly třikrát vypláchnuty 5 ml testovacího pufru bez hovězího sérového albuminu, 0 °C.

35

10/ Filtrové disky byly rozstříhány a vloženy do nádobek. Měření pomocí čítače záření gama trvalo 1 min.

40 Příprava 125 I-A II

Specifická radioaktivita 125 I -A II, zakoupeného od New England Nuclear, byla upravena na 500 μ Ci/nmol přidáním neznačeného A II ve vodě.

45 1/ Po vypočtení množství značeného A II a neznačeného A II, nutného pro příslušné stanovení, byly roztoky naředěny, rozděleny, uzavřeny a zmrazeny až do doby použití.

2/ Byla vypočtena koncentrace celkového A II /značeného + neznačeného/ po zředění.

50 3/ V den pokusu byl rozmražen příslušný podíl a objem byl upraven tak, aby koncentrace byla 5 pmol/ml /nebo 0,25 pmol/50 μ l/, přidáním testovacího pufru s hovězím sérovým albuminem bez proteáz. Pro dosažení konečné koncentrace 1 nM 125 I-A II v testu bylo přidáno 50 μ l /nebo 0,25 pmol/ na zkumavku do konečného objemu 250 μ l.

Výsledky těchto sazebných pokusů jsou uvedeny jako inhibiční koncentrace testované sloučeniny, t.j. koncentrace nutná k tomu, aby 50 % radioaktivně značeného A II bylo vytěsněno z receptoru IC_{50} , nebo jako procenta vytěsnění A II z vazby na receptor při 10^{-8} M koncentraci testované sloučeniny /% I/. Všechny sloučeniny, uvedené v příkladech provedení vynálezu, významně inhibovaly vazbu A II v tomto testu. Nejčastěji měly tyto sloučeniny v tomto testu IC_{50} rovno 50 μ M nebo menší.

Schopnost antagonistovat účinek angiotensinu II, kterou se vyznačují sloučeniny podle tohoto vynálezu, se projevuje také v jejich antihypertenzním účinku, zkoušeném na modelu krysy, infundované A II.

Postup zkoušky

Krysy byly anestetizovány Dial-Urethanem /0,60 ml/kg intraperitoneálně/ a do trachey byla zavedena kanyla PR 240. Kanyly PE 50 byly zavedeny buď do jedné femorální tepny a do obou femorálních žil, nebo do karotidy a odpovídající jugulární žíly. Při kanylaci jugulární žíly byly zavedeny dvě kanyly do jedné žíly. Začátek dvanáctníku /za žaludkem/ byl kanylován skrz malý středový řez /PE 50/. Arteriální tlak a tepová frekvence byly měřeny v kanyle v tepně. Po operaci bylo 10 až 15 min ponecháno na stabilizaci krevního tlaku. Potom bylo podáno 3 mg/kg mecamlaminu /1 ml/kg roztoku 3 mg/ml intravenózně/ pro gangliovou blokádu, která je provázena poklesem arteriálního tlaku o přibližně 50 mm Hg. Mecamlamin je pak podáván v 90ti minutových intervalech po celou dobu pokusu. Infuze A II je podávána do žilní kanyly rychlostí 0,25 μ g/kg min /0,6 μ l/min/. Při této infuzi se arteriální tlak zvýšil na základní úroveň nebo mírně vyšší. Jakmile se arteriální tlak stabilizoval infuzí A II, byly změřeny základní hodnoty průměrného arteriálního tlaku a tepové frekvence. Potom byla podána testovaná sloučenina v suspenzi s methylcelulózou skrz kanylu do dvanáctníku v dávkách 0,1, 3 nebo 30 mg/kg v objemu 1 ml/kg. Průměrný arteriální tlak byl tabelován 15, 30, 60, 120, 150, 180, 210 a 240 min po podání testované sloučeniny. Například podání sloučeniny, uvedené v příkladu 1 v dávce 3 mg/kg snížilo krevní tlak, závislý na A II, v průměru o 41 % čtyři hodiny po podání.

Je tedy zřejmé, že sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinnými antagonisty A II a hodí se proto k léčbě vysokého krevního tlaku. Mají také význam při léčbě akutního a chronického městnavého srdečního selhání, primárního a sekundárního plicního hyperaldosteronismu, sekundárního hyperaldosteronismu, primární a sekundární plicní hypertenze, hypertenze, vyvolané užíváním orální antikoncepce, cévní poruchy, jako je migréna, Raynaudovy choroby, lumenální hyperplazie a aterosklerotického procesu, nemocí ledvin nebo ledvinové komplikace jiných nemocí, nebo terapií jako je proteinuria, glomerulonefritis glomerulární skleróza, skleroderma, diabetická nefropatie, konečná fáze chorob ledvin, transplantace ledvin a jiné. Tyto sloučeniny mohou také být využity v léčbě dysfunkce levé komory, diabetické retinopatie, Alzheimerovy choroby, posílení vědomí, léčbě zvýšeného nitroočního tlaku a v zlepšení prokrvení sítnice. Tyto sloučeniny budou vhodné jako antidepresiva a anxiolytika a v prevenci nebo léčbě opětovného zúžení cév po angioplastice. Využití sloučenin podle tohoto vynálezu v léčbě výše zmíněných i dalších chorob bude zřejmé pracovníkům se zkušeností v oboru.

V následujících příkladech jsou popsány specifické postupy. Tyto příklady mají sloužit pro ilustraci tohoto vynálezu, ale nikterak neomezují vynález, jak je prezentován v předložených nárocích.

Příklady

Příklad 1

2,4-Dimethyl-5,7-dihydro-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

Krok 1) Ethyl-[(2,6-dimethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl) acetát]

Směs natrium-ethanolátu (0,060 mol) v ethanolu (připraveno z 1,6 g sodíku a 100 ml ethanolu), acetamidinhydrochloridu (6,5 g, 0,069 mol) a diethyl-(2-acetyl)jantarátu (15,0 g, 0,060 mol) byla zahřívána 16 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, rozmíchána ve vodě (50 ml) a okyselena kyselinou chlorovodíkovou (2 mol.l⁻¹, 12 ml). Vodná směs byla extrahována dichlormethanem, extrakty byly vysušeny (MgSO₄) a zahuštěny. Po rozetření s etherem činil výtěžek 3,9 g (27 %) bílého pevného produktu, teplota tání 175 až 177 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,10 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 12,20 (br s, 1H).

Analýza pro C₁₀H₁₄N₂O₃:

Vypočteno: C, 57,13; H, 6,71; N, 13,32 (%);

Nalezeno: C, 57,10; H, 6,63; N, 13,25 (%).

Krok 2) Ethyl-[(4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl)acetát]

Směs ethyl-[(2,6-dimethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)acetát]u (1,13 g, 5,4 mmol), oxidochloridu fosforečného (10 ml) a N,N-dimethylanilinu (1,3 ml, 10,3 mmol) byla zahřívána 3,5 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs byla zahuštěna, nalita na led a výsledná směs byla extrahována etherem. Spojené extrakty byly promyty vodou, vysušeny (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 1,2 g (98 %) žlutého olejovitého produktu.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,20 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,10 (q, 2H).

Krok 3) 2,4-Dimethyl-5,7-dihydro-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

Směs ethyl-[(4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl)acetát]u (0,55 g, 2,4 mmol), [5-[(4'-amino-methyl)[1,1-bifen-2-yl]]-1H-tetrazol]-hydrochloridu (0,69 g, 2,4 mmol), triethylaminu (0,73 g, 7,2 mmol), natrium-acetátu (0,60 g, 7,2 mmol) a ethanolu (14 ml) byla zahřívána 5 dní pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, rozmíchána ve vodě a extrahována trichlormethanem. Extrakty byly vysušeny (MgSO₄), zahuštěny a po přečištění rychlochromatografií (10% methanol/trichlormethan) byla získána žlutá pevná látka. Výtěžek po rozetření s 10% směsí ethanol/diethylether a rekrystalizací z ethanolu činil 0,17 g (17 %) bílého pevného produktu, teplota tání 228 až 229 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,29 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,05 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,63 (m, 2H).

Analýza pro C₂₂H₁₉N₇O:

Vypočteno: C, 66,48; H, 4,82; N, 24,67 (%);

Nalezeno: C, 66,09; H, 4,84; N, neurčeno (%).

Příklad 2

5,7-Dihydro-2-methyl-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-4-(trifluormethyl)-6H-pyrrolo-(2,3-d)pyrimidin-6-on

5

Krok 1) Ethyl-[(2-methyl-6-trifluormethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)acetát]

Směs natrium-ethanolátu (0,074 mol) v ethanolu (připraveno z 1,7 g sodíku a 75 ml ethanolu), acetamidinhydrochloridu (3,5 g, 0,037 mol) a diethyl-(2-trifluoracetyl)jantarátu (10,0 g, 0,037 mol) byla zahřívána 20 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, rozmíchána ve vodě, okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 a extrahována ethyl-acetátem. Extrakty byly promyty solankou, vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění byla získána tuhá olejovitá látka. Výtěžek po roztření se směsí ether/hexan činil 2,63 g (27 %) bílého pevného produktu. Vzorek pro analýzu byl rekrystalován ze směsí ether/hexan, teplota tání 108 až 110 °C.

15

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,25 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,17 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 13,25 (br s, 1H).

20 Analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$:

Vypočteno: C, 45,46; H, 4,20; N, 10,60 (%);

Nalezeno: C, 45,43; H, 4,18; N, 10,53 (%).

Krok 2) Ethyl-[(4-chlor-2-methyl-6-trifluormethylpyrimidin-5-yl)acetát]

25

Roztok ethyl-[(2-methyl-6-trifluoromethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)acetát]u (2,50 g, 9,46 mmol), N,N -dimethylanilinu (tři kapky) a oxychloridu fosforečného (35 ml) byla zahřívána 4,5 hodiny pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, ochlazená a byla přidána ledová voda. Směs byla neutralizována přídavkem pevného hydroxidu draselného a extrahována etherem. Spojené extrakty byly promyty solankou, vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění bylo získáno 2,61 g (98 %) žlutého olejovitého produktu.

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,19 (q, $J=7,0$ Hz, 2H).

35

Krok 3) 5,7-Dihydro-2-methyl-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-4-(trifluormethyl)-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on

Směs ethyl-[(4-chlor-2-methyl-6-trifluormethylpyrimidin-5-yl)acetát]u (848 mg, 3,00 mmol), [5-[(4'-aminomethyl)[1,1-bifen-2-yl]]-1H-tetrazol]-hydrochloridu (863 mg, 3,00 mmol), triethylaminu (1,25 ml, 9,00 mmol), natrium-acetátu (738 mg, 9,00 mmol) a ethanolu (10 ml) byla zahřívána 16 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, rozmíchána v hydroxidu sodném (1 mol.l^{-1}) a extrahována etherem. Vodná fáze byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 a tmavě hnědá sraženina byla oddělena filtrací. Po přečištění rychlochromatografií (dvakrát: 5 až 10% směs methanol/dichlormethan) byla získána hnědá pěna. Výtěžek po krystalizaci ze směsí ether/hexan činil 109 mg (8 %) bílého pevného produktu, teplota tání 195 až 197 °C.

40

45

^1N NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,59 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,05 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,66 (m, 2H).

50

IR (KBr, cm^{-1}): 1750 (C=O).

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$:

Vypočteno: C, 58,54; H, 3,57; N, 21,72 (%);
 Nalezeno: C, 58,58; H, 3,71; N, 21,44 (%).

5 Příklad 3

2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)][1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

10 Krok 1) Ethyl-[3-(2,6-dimethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)-propionát]

Směs natrium-ethanolátu (0,069 mol) v ethanolu (připraveno z 1,6 g sodíku a 35 ml ethanolu), acetamidinhydrochloridu (3,3 g, 0,035 mol) a diethyl-acetylglutarátu (8,0 g, 0,035 mol) byla zahřívána 22 hodiny pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, rozmíchána ve vodě, okyselena na pH 4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakty byly promyty solankou, vysušeny (MgSO₄), a zahuštěny. Po rozetření s hexanem byly získány 4,0 g (51 %) bílého pevného produktu. Vzorek pro analýzu byl krystalován ze směsi ether/hexan, teplota tání 114 až 116 °C.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,22 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,54 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J=8,0 Hz, 2H), 4,10 (q, J=7,2 Hz, 2H).

Analýza pro C₁₁H₁₆N₂O₃:

Vypočteno: C, 58,91; H, 7,19; N, 12,49 (%);
 25 Nalezeno: C, 59,18; H, 7,25; N, 12,20 (%).

Krok 2) Ethyl-[3-(4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl)propionát]

Směs ethyl-[3-(2,6-dimethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)-propionát]u (3,87 g, 0,017 mol), oxichloridu fosforečného (40 ml) a N,N-dimethylanilinu (10 kapek) byla zahřívána 2 hodiny pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, ochlazena a byla přidána ledová voda. Přídavkem pevného hydroxidu draselného bylo upraveno pH na 6 a směs byla extrahována etherem. Extrakty byly vysušeny (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 2,95 g (72 %) hnědého olejovitého produktu.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,56 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,04 (t, J=8,1 Hz, 2H), 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2H).

40 Krok 3) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)][1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Směs ethyl-[3-(4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl)-propionát]u (1,27 g, 5,21 mmol), [5-[(4'-aminomethyl)-[1,1-bifen-2-yl]]-1H-tetrazol]-hydrochloridu (1,50 g, 5,21 mmol), triethylaminu (2,2 ml, 15,64 mmol), natriumacetátu (1,28 g, 15,64 mmol) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 5 dní pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena a přefiltrována, aby se odstranily nerozpustné látky. Filtrát byl okyselen na pH 4 methanolicou kyselinou chlorovodíkovou a zahuštěn. Po rychlochromatografii (10% methanol/dichlormethan) a krystalizací ze směsi ethanol/ether bylo získáno 91 mg bílého pevného produktu, teplota tání 197 až 199 °C.

50 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,72 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J=7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,65 (m, 2H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1710 (C=O).

Analýza pro $C_{23}H_{21}N_7O$:

Vypočteno: C, 67,14; H, 5,14; N, 23,83 (%);

Nalezeno: C, 67,38; H, 5,39; N, 24,19 (%).

- 5 Sloučenina 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-on může být rovněž připravena následujícím alternativním postupem podle schématu II.

- 10 Krok 1) 2,4,-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[(4-bromfenyl)methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

- 15 Směs ethyl-[3-(4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl)propionát]u (8,4 g, 0,035 mol), (4-brombenzylamin)-hydrochloridu (8,5 g, 0,038 mol), hydrogenuhlčitanu sodného (5,8 g, 0,070 mol) a 1-butanolu (75 ml) byla zahřívána 48 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla zředěna ethylacetátem (30 ml) a promyta vodou (100 ml), 10% vodným roztokem kyseliny octové (50 ml), opět vodou (100 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (2 x 100 ml), vysušena ($MgSO_4$) a po zahuštění byla získána žlutá pevná látka. Výtěžek po rozetření s hexanem (50 ml) činil 8,3 g (69 %) bělavého pevného produktu, teplota tání 123 až 124 °C.

- 20 1H NMR (DMSO- d_6): d 2,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,71 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,44 9D, $J=8,3$ Hz, 2H).

- 25 Krok 2) 5-(2-Bromfenyl)-1H-tetrazol

- 30 Směs 2-brombenzonitrilu (10,0 g, 0,055 mol), azidu sodného (3,9 g, 0,060 mol), chloridu amonného (3,2 g, 0,060 mol) a dimethylformamidu (90 ml) byla zahřívána 18 hodin na 100 °C. Směs byla zahuštěna, rozmíchána ve vodě a alkalizována (pH 9) hydroxidem draselným (1 mol.l⁻¹). Vodná směs byla extrahována etherem (extrakt byl odstraněn) a okyselena kyselinou chlorovodíkovou (2 mol.l⁻¹). Vysrážený produkt byl oddělen filtrací, výtěžek činil 9,1 g (73 %) bělavé pevné latky, teplota tání 179 až 181 °C.

- 35 1H NMR (DMSO- d_6): d 7,56 (m, 2H), 7,69 (dd, $J=7,0$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=7,6$ Hz, 1,3 Hz, 1H).

- 35 Krok 3) 1-terc.Butyl-5-(2-bromfenyl)-1H-tetrazol

- 40 K roztoku 5-(2-bromfenyl)-1H-tetrazolu (7,9 g, 0,035 mol) v kyselině trifluoroctové (35 ml) byl přidán terc.butylalkohol (5,2 g, 0,070 mol) a kyselina sírová (1,0 ml, 0,0175 mol). Po 18 hodinách byl roztok zahuštěn a zbytek byl rozmíchán v ethylacetátu. Směs byla promyta vodou, hydroxidem sodným (2,5 mol.l⁻¹), opět vodou, vysušena ($MgSO_4$) a zahuštěna. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (20 % ethylacetát/hexan) činil 6,6 g (67 %) bledě žlutého olejovitého produktu.

- 45 1H NMR (DMSO- d_6): d 1,74 (s, 9H), 7,55 (M, 2H), 8,06 (m, 2H).

- Krok 4) Kyselina 2-[(1-terc.butyl)-1H-tetrazol-5-yl]fenylboritá

- 50 K suchým hořčíkovým hoblinám (76 mg, 3,13 mmol) v tetrahydrofuranu (1 ml) byl přidán roztok 1-terc.butyl-5-(2-bromfenyl)-1H-tetrazolu (733 mg, 2.61 mmol) v tetrahydrofuranu (1,5 ml). Byl přidán 1,2-dibromethan (20 ml) a směs byla mírně ohřáta teplometem. Po 5 minutách byl přidán triisopropyl-borat (564 mg, 3.00 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 23 hodin. Byl přidán led a kyselina chlorovodíková (0.5 mol.l⁻¹, 7 ml) a směs byla míchána 5 minut. Směs byla extrahována etherem a spojené extrakty byly extrahovány hydroxidem

sodným (1 mol.l⁻¹, 10 ml). Vodné extrakty byly přefiltrovány a okyseleny na pH 3 kyselinou chlorovodíkovou (2 mol.l⁻¹). Vysrážený produkt byl oddělen filtrací, výtěžek činil 306 mg (4 %) bělavé pevné látky, teplota tání 112 až 115 °C.

5 ¹H NMR (DMSO-d₆): d 1,72 (s, 9H), 7,46 (m, 2H), 7,90 (m, 2H).

Krok 5) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1-terc.butyl-1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

10 Směs 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[(4-bromfenyl)methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu (1,08 g, 3,43 mmol), kyseliny 2-[(1-terc.butyl-1H-tetrazol-5-yl)]-fenylborité (844 mg, 3,12 mmol), triethylaminu (1,30 ml, 9,36 mmol), tetrakis(trifenyfosfin)palladia (108 mg, 0,094 mmol) a dimethylformamidu (15 ml) byla zahřívána 22 hodiny při 100 °C. Směs byla zahuštěna, rozmíchána v trichlormethanu, a promyta solankou. Organická fáze byla vysušena
15 (MgSO₄) a zahuštěna. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (60 % ethylacetat/hexan) byl 1,05 g (66 %) žlutého pěnovitého produktu.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆): d 2,35 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,71 (t, J=7,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J=7,1 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44 (dd, J=7,3 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,76 (dd, J=7,5 Hz, 1,3 Hz, 1H).

Krok 6) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl)methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

25 Směs 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1-terc.butyl-1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu (200 mg, 0,428 mmol), kyseliny methan-sulfonové (280 ml, 4,28 mmol) a toluenu (4 ml) byla zahřívána 18 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna a po přidání vody (2 ml) a hydroxidu draselného (1 mol.l⁻¹,
30 4,5 ml) byl získán roztok o pH 8. Směs byla extrahována ethylacetátem, aby byly odstraněny nezreagované vstupní látky, a vodná fáze byla okyselená kyselinou chlorovodíkovou (1 mol.l⁻¹) na pH 5, přičemž se vytvořila gumovitá sraženina. Sraženina byla extrahována do ethyl-acetátu, roztok byl vysušen (MgSO₄) a po zahuštění byl získán bezbarvý olejovitý produkt. Výtěžek po
35 rozetření produktu se směsí aceton/ether, činil 70 mg (40 %) bílé pevné látky, teplota tání 197 až 198 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): d 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,72 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J=7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,65 (m, 2H).

40 IR (KBr, cm⁻¹): 1710 (C=O).

Příklad 4

45 2-Methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Krok 1) Diethyl-(trifluoracetylglutarát)

50 K roztoku natrium-ethanolátu (0,217 mol) v ethanolu (přípraveného z 5,0 g sodíku a 220 ml ethanolu) byl přidán ethyl-(trifluoracetoacetát) (40,0 g, 217 mol). Po 10 minutách byl přidán ethyl-(3-brompropionát) (35,0 g, 0,194 mol) a směs byla zahřívána 24 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs byla zahuštěna, rozmíchána v etheru a promyta vodou. Etherové

vrstvy byly vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění bylo získáno 50 g žlutého oleje. Výtěžek po destilaci (100 až 110 °C/3333 Pa) činil 14,0 g (23 %) bezbarvého olejovitého produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): d 1,20 (m, 6H), 2,93 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,13 (m, 5H).

Krok 2) Ethyl-[3-(2-methyl-6-trifluormethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)propionát]

K roztoku natrium-ethanolátu (0,026 mol) v ethanolu (připraveného z 0,60 g sodíku a 30 ml ethanolu) byl přidán diethyl-(trifluoracetylglutarát) (3,70 g, 0,013 mol) a acetamidin-hydrochlorid (1,23 g, 0,013 mol). Reakční směs byla zahřívána 18 hodin pod zpětným chladičem, zahuštěna a rozmíchána ve vodě. Směs byla okyselena kyselinou chlorovodíkovou (2 mol. l^{-1}) na pH 4 a extrahována dichlormethanem. Extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění byla získána bílá pevná látka. Výtěžek po rozetření v hexanu činil 0,87 g bílého pevného produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): d 1,16 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,06 (q, $J=7,0$ Hz, 2H).

Krok 3) Ethyl-[3-(4-chlor-2-methyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-5-yl)propionát]

Směs ethyl-[3-(2-methyl-6-trifluormethyl-3H-pyrimidin-4-on-5-yl)propionát]u (0,61 g, 2,20 mmol), N,N-di-ethylanilinu (0,33 g, 2,2 mmol) a oxychloridu fosforečného (8 ml) byla zahřívána 2 hodiny pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna, vlita na led a extrahována etherem. Kombinované extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění bylo získáno 0,65 g hnědého olejovitého produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): d 1,18 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,56 (t, $J=8,5$ Hz, 2H) 2,67 (s, 3H), 3,06 (i, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,10 (m, 2H).

Krok 4) 2-Methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Směs ethyl-[3-(4-chlor-2-methyl-6-trifluormethylpyrimidin-5-yl)propionát]u (1,30 g, 4,40 mmol), [5-[(4'-aminomethyl)[1,1-bifen-2-yl]]-1H-tetrazol]-hydrochloridu (1,26 g, 4,40 mmol), natrium-acetátu (1,08 g, 13,20 mmol) a triethylaminu (1,33 g, 13,20 mol) v 1-butanolu (25 ml) byla zahřívána 24 hodiny pod zpětným chladičem. Směs byla zahuštěna a roztrpána mezi trichlormethan a vodu. Vrstvy byly odděleny a organická fáze byla promyta vodou, vysušena (MgSO_4) a po zahuštění byl získán žlutý olej. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (7% směs methanol/dichlormethan) a rekrytalizací ze směsi aceton/ether (dvakrát) činil 0,07 g bílého pevného produktu, teplota tání 219 až 220 °C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): d 2,53 (s, 3H), 2,81 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,00 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,65 (m, 2H).

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$:

Vypočteno: C, 59,35; H, 3,90; N, 21,07 (%);

Nalezeno: C, 59,12; H, 3,85; N, 21,29 (%).

Příklad 5

2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Krok 1) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-on

K podchlazenému ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) roztoku ethyl-[3-(4-chlor-2,6-dimethylpyrimidin-5-yl)propionát]u (27,1 g, 0,111 mol,) připraveného podle postupu, popsaného v kroku 2 příkladu 3, v ethanolu (110 ml) byl přidán kapalný amoniak (20 ml). Směs byla 12 hodin zahřívána v tlakové nadobě na $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zahuštěna. Byla přidána voda (20 ml) a směs byla extrahována dichlormethanem. Extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění byla získána hnědá pevná látka. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (2% směs methanol/dichlormethan) a rozetření se směsí ether/hexan činil 14,9 g (76 %) bělavého krystalického produktu, teplota tání $167\text{ až }168\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): d 2,30 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,52 (t, $J=7,7\text{ Hz}$, 2H), 2,80 (t, $J=7,7\text{ Hz}$, 2H), 10,64 (s, 1H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1690.

Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$:

Vypočteno: C, 61,00; H, 6,26; N, 23,71 (%);

Nalezeno: C, 61,04; H, 6,07; N, 24,10 (%).

Krok 2) 2-Brom-5-hydroxymethylpyridin

K vychlazené ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) suspenzi kyseliny 6-bromnikotinové (13,8 g, 0,068 mol), připravené podle Campbella a kol. Aust. J. Chem. 1971, 24, 277, v tetrahydrofuranu (20 ml) byl za míchání přidán roztok 1 mol.l^{-1} boranu(3) v tetrahydrofuranu (204 ml, 0,204 mol). Směs byla míchána při teplotě místnosti 3 hodiny, ochlazená na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl přidán nasycený vodný roztok uhličitanu draselného a voda. Směs byla extrahována ethylacetátem, spojené extrakty byly promyty vodou, vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění byl získán žlutý olej. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (2% směs methanol/dichlormethan) činil 7,5 g (59 %) žlutého pevného produktu, teplota tání $49\text{ až }51\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): D 4,50 (d, $J=5,7\text{ Hz}$, 2H), 5,40 (t, $J=5,7\text{ Hz}$, 1H), 7,57 (d, $J=8,3\text{ Hz}$, 1H), 7,70 (dd, $J=8,3\text{ Hz}$, $1,5\text{ Hz}$, 1H), 8,35 (d, $J=1,5\text{ Hz}$, 1H).

Krok 3) 2-Brom-5-(terc.butyldimethylsilyloxy)methylpyridin

Ke směsi 2-brom-5-hydroxymethylpyridinu (4,7 g, 0,023 mol) a triethylaminu (3,4 ml, 0,024 mol) v dimethylformamidu (30 ml) byl za míchání přidán (terc.butyldimethylsilyl)-chlorid. Po hodině byla směs zředěna etherem a promyta vodou. Etherová fáze byla vysušena (MgSO_4) a po zahuštění bylo získáno 6,8 g (97 %) bezbarvého olejovitého produktu.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): d 0,10 (s, 6H), 0,90 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,25 (d, $J=1,5\text{ Hz}$, 1H).

Krok 4) [5-(terc.Butyldimethylsilyloxymethyl)pyridin-2-yl]tri-1-butylstannan

K podchlazenému ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) roztoku 2-brom-5-(terc.butyldimethylsilyloxy)methylpyridinu (6,8 g, 0,022 mol) v tetrahydrofuranu (60 ml) byl za míchání přidán $1,6\text{ mol.l}^{-1}$ roztok lithiium-1-butanolátu v hexanu (14,1 ml, 0,022 mol). Po jedné hodině byl přidán tri-1-butylchlorstannan (6,1 ml, 0,022 mol) a míchání pokračovalo ještě tři hodiny. Byla přidána voda a směs byla oteplena na teplotu místnosti a extrahována etherem. Spojené extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění bylo získáno 11,5 g (100 %) hnědého olejovitého produktu.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,10 (s, 6H), 0,80 (m, 18H), 1,10 (m, 6H), 1,25 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 4,73 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,61 (d, $J=2,2$ Hz, 1H).

Krok 5) 2-[5-(terc. Butyldimethylsilyloxymethyl)pyridin-2-yl]benzonitril

5

Směs [5-(terc. butyldimethylsilyloxymethyl)pyridin-2-yl]tri-*i*-butylstannanu (11,5 g, 0,022 mol), 2-jodbenzonitrilu (5,1 g, 0,022 mol), jodidu měďnatého (0,43 g, 0,002 mol) a [bis(trifenyfosfin)palladium]-chloridu (0,80 g, 0,001 mol) v tetrahydrofuranu (40 ml) byla zahřívána 48 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla zředěna etherem a promyta nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, vodným roztokem amoniaku, vodou a solankou, vysušena (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 4,9 g (67 %) hnědého olejovitého produktu.

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,10 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 4,73 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,75 (dd, $J=7,9$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, $J=2,2$ Hz, 1H).

15

Krok 6) 2-[5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-yl]benzonitril

Směs 2-[5-(terc. butyldimethylsilyloxymethyl)pyridin-2-yl]benzonitrilu (4,9 g, 0,021 mol) a (tetra-*i*-butylamonium)-fluorid (hydrát) (8,1 g, 0,031 mol) v tetrahydrofuranu (60 ml) byla míchána 18 hodin při teplotě místnosti. Směs byla zředěna ethyl-acetátem, promyta vodou a solankou, vysušena (MgSO₄), a po zahuštění bylo získáno 3,5 g (8 %) hnědého pevného produktu, teplota tání 152 až 153 °C.

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,61 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 5,42 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=7,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (m, 4H), 7,80 (dd, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=2,2$ Hz, 1H).

25

Krok 7) 2-[5-(Chlormethyl)pyridin-2-yl]benzonitril

K vychlazenému (0 °C) roztoku 2-[5-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl]benzonitrilu (4,3 g, 0,020 mol) a chloridu zinečnatého (0,09 g, 0,61 mmol) v 1,4-dioxanu (40 ml) byl přidán po kapkách thionyl dichlorid (1,50 ml, 0,020 mol). Směs byla míchána 18 hodin při teplotě místnosti, rozředěna etherem, promyta vodou a solankou, vysušena (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 4,30 g (92 %) hnědého pevného produktu, teplota tání 97 až 98 °C.

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,90 (s, 2H), 7,63 (dd, $J=7,7$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,95 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=8,0$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, $J=2,2$ Hz, 1H).

35

Krok 8) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-(2-kyanfenyl)-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-on

40

K suspenzi hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji; 0,42 g, 9,18 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) byl za míchání přidán 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-on (1,55 g, 8,75 mmol). Po hodině byl v několika dávkách přidán 2-[5-(chlormethyl)pyridin-2-yl]benzonitril (2,00 g, 8,75 mmol). Míchání pokračovalo 4 hodiny a směs byla zahuštěna. Byla přidána voda a směs byla extrahována dichlormethanem. Spojené extrakty byly vysušeny (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 3,20 g (100 %) hnědého pevného produktu, teplota tání 161 až 162 °C.

45

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,36 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,78 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,93 (dd, $J=7,8$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 8,70 (d, $J=1,3$ Hz, 1H).

50

Krok 9) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-(2-((1H-tetrazol-5-yl)fenyl)-3-pyridinyl)methyl]-7H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-on

Směs 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-(2-kyanfenyl)-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu (4,0 g, 10,8 mmol), azidu sodného (0,8 g, 11,9 mmol) a tri-1-butylchlorstannanu (3,9 g, 11,9 mmol) v xylenu (100 ml) byla zahřívána 24 hodiny pod zpětným chladičem. Bylo přidáno dalších 1,5 ekvivalentu azidu sodného a tri-1-butylchlorstannanu a zahřívání pokračovalo 24 hodiny. Reakční směs byla zahuštěna a byla přidána 2 mol.l⁻¹ kyselina chlorovodíková. Směs byla extrahována etherem, extrakt byl odstraněn, pH směsi bylo upraveno 50% hydroxidem sodným na hodnotu 5. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem a extrakty byly promyty vodou, vysušeny (MgSO₄) a zahuštěny. Po přečištění rychlochromatografií (5% methanol/ dichlormethan) a rekrystalizací ze směsi ethanol/voda bylo získáno 2,8 g (63 %) bílého pevného produktu, teplota tání 217 až 218 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,73 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J=7,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,33 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,65 (m, 5H), 8,36 (s, 1H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1690.

Analýza pro C₂₂H₂₀N₈O:

Vypočteno: C, 64,07; H, 4,89; N, 27,17 (%);

Nalezeno: C, 63,87; H, 4,81; N, 27,56 (%).

Příklad 6

2-Methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Krok 1) 2-Methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Roztok ethyl-[3-(4-chlor-2-methyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-5-yl)propionat]u (0,50 g, 1,70 mmol), připravený podle postupu popsaného v odstavci krok 3 v příkladu 4, v ethanolu nasyceném amoniakem (15 ml) byl zahříván v zatavené trubici 18 hodin při 110 °C. Směs byla zahuštěna, rozmíchána v dichlorethanu a promyta vodou. Organická vrstva byla vysušena (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 0,33 g (84 %) bílého pevného produktu, teplota tání 147 až 150 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,53 (s, 3H), 2,61 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J=7,3 Hz, 2H), 11,30 (s, 1H).

Krok 2) 2-Methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-(2-kyanfenyl)-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

K suspensi hydridu sodného (60% disperse v minerálním oleji, 33 mg, 1,40 mmol) v dimethylformamidu byl přidán při teplotě místnosti 2-methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on (0,32 g, 1,40 mmol). Po 30 minutách byl přidán 2-[5-(chlormethyl)pyridin-2-yl]-benzonitril (0,32 g, 1,40 mmol), připravený podle postupu, uvedeného v kroku 7 příkladu 5. Směs byla míchána 42 hodiny, rozředěna vodou a extrahována dichlormethanem. Spojené extrakty byly vysušeny (MgSO₄) a po zahuštění byla získána 0,51 g (86 %) žlutého pěnovitého produktu.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,58 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,11 (t, J=7,6 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,85 (m, 5H), 8,75 (s, 1H).

Krok 3) 2-Methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Směs 2-methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-(2-kyanfenyl)-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu (0,50 g, 1,23 mmol), azidu sodného (0,08 g, 1,23 mmol) a tri-1-butylchlorstannanu (0,40 g, 1,23 mmol) v xylenu (9 ml) byla zahřívána pod zpětným chladičem. Byla přidána kyselina chlorovodíková (1 mol.l⁻¹, 1,2 ml) a směs byla rozředěna dichlormethanem, promyta vodou, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Po přečištění rychlochromatografií (5% směs methanol/dichlormethan) byl získán pěnovitý produkt. Výtěžek po rozetření s 10% směsí ethylacetát/ether činil 0,145 g (25 %) bělavé pevné látky, teplota tání 189 až 191 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,55 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,07 (t, J=7,0 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 5H), 8,39 (s, 1H).

Analýza pro C₂₂H₁₇F₃N₈O:

Vypočteno: C, 56,65; H, 3,67; N, 24,03 (%);

Nalezeno: C, 56,22; H, 4,11; N, 23,44 (%).

Příklad 7

2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-2-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

Krok 1) (6-Methylpyridin-3-yl)-trifluormethansulfonát

K vychlazenému (0 °C) roztoku 3-hydroxy-6-methylpyridinu (14,0 g, 0,128 mol) v pyridinu (70 ml) byl za míchání po kapkách přidán trifluormethansulfonanhydrid (39,8 g, 0,141 mol). Směs byla míchána 5 hodin při teplotě místnosti. Byla přidána voda a směs byla extrahována etherem. Extrakt byl promyt solankou, vysušen (MgSO₄) a po zahuštění bylo získáno 27,3 g (88 %) hnědého olejovitého produktu.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,50 (s, 3H), 7,45 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=9,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Krok 2) (6-Methylpyridin-1-oxid-3-yl)-trifluormethansulfonát

K roztoku (6-methylpyridin-3-yl)-trifluormethansulfonátu (27,3 g, 0,113 mol) v dichlormethanu (140 ml) byla za míchání po částech přidána kyselina 3-chlorperoxybenzoová (21,5 g, 0,124 mol). Po 16 hodinách byla odfiltrována sraženina a filtrát byl zahuštěn. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (2% methanol/ dichlormethan) činil 25,0 g (86 %) bezbarvého krystalického produktu, teplota tání 47 až 48 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,36 (s, 3H), 7,56 (dd, J=8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,84 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Krok 3) (6-Hydroxymethylpyridin-3-yl)-trifluormethansulfonát

K vychlazenému (0 °C) roztoku (6-methylpyridin-1-oxid-3-yl)-trifluormethansulfonátu (25,0 g, 0,097 mol) byl za míchání po kapkách přidán trifluoracetanhydrid (69,0 ml, 0,487 mol). Směs byla míchána 30 minut při teplotě místnosti a pak zahřívána jednu hodinu pod zpětným

chladičem. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti a byl přidán 10% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (400 ml). Výsledná směs byla extrahována dichlormethanem a extrakty byly promyty solankou, vysušeny (MgSO_4) a zahuštěny. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (2% methanol/ dichlormethan) činil 10,0 g (4 %) bezbarvého olejovitého produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4,60 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 8,67 (d, $J=2,8$ Hz, 1H).

10 Krok 4) 2-(2-terc. Butyl-1H-tetrazol-5-yl)fenyltri-1-butylstannan

K podchlazenému (-78°C) roztoku 1-terc.butyl-5-(2-bromfenyl)-1H-tetrazolu (12,3 g, 0,043 mol), jenž byl připraven podle postupu, popsaného v kroku 3 alternativní syntézy dle příkladu 3, v tetrahydrofuranu (80 ml) byl přidán $1,6\text{ mol.l}^{-1}$ roztok lithium-(1-butanolát)u v hexanu (32,7 ml, 0,052 mol). Po jedné hodině byl přidán tri-1-butylchlorstannan (17,1 g, 0,052 mol) a směs byla míchána 3 hodiny při -78°C . Směs byla ohřívána na teplotu místnosti a míchána 18 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována etherem. Spojené extrakty byly promyty vodou, solankou, vysušeny (MgSO_4) a po zahuštění byl získán hnědý olej. Po odstranění přebytku tri-1-butylchlorstannanu a zbývajících výchozích látek destilací pod vysokým vakuem bylo získáno 9,6 g (45 %) hnědého olejovitého produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,78 (t, $J=7,3$ Hz, 9H), 0,93 (t, $J=8,3$ Hz, 6H), 1,21 (m, 6H), 1,43 (m, 6H), 7,43 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=8,9$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,0 (dd, $J=8,5$ Hz, 2,3 Hz, 1H).

25 Krok 5) 2-terc.butyl-5-[2-[2-hydroxymethyl)pyridin-5-yl]fenyl]tetrazol

Směs (6-hydroxymethylpyridin-3-yl)-trifluormethansulfonátu (5,0 g, 0,019 mol), 2-(2-terc.butyl-1H-tetrazol-5-yl)fenyltri-1-butylstannanu (9,5 g, 0,019 mol), [bis(trifenylfosfin) palladium]-chloridu (0,70 g, 0,97 mmol), jodidu měďnatého (0,37 g, 1,97 mmol) a dimethylformamidu (30 ml) byla zahřívána 18 hodin při 100°C . Byl přidán 20% roztok fluoridu draselného a směs byla míchána 30 minut při teplotě místnosti. Filtrací byla odstraněna sraženina a filtrát byl extrahován etherem. Extrakty byly promyty vodným amoniakem, nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, vodou, solankou, vysušeny (MgSO_4) a zahuštěny. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (5% ethyl-acetat/hexan) činil 0,5 g (8 %) žlutého olejovitého produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,55 (s, 9H), 4,56 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 5,40 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,90 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (d, $J=2,3$ Hz, 1H).

40 Krok 6) 2-terc. Butyl-5-[2-[(2-brommethyl)pyridin-5-yl]fenyl]tetrazol

Směs 2-terc.butyl-5-[2-[(2-hydroxymethyl)pyridin-5-yl]fenyl]tetrazolu (0,50 g, 1,62 mmol), trifenylfosfanu (0,51 g, 1,94 mmol) a tetrabrommethanu (0,64 g, 1,94 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) byla míchána 16 hodin při teplotě místnosti. Směs byla zahuštěna a výtěžek po přečištění rychlochromatografií (20% ethylacetat/hexan) činil 0,40 g (66 %) bezbarvého olejovitého produktu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,56 (s, 9H), 4,70 (s, 2H), 7,60 (m, 5H), 7,95 (dd, $J=8,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, $J=1,6$ Hz, 1H).

Krok 7) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-2-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

K suspenzi hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 41 mg, 1,03 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) byl přidán za míchání 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on (170 mg, 0,94 mmol), připravený podle postupu, popsaného v kroku 1 příkladu 5. Po 30 minutách byl přidán roztok 2-terc.butyl-5-[2-[(2-brommethyl)-pyridin-5-yl]fenyl]tetrazolu (350 mg, 0,94 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) a směs byla míchána 3 hodiny. Směs byla zahuštěna, rozmíchána v ethylacetátu a promyta vodou. Organická fáze byla vysušena (MgSO_4), zahuštěna a po přečištění rychlochromatografií (3% methanol/dichlormethan) byla získána žlutá pěna. Pěna byla zahřívána v 6 mol.l⁻¹ kyselině chlorovodíkové (2 ml) 16 hodin, ochlazená a pH bylo upraveno na 4 roztokem hydroxidu sodného (50%). Směs byla extrahována trichlormethanem a spojené extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a zahuštěny. Výtěžek po rozetření se směsí ethanol/ether činil 40 mg (10 %) bílého pevného produktu, teplota tání 208 až 209 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,35 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J=7,9 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 8,23 (d, J=1,6 Hz, 1H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1690.

Analýza pro C₂₂H₂₀N₈O:
Vypočteno: C, 64,07; H, 4,89; N, 27,17 (%);
Nalezeno: C, 63,87; H, 5,16; N, 27,22 (%).

25 Příklad 8

2,4,6-Trimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

30 Krok 1) 2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-kvan[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

K suspenzi hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,115 g, 4,80 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) byl přidán za míchání 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on (0,85 g, 4,80 mmol), připravený podle postupu, popsaného v kroku 1 příkladu 5. Po 45 minutách byl přidán roztok 2-[4-(brommethyl)fenyl]benzonitrilu (1,00 g, 3,7 mmol) v dimethylformamidu (4 ml) a směs byla míchána 18 hodin při teplotě místnosti. Byla přidána voda a směs byla extrahována dichlormethanem. Extrakty byly zahuštěny a surový produkt byl přečištěn rychlochromatografií (2% methanol/dichlormethan). Po rozetření s etherem bylo získáno 0,80 g (6 %) žlutého pevného produktu, teplota tání 133 až 137 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,37 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,76 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,88 (t, J=7,9 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,42 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 1H).

Krok 2) 2,4,6-Trimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-kvan(1,1-bifenyl)-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

50 K podchlazenému roztoku 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-kvan[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu (0,40 g, 1,10 mmol) v tetrahydrofuranu (2,0 ml) byl přidán lithium-diisopropylamin (2 mol.l⁻¹, 0,55 ml, 1,10 mmol). Po 45 minutách byl přidán jodmethan (0,16 g, 1,15 mmol), směs byla ponechána, dokud se neoteplila na teplotu místnosti a byla 18 hodin míchána. Směs byla zahuštěna a roztřepána mezi vodu a dichlormethan. Organická fáze

byla vysušena (MgSO_4) a po zahuštění byl získán oranžový olej. Výtěžek po přečištění rychlochromatografií (60% ethyl-acetat/hexan) činil 0,15 g (36 %) žlutého pevného produktu, teplota tání 153 až 156 °C.

- 5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): d 1,21 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (dd, $J=9,6, 6,0$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (dd, $J=6,9, 0,9$ Hz, 1H).

- 10 Krok 3) 2,4,6-Trimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

- 15 Směs 2,4,6-trimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-kyan[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu (0,57 g, 1,50 mol), azidu sodného (0,13 g, 1,90 mmol) a tri-1-butylchlorstannanu (0,62 g, 1,90 mmol) v xylenu (5 ml) byla zahřívána 48 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena a byla přidána kyselina chlorovodíková (1 mol. l^{-1} , 2 ml). Byl přidán trichlormethan a voda, organická fáze byla vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Po rekrystalizaci z ethyl-acetátu bylo získáno 0,25 g (39 %) bílého pevného produktu, teplota tání 161 až 163 °C.

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): d 1,19 (d, $J=6,7$ Hz), 2,37 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,02 (dd, $J=15,7, 7,0$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J=15,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,63 (m, 2H).

- 25 Příklad 9

2,4-Dimethyl-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

- 30 Krok 1) 2,4-Dimethyl-8-[[2'-kyan[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

- 35 Byl použit tentýž postup, jenž byl popsán v kroku 1 příkladu 8. K suspenzi hydridu sodného (60% disperze, v minerálním oleji) v dimethylformamidu byl přidán za míchání 2,4-dimethyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on, připravený podle: T. Sakamoto a kol., Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 2410. Po 45 minutách byl přidán roztok 2-[(4-brommethyl)fenyl]benzonitrilu v dimethylformamidu a směs byla míchána 18 hodin při teplotě místnosti. Byla přidána voda a směs byla extrahována dichlormethanem. Extrakty byly zahuštěny a surový produkt byl přečištěn rychlochromatografií (2% methanol/dichlormethan). Po rozetření s etherem byl získán produkt.

- 45 Krok 2) 2,4-Dimethyl-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on

- 50 Byl použit tentýž postup, jenž byl popsán v kroku 3 příkladu 8. Směs 2,4-dimethyl-8-[[2'-kyan[1,1-bifenyl]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-onu, azidu sodného a tri-1-butylchlorstannanu v xylenu byla zahřívána 48 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena a byla přidána kyselina chlorovodíková (1 mol. l^{-1} , 2 ml). Byl přidán trichlormethan a voda, organická fáze byla vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Produkt byl získán po rekrystalizaci z ethylacetátu.

Příklad 10

2,4,6,6-Tetramethyl-5,6,8-trihydro-8-//2'-(1H-tetrazol-5-yl)-/1,1-bifenyl/-4-yl/methyl/-7H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-on

5

Stupeň 1: 5,8-dihydro-2,4,6-trimethyl-8-/(4-bromfenyl)methyl/-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7(6H)-on

10

K roztoku 2,50 g, 7,20 mmol 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-/(4-bromfenyl)methyl/-7H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-onu ve 25 ml THF, zchlazenému na -78°C a připravenému podle stupně 1 příkladu 3, se přidá 3,70 ml, 7,40 mmol 2,0 M roztoku LDA. Po 45 minutách se přidá ještě 1,03 g, 7,20 mmol CH_3I a směs se nechá v průběhu 16 hodin zteplat na teplotu místnosti. Pak se směs odpaří a surový produkt se čistí rychlou chromatografií při použití 60% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 54 % získá 1,40 g produktu jako žlutá pevná látka s teplotou tání 108 až 110°C .

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,05 (dd, $J = 15,7, 6,2$ Hz, 1H), 5,11 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

20

Stupeň 2: 5,8-dihydro-2,4,6,6-tetramethyl-8-/(4-bromfenyl)-methyl/pyrido/2,3-d/pyrimidin-7(6H)-on

25

K roztoku 1,36 g, 3,80 mmol 5,8-dihydro-2,4,6-trimethyl-8-/(4-bromfenyl)methyl/pyrido/2,3-d/pyrimidin-7(6H)-onu v 8 ml THF, zchlazenému na -78°C , se přidá 2,00 ml, 4,00 mmol 2,0 M roztoku LDA. Po 45 minutách se přidá ještě 0,54 g, 3,80 mmol CH_3I , směs se nechá zteplat na teplotu místnosti a míchá se 64 hodin. Pak se směs odpaří a surový produkt se čistí rychlou chromatografií při použití 60% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 77 % získá 1,10 g produktu jako pevná žlutá látka s teplotou tání 134 až 136°C .

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1,11 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Analýza pro $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$:

35

vypočteno: C 57,76, H 5,39, N 11,23 %;
nalezeno: C 57,84, H 5,34, N 11,05 %.

Stupeň 3: 2,4,6,6-tetramethyl-5,6,8-trihydro-8-//2'-(1H-tetrazol-5-yl)-/1,1-bifenyl/-4-yl/methyl/-7H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-on

40

1,43 g, 3,82 mmol 5,8-dihydro-2,4,6,6-tetramethyl-8-/(4-bromfenyl)methyl/pyrido/2,3-d/pyrimidin-7(6H)-onu se zpracovává podle příkladu 3, stupně 5 a 6, čímž se ve výtěžku 19 % získá 300 mg produktu jako bílá pevná látka s teplotou tání 208 až 210°C .

45

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$:

vypočteno: C 68,34, H 5,69, N 22,32 %;
nalezeno: C 68,27, H 5,70, N 21,98 %.

50

Příklad 11

2,4-Dimethyl-5,6,8-trihydro-8-/3-fluor-/2'-(1H-tetrazol-5-yl)-/1,1-bifenyl/-4-yl/methyl/-7H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-on

Stupeň 1: 2-kyano-4'-(brommethyl)-3'-fluorbifenyl

Produkt je možno připravit způsobem podle publikace D. J. Carini a další, J. Org. Chem., 1991, 34, 2525 – 2547, v níž je popsána výroba 2-kyano-4'-methylbifenylu.

5

Stupeň 2: 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-/2'-kyano-3-fluoro-/1,1-bifenyl/-4-yl/methyl/-7H-pyrido/2,3-pyrimidin-7-on

K roztoku 484 mg, 2,73 mmol 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido-/2,3-d/pyrimidin-7-onu ve 3 ml DMF, připravenému podle stupně 1 příkladu 5 a zchlazenému na 5 °C, se přidá 120 mg, 3,0 mmol 60% disperze hydridu sodíku v minerálním oleji. Po 5 minutách se chladicí lázeň odstraní a směs se ještě 30 minut míchá. Pak se směs znovu zchladí, přidá se roztok 890 mg, 2,73 mmol 2-kyano-4'-(brommethyl)-3'-fluorbifenylu v 93 ml DMF a směs se míchá ještě 1 hodinu a 15 minut. Pak se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Čištěním rychlou chromatografií při použití 2% methanolu v methylenchloridu se ve výtěžku 57 % získá 600 mg špinavě bílé pevné látky. Po překrystalování ze směsi acetonu a etheru se produkt získá jako bílá pevná látka s teplotou tání 153 až 155 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,37 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 11,1 a 1,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 6,9 a 0,9 Hz, 1H).

Analýza pro C₂₃H₁₉FN₄O:

25 vypočteno: C 71,49, H 4,96, N 14,50 %;
nalezeno: C 71,36, H 5,09, N 14,00 %.

30 Stupeň 3: 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-/3-fluoro-/2'-(1H-tetrazol-5-yl)-/1,1-bifenyl/-4-yl/methyl/-7H-pyrido-/2,3-d/pyrimidin-7-on

Směs 550 mg, 1,42 mmol 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-/2'-kyano-3-fluor-/1,1-bifenyl/-4-yl/methyl/-7H-pyrido-/2,3-d/pyrimidin-7-onu, 602 mg, 1,85 mmol nBu₃SnCl, 120 mg 1,85 mmol NaN₃ a 5 ml xylenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 48 hodin, pak se směs zchladí a zředí etherem. Přidá se 1N roztok HCl a směs se ještě 10 minut míchá. Pak se organická vrstva oddělí, vodná fáze se upraví na pH 4 přidáním 2,5 N roztoku NaOH. Vzniklá sraženina se odfiltruje a rozetře se s etherem. Po krystalizaci z filtrátu se ve výtěžku 16 % získá 98 mg produktu s teplotou tání 223 až 225 °C.

40 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,37 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (dd, J = 7,9 a 1,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,67 (m, 2H).

Analýza pro C₂₃H₂₀FN₄O:

45 vypočteno: C 64,33, H 4,69, N 22,83 %;
nalezeno: C 64,47, H 4,88, N 22,37 %.

Příklad 12

50 Draselná sůl kyseliny 4'-(2,4-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido-/2,3-d/pyrimidin-8-ylmethyl)bifenyl-2-karboxylové

Stupeň 1: Methyl-4'-(2,4-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-8-ylmethyl)bifenyl-2-karboxylát

K roztoku 500 mg, 7,82 mmol 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-7H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-onu v 5 ml DMF, připraveného podle stupně 1 příkladu 5, se přidá 124 mg, 3,10 mmol 60% disperze hydridu sodíku v minerálním oleji při teplotě místnosti. Po 30 minutách se přidá ještě 1,08 g, 2,82 mmol methyl-4'-(brommethyl)-bifenyl-2-karboxylátu, připraveného podle publikace D. J. Carini a další, J. Org. Chem., 1991, 34, 2525 – 2547. Směs se míchá 2 a půl dne a pak se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a organická fáze se vysuší a odpaří. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při použití 1% methanolu v methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 71 % získá 800 mg produktu ve formě hnědé pěny.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,42 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6 a 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 7,6 a 1,0 Hz, 1H).

Stupeň 2: Kyselina 4'-(2,4-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-8-ylmethyl)bifenyl-2-karboxylová

Roztok 800 mg, 1,99 mmol methyl-4'-(2,4-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-8-ylmethyl)bifenyl-2-karboxylátu a 797 mg, 3,98 mmol jodtrimethylsilanu se zahřívá 22 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se přidá ještě 797 mg, 3,98 mmol jodtrimethylsilanu a směs se zahřívá ještě 20 hodin. Pak se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát a vrstvy se oddělí. Organická fáze se extrahuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodné vrstvy se spojí, přidá se Na₂S₂O₃, směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se odloží a směs se okyslí na pH 4 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pak se směs extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá 400 mg špinavě bílého surového pevného produktu. Po překrystalování z ethanolu se ve výtěžku 40,1 % získá 316 mg produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 215 až 216 °C.

Analýza pro C₂₃H₂₁N₃O₃:

vypočteno: C 71,30, H 4,56, N 10,85 %;

nalezeno: C 71,06, H 5,44, N 10,60 %.

Stupeň 3: Draselná sůl kyseliny 4'-(2,4-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-8-ylmethyl)-bifenyl-2-karboxylové

Kyselina 4'-(2,4-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido-/2,3-d/pyrimidin-8-ylmethyl) bifenyl-2-karboxylová se převede na draselnou sůl následujícím způsobem: směs 300 mg, 0,774 mmol kyseliny a 736 mikrolitrů 1N roztoku KOH se 10 minut míchá. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se ve výtěžku 99 % získá 310 mg draselné soli ve formě špinavě bílé pevné látky s teplotou tání vyšší než 300 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,36 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 6,6 a 1,7 Hz, 2H).

IR-spektrum v KBr, cm⁻¹: 1680.

Analýza pro C₂₃H₂₀KN₃O₃ · 0,6H₂O:

vypočteno: C 63,31, H 4,90, N 9,63 %;

nalezeno: C 63,07, H 4,87, N 9,72 %.

Příklad 13

4-Ethyl-2-methyl-8-/2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl-methyl/-5,8-dihydro-6H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-on

Výsledný produkt je možno získat způsobem podle příkladu 3 při použití diethylpropionylglutarátu místo diethylacetylglutarátu ve stupni 1. Produkt se získá jako bílá pevná látka s teplotou tání 187 až 189 °C.

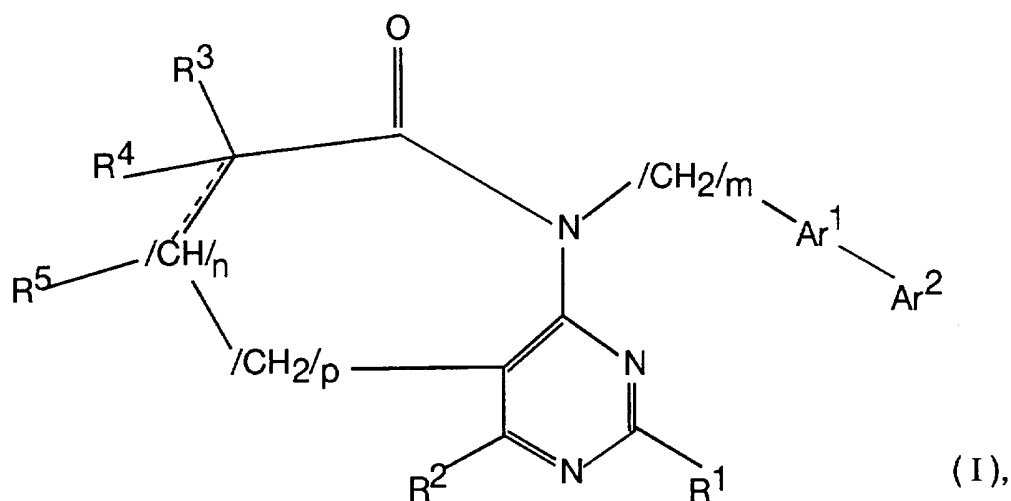
Příklad 14

2-Ethyl-4-methyl-8-/2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-ylmethyl/-5,8-dihydro-6H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-on

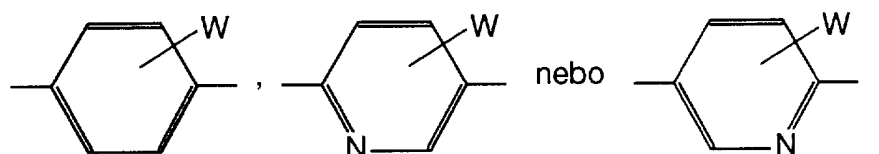
Výsledný produkt je možno získat způsobem podle příkladu 3 tak, že se ve stupni 1 užije propionamidinhydrochlorid místo acetamidinhydrochloridu. Produkt se získá jako bílá pevná látka s teplotou tání 231 až 232 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

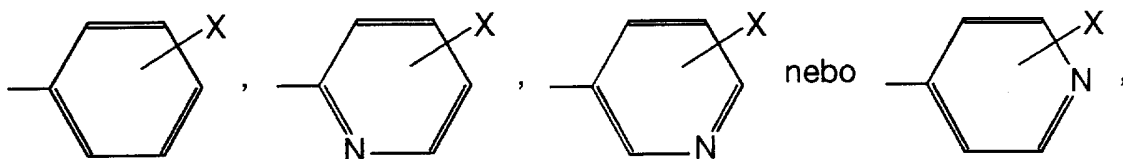
1. Substituované pyrimidiny obecného vzorce I



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou buď H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o jednom až šesti atomech uhlíku; R^5 je H nebo, když n se rovná 1, R^5 dohromady s R^3 představují dvojnou vazbu; n je 0 nebo 1; p je 0 až 2; m je 0 až 3; Ar^1 je

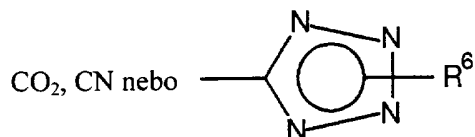


kde W je H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku, halogen, hydroxy nebo nižší alkoxy skupina o jednom až šesti atomech uhlíku; Ar^2 je



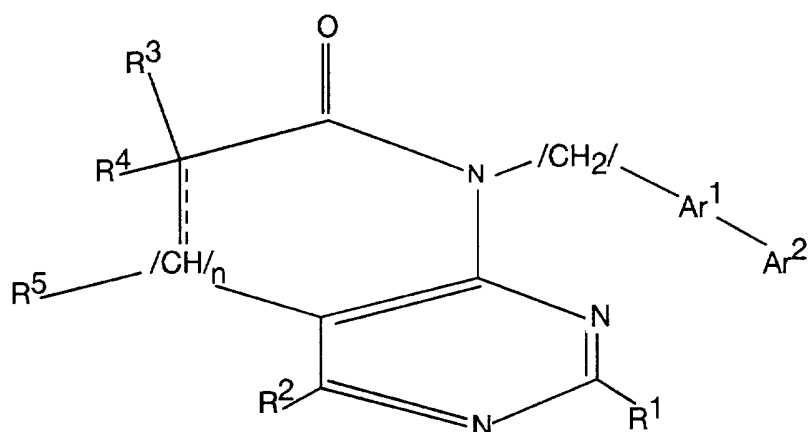
5

kde X je



10 kde R^6 je H, terc.butyl, tri-*n*-butylstannyl nebo trifenylmethyl; farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin; jejich N-oxidy.

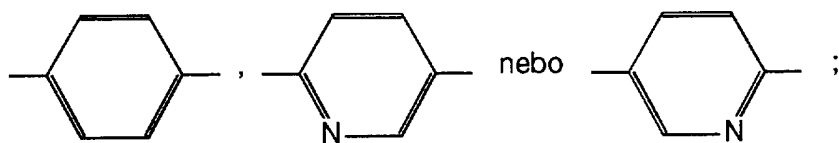
2. Substituované pyrimidiny podle nároku 1, obecného vzorce II



II

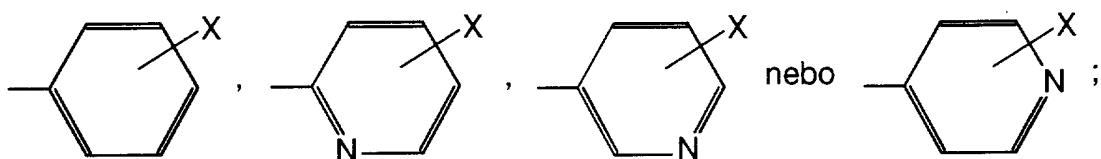
15

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou buď H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o jednom až šesti atomech uhlíku; R^5 je H nebo, když n rovná se 1, R^5 dohromady s R^3 zahrnují dvojnou vazbu; n je 0 až 1; Ar^1 je



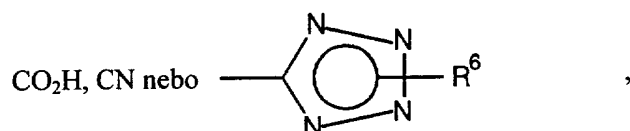
20

Ar^2 představuje



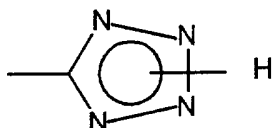
25

kde X je

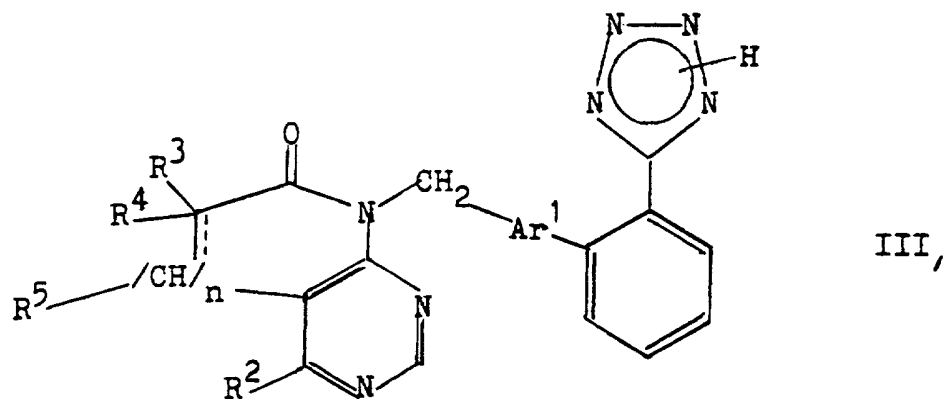


kde R⁶ je H, terc.butyl, tri-n-butylstannyl nebo trifenylmethyl; nebo jejich farmaceutické sloučeniny.

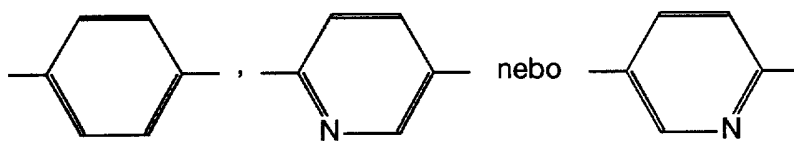
3. Substituované pyrimidiny podle nároku 1 nebo 2, v nichž X představuje CO₂H, CN nebo



4. Substituované pyrimidiny podle nároku 3 obecného vzorce III



kde R¹, R², R³ a R⁴ jsou buď H, methyl, trifluormethyl; R⁵ je H nebo, když n je 1, R⁵ dohromady s R³ zahrnují dvojnou vazbu; n je 0 nebo 1; Ar¹ je



nebo farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin.

5. Substituovaný pyrimidin podle nároku 4, 2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-//2'-(1H-tetrazol-5-yl)/1,1-bifenyl-4-yl-methyl-7H-pyrido/2,3-d/pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

6. Substituované pyrimidiny podle nároku 4, ze skupiny 2,4-dimethyl-5-7-dihydro-7-//2'-(1H-tetrazol-5-yl)-/1,1-bifenyl-4-yl-methyl-6H-pyrrolo/2,3-d/pyrimidin-6-on nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli,

nebo

5,7-dihydro-2-methyl-7-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl methyl]-4-(trifluormethyl)-6H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl,

5 nebo

2-methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl,

10 nebo

2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl,

15 nebo

2-methyl-4-trifluormethyl-5,6,8-trihydro-8-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-3-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl,

20 nebo

2,4-dimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-2-pyridinyl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl,

25 nebo

2,4,6-trimethyl-5,6,8-trihydro-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl

30 nebo

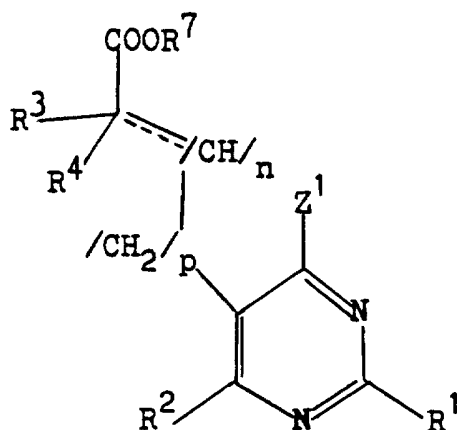
2,4-dimethyl-8-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1-bifeny]-4-yl]methyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

35

7. Způsob výroby substituovaných pyrimidinů obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

a) pyrimidin obecného vzorce

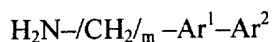
40



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n a p mají význam, definovaný v nároku 1, Z^1 je odstupující skupina a R^7 je nižší alkylová skupina,

kondenzuje s aminem obecného vzorce

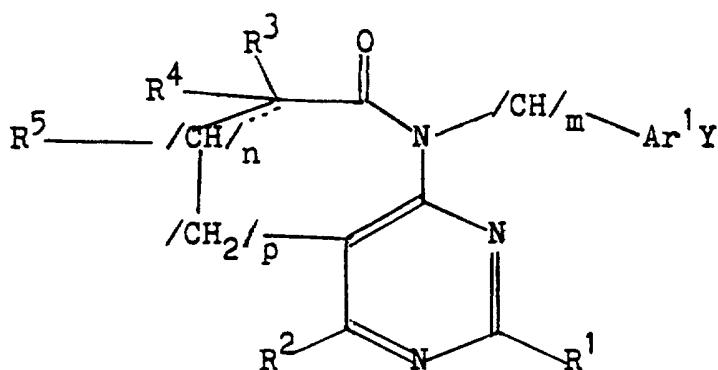
5



kde m , Ar^1 a Ar^2 mají význam, definovaný v nároku 1,

10 nebo

b/ bicycklická sloučenina obecného vzorce



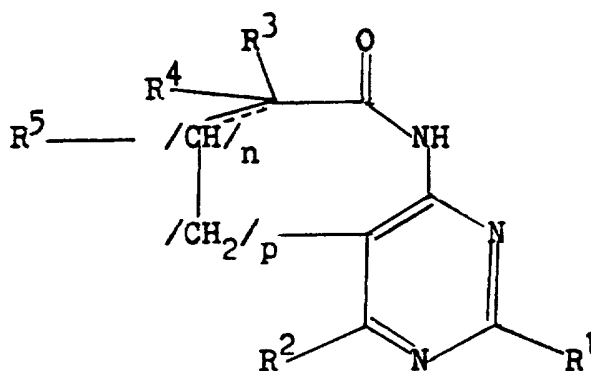
15

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n , m , p a Ar^1 mají význam, definovaný v nároku 1,

reaguje s arylboritou kyselinou nebo arylstannanem v přítomnosti palladiového katalyzátoru,

20 nebo se

c/ bicycklická sloučenina obecného vzorce

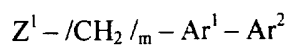


25

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n a p mají význam, definovaný v nároku 1,

kondenzuje s biarylovou sloučeninou obecného vzorce

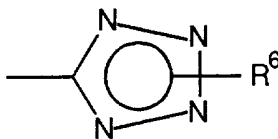
30



kde m , Ar^1 a Ar^2 mají dříve uvedený význam a Z^1 je odstupující skupina,

nebo

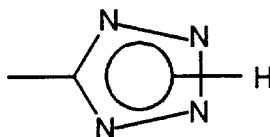
d/ se odstraní ochranná skupina ze sloučeniny obecného vzorce I, kde X je



kde R^6 je terc.butyl, tri-*n*-butylstannyl nebo trifenylmethyl, za vzniku sloučeniny, v níž R^6 je vodík,

nebo

e/ sloučenina obecného vzorce I, v níž X je $-CN$, reaguje s azidovým činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde X je



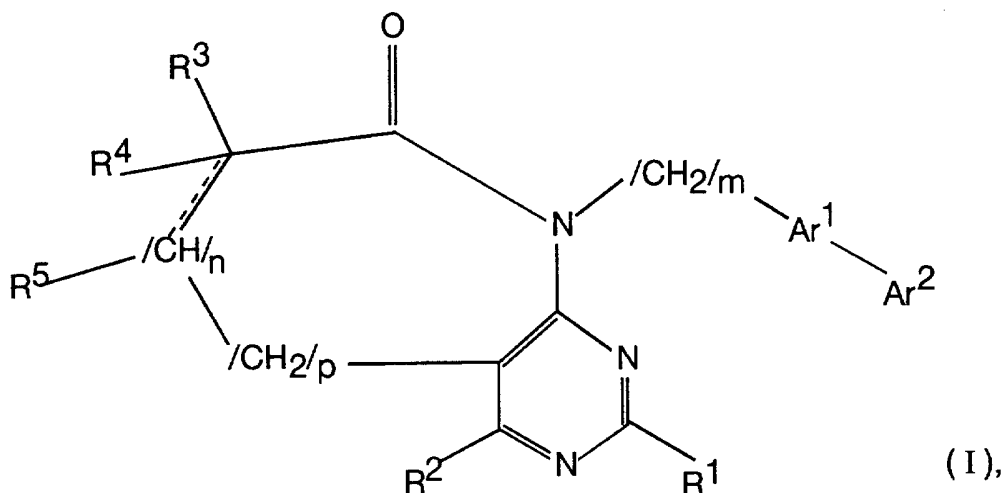
nebo se

f/ vytvoří sůl sloučeniny obecného vzorce I s anorganickou či organickou kyselinou nebo zásadou,

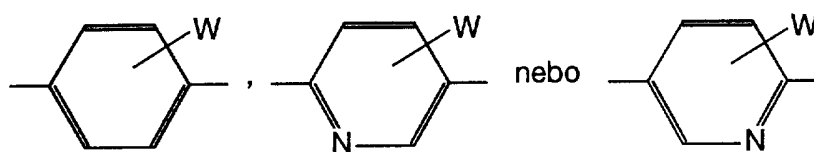
nebo

g/ sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl se převede na N-oxid pomocí peroxidačního činidla.

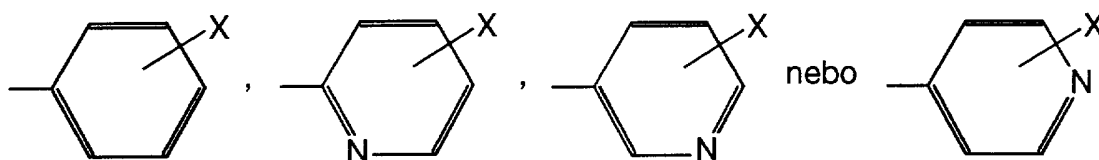
8. Způsob výroby substituovaných pyrimidinů obecného vzorce I podle nároku 1,



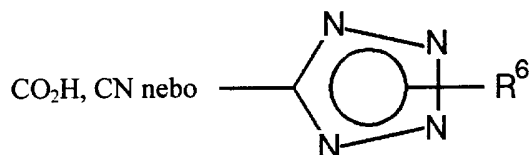
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou buď H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o jednom až šesti atomech uhlíku; R^5 je H nebo, když n je 1, R^5 dohromady s R^3 zahrnují dvojnou vazbu, n je 0 až 1, p je 0 až 2, m je 0 až 3; Ar^1 je



5 kde W je H, nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku, halogen, hydroxy, nebo nižší alkoxy o jednom až šesti atomech uhlíku; Ar² je



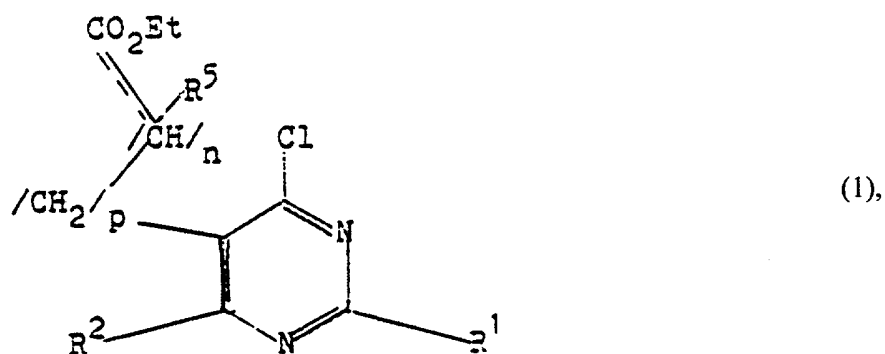
10 kde X je



15 kde R⁶ je H nebo terc.butyl; a jejich farmaceuticky přijatelných solí,

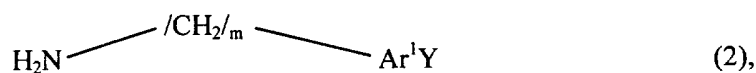
20 **v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e**

a/ sloučenina obecného vzorce 1

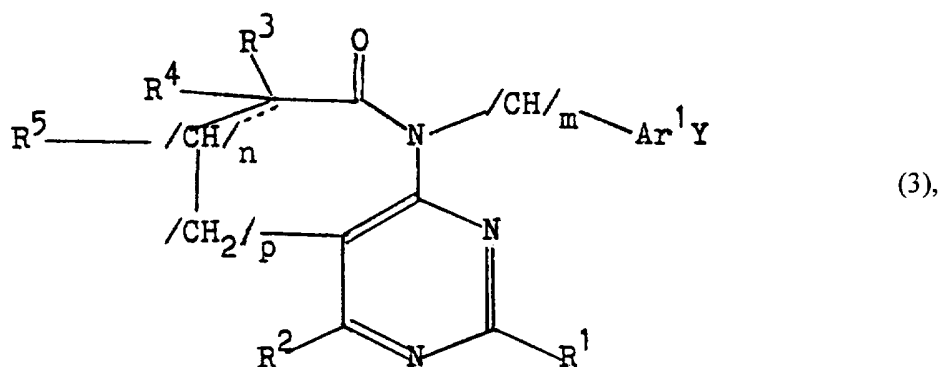


35 kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n a p mají výše uvedený význam,

reaguje s aminem obecného vzorce 2



kde m a Ar¹ mají výše uvedený význam a Y je para-brom nebo para-jod, za vzniku sloučeniny obecného vzorce 3

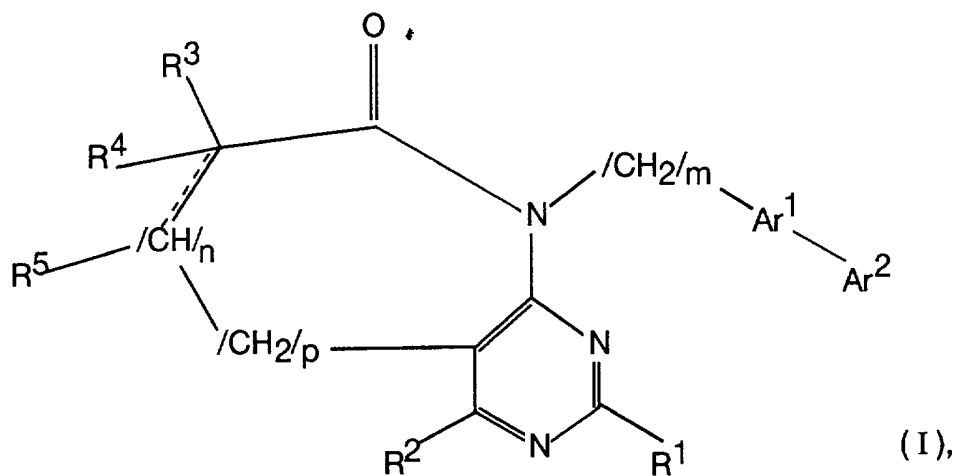


kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, m, p, Ar^1$ a Y mají dříve uvedený význam;

a sloučenina obecného vzorce 3 se sloučí s arylboritou kyselinou obecného vzorce 4



kde Ar^2 má dříve uvedený význam, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, a je-li R^6 terc.butylová skupina, odstraní se chránicí skupina kyselou hydrolyzou a vznikne sloučenina obecného vzorce 1

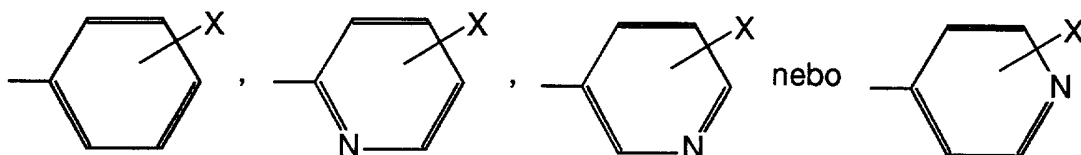


kde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, m, p, Ar^1$ a Ar^2 mají dříve uvedený význam.

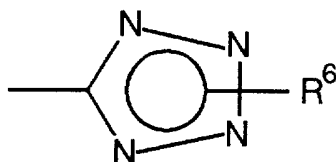
9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se použije sloučenina obecného vzorce 4



kde Ar^2 je



kde X je



kde R^6 je terc.butyl;

připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce 5



kde Ar_2 má dříve uvedený význam,

s Mg a trialkylborátem, $\text{B/OR}^7/3$, kde R^7 je nižší alkyl o jednom až šesti atomech uhlíku, v aprotickém rozpouštědle a po působení kyseliny či zásady vzniká arylboritá kyselina obecného vzorce 4



kde Ar^2 má dříve uvedený význam.

10. Farmaceutický prostředek pro léčení zvýšeného krevního tlaku nebo městnavého srdečního selhání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou složku obsahuje substituovaný pyrimidin podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6 a farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Substituované pyrimidiny podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6 pro použití k léčebným účelům.

12. Substituované pyrimidiny podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6 pro použití při léčení vysokého krevního tlaku nebo městnavého srdečního selhání.

13. Substituované pyrimidiny podle kteréhokoliv z nároků 3 až 6 pro použití prevence nebo léčení opakované stenózy po angioplastice u savce.

Konec dokumentu