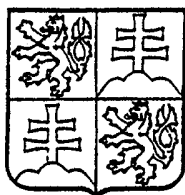


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00099-92

(13) A3

(22) 14.01.92

(32) 17.01.91, 02.04.91, 14.10.91

(31) 91/01026, 91/06876, 91/21726

(33) GB, GB, GB

(40) 12.08.92

5(51) C 07 D 401/10,  
03/10  
//(C 07 D 401/10,  
257 : 04,  
215 : 22)  
(C 07 D 401/10,  
257 : 04,  
213 : 68)  
(C 07 D 403/10,  
257 : 04,  
233 : 66)

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

(72) Thomas Andrew Peter, Macclesfield, GB  
Lee Stanley Arnold, Macclesfield, GB  
Martin David Michael Glanville, Macclesfield, GB  
Powell Lyn, Macclesfield, GB

(54) Způsob přípravy chinolinových, pyridinových a imidazolových derivátů

(57) Způsob přípravy chinolinových, pyridinových a imidazolových derivátů obecného vzorce IV, ve kterém Q, Y<sup>1</sup> a Y<sup>2</sup> mají různé definované významy, a jejich netoxické soli, které jsou inhibitory angiotensinu II. Způsob zahrnuje odstranění elektronově deficitní fenylové skupiny nebo pyridylové skupiny nebo pyrimidylové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce VI. Některé z meziproductů jsou novými sloučeninami.

PRIL.	PRACOVNÍ OBJEVY	ÚŘAD PRO VYHLEDÁVÁNÍ OBJEVY	14. 1. 92	002102	99-92
-------	--------------------	-----------------------------------	-----------	--------	-------

Způsob přípravy chinolinových, pyridinových a imidazolových derivátů

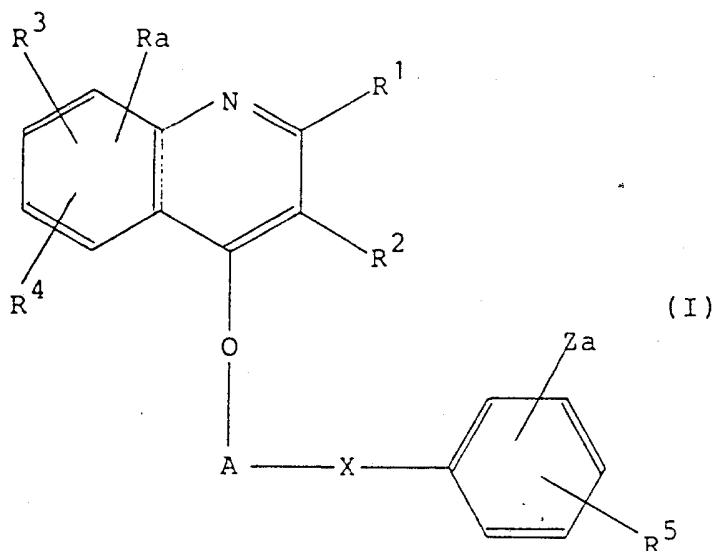
#### Oblast techniky

Vynález se týká nových chemických způsobů přípravy některých chinolinových, pyridinových a imidazolových derivátů, které mají farmakologicky využitelné vlastnosti v tom smyslu, že antagonizují alespoň částečně jeden nebo více účinků látek, známých jako angiotensiny, zejména látky známé jako angiotensin II (dále bude tato látka označována pouze jako "AII"). Vynález se také týká různých chinolinových, pyridinových a imidazolových derivátů, které jsou cennými chemickými meziprodukty, například pro použití při výše uvedeném způsobu.

#### Dosavadní stav techniky

Angiotensiny jsou klíčovými mediátory renin-angiotensinaldosteronového systému, který je zahrnut v kontrole homeostasy a rovnováhy tekutina/elektrolyt u mnoha teplokrevných živočichů, včetně člověka. Angiotensin známý jako AII je produkován z angiotensinu I působením enzymu konvertujícího angiotensin (ACE - angiotensin converting enzyme), přičemž angiotensin I je zase produkován z angiotensinogenu proteinu krevní plasmy působením enzymu reninu. AII je potentní spasmogen, zejména ve vaskulární oblasti, přičemž je o něm známo, že zvyšuje vaskulární resistenci a krevní tlak. Kromě toho je známo, že angiotensiny stimulují uvolňování aldosteronu a rezultují v cévním překrvení a hypertensi mechanismem sodíkové a tekutinové retence. Inhibitory AII jsou použitelné pro omezení nebo prevenci účinků, vyvolaných působením AII. I když je již znám určitý počet inhibitorů AII, existuje stále poptávka po alternativních inhibitech tohoto typu a rovněž po účinných syntetických postupech přípravy jak již známých, tak i nových inhibitorů AII. Vynález poskytuje takový nový způsob přípravy uvedených angiotensinových inhibitorů.

V související evropské patentové přihlášce, publikované pod číslem 412848, je popsána řada chinolinových derivátů (majících AII-antagonistické vlastnosti) obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž posledně uvedená skupina obsahuje jeden nebo více fluorových substituentů nebo nese cykloalkylový substituent se 3 až 8 uhlíkovými atomy, hydroxylový substituent, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylový substituent,

$R^2$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu, nitro-skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

$R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fluoralkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, dialkylaminoalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž poslední uvedená skupina nese amino-substituent, hydroxy-substituent nebo alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo  $R^3$  a  $R^4$  dohromady tvoří alkylendioxy-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy připojenou k přilehlým atomům uhlíku benzenového zbytku obecného vzorce I,

$R^5$  jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu nebo nitro-skupinu,

A znamená methylenovou skupinu

X znamená fenylenovou skupinu, která případně nese substituent zvolený z množiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu a nitro-skupinu, nebo X znamená přímou vazbu mezi přilehlou fenylenovou skupinou a přilehlým zbytkem A,

Za znamená 1H-tetrazol-5-ylou skupinu,  $-\text{CO.NH.}(1\text{H-tetrazol-5-yl})$ ovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce  $-\text{CO.OR}^6$  nebo  $-\text{CO.NH.SO}_2.\text{R}^7$ , ve kterém  $\text{R}^6$  znamená atom vodíku nebo netoxický, biologicky degradovatelný zbytek fyziologicky přijatelného alkoholu nebo fenolu a  $\text{R}^7$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

příčemž libovolný z uvedených fenylových zbytků může být nesubstituován nebo může nést jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené z množiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, kyano-skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo jejich netoxické soli, s výjimkou methyl-2-/(3-methoxykarbonylchinolin-4-yloxy)methyl/benzoátu.

Specifickým významem pro obecný substituent X, který je obzvláště významný, je například p-fenylenová skupina.

Výhodným významem pro obecný substituent  $\text{R}^5$  je například atom vodíku a výhodným významem pro obecný substituent  $\text{R}^1$  je například methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina.

Obzvláště výhodným významem pro obecný substituent Za je například 1H-tetrazol-5-yllová skupina, zejména v případě, kdy je připojena v poloze ortho vzhledem k obecnému substituentu X.

Obzvláště výhodnými sloučeninami sloučeninami uvedenými v uvedené související přihlášce jsou

2-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin,

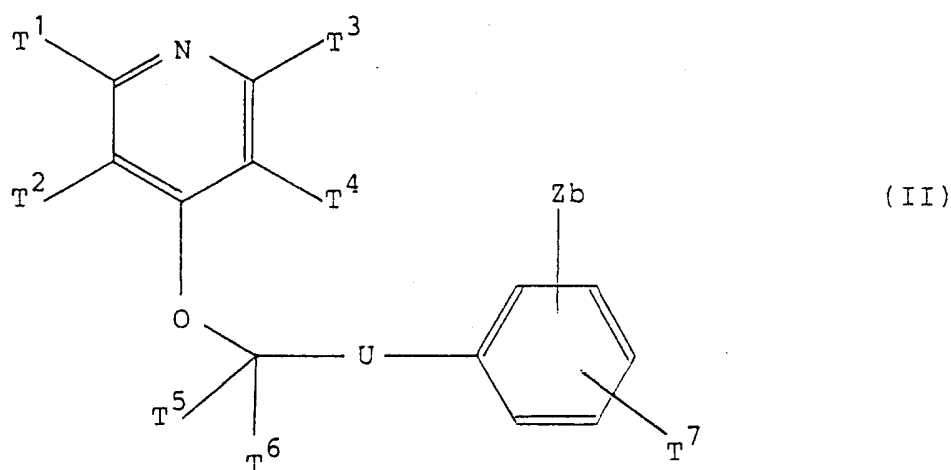
2-ethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin,

2-ethyl-7-hydroxymethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin,

2-ethyl-6-(2-fluorethoxy)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin,

2-ethyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl) bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin a  
2-ethyl-6-isopropoxy-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methoxy/chinolin,  
jakož i jejich netoxické soli.

Rovněž je známa, jak je to například popsáno v separátní související patentové přihlášce, zveřejněné pod číslem 453210, řada pyridinových derivátů (majících rovněž AII-antagonistické vlastnosti) obecného vzorce II



ve kterém

T<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž posledně uvedená skupina obsahuje jeden nebo více fluorových substituentů nebo nese cykloalkylový substituent se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylový substituent,

T<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů

a alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkenylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, nitro-skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylalkoxylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

T<sup>3</sup>

znamená atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy nebo má některý z významů definovaných pro T<sup>1</sup>,

T<sup>4</sup>

je zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, případně nesoucí aminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylkarbonylaminovou skupinu, hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, dále karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkenylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, nitro-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, formylovou skupinu, atom halogenu, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, 3-alkylureido-skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo T<sup>4</sup> znamená skupinu obecného vzorce  $-A^1.A^2.E$ , ve které A<sup>1</sup> znamená karbonyloxy-skupinu, A<sup>2</sup> znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a E je zvolen z množiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylloxy-skupinu, fenylalkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, pyridylalkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, 4-

morfolinoalkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylaminovou skupinu, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu a di-alkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylsulfonylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylsulfonylaminovou skupinu, sulfamoylaminovou skupinu ( $-\text{NH}.\text{SO}_2.\text{NH}_2$ ), karboxamidomethylaminovou skupinu ( $-\text{NH}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{NH}_2$ ), alkanoyloxy-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylkarbonyloxy-skupinu, aminokarbonyloxy-skupinu ( $-\text{O}.\text{CO}.\text{NH}_2$ ), alkylaminokarbonyloxy-skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karbamoylovou skupinu, N-alkylkarbamoylovou skupinu a di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, 4-morfolinovou skupinu, 1-imidazolylovou skupinu a sukcinimido-skupinu, nebo E znamená skupinu obecného vzorce  $-\text{A}^3.\text{E}^1$ , ve kterém  $\text{A}^3$  znamená oxy-skupinu, oxykarbonylovou skupinu nebo iminovou skupinu a  $\text{E}^1$  znamená 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku a připojený k  $\text{A}_3$  kruhovým uhlíkovým atomem, nebo  $\text{A}^3$  znamená oxykarbonylovou skupinu a  $\text{E}^1$  znamená 4-morfolinovou skupinu nebo 5- nebo 6-členný nasycený heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku, případně nesoucí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a připojený k  $\text{A}^3$  kruhovým dusíkovým atomem, přičemž zbývajícími kruhovými atomy v  $\text{E}^1$  jsou atomy uhlíku, nebo  $\text{T}^3$  a  $\text{T}^4$  dohromady tvoří alkylenovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž v této skupině může být jedna z methylenových skupin případně nahrazena karbonylovou skupinou, nebo alkenylenovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

$\text{T}^5$  znamená atom vodíku,

$\text{T}^6$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

- T<sup>7</sup> je zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu a nitro-skupinu,
- U znamená fenylenovou skupinu případně nesoucí substituent zvolený z množiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu a nitro-skupinu, nebo U znamená přímou vazbu mezi přilehlou fenylou skupinou a přilehlým atomem uhlíku nesoucím obecné substituenty T<sup>5</sup> a T<sup>6</sup>,
- Zb znamená 1H-tetrazol-5-ylou skupinu, -CO.NH(1H-tetrazol-5-yl)ovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce -CO.OT<sup>8</sup> nebo -CO.NH.SO<sub>2</sub>.T<sup>9</sup>, kde T<sup>8</sup> znamená atom vodíku nebo netoxický biologicky degradovatelný zbytek fyziologicky přijatelného alkoholu nebo fenolu a T<sup>9</sup> znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylou skupinu,

příčemž libovolný z uvedených fenylou zbytků může být nesubstituován nebo může nést jeden nebo dva substituenty nezávisle zvolené z množiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, přičemž každá z posledně uvedených dvou skupin obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, atom halogenu, kyano-skupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo jejich netoxické soli.

Specifickým významem pro obecný substituent U, který je obzvláště významný, je například p-fenylenová skupina.

Výhodnými významy pro obecné substituenty T<sup>1</sup> nebo T<sup>3</sup>, jsou například methylová skupina nebo ethylová skupina.

Výhodným významem pro obecný substituent T<sup>2</sup>, je například atom vodíku, nesubstituovaná fenylou skupina nebo fenylou skupina nesoucí jeden nebo dva substituenty, nezávisle zvolené z množiny zahrnující methylovou skupinu, ethylovou

skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyano-skupinu a trifluormethylovou skupinu.

Výhodným významem pro obecný substituent  $T^4$  je například atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina nebo alkenyloxykarbonylová skupina.

Výhodným významem pro obecný substituent  $T^6$  je například atom vodíku.

Výhodným významem pro  $T^3$  a  $T^4$  v případě, kdy jsou spojeny a dohromady tvoří alkylenovou skupinu, je například trimethylenová nebo tetramethylenová skupina.

Výhodným významem pro obecný substituent Zb je například 1H-tetrazol-5-ylová skupina, přičemž obzvláště výhodné je, je-li tato skupina připojena v poloze ortho vzhledem ke skupině.

Obzvláště výhodnou kombinací významů je například, když  $T^1$  a  $T^3$  znamenají oba alkylovou skupinu nebo když  $T^1$  znamená alkylovou skupinu a  $T^3$  společně s  $T^4$  tvoří alkylenovou skupinu.

Obzvláště zajímavými sloučeninami uvedenými v uvedené související patentové přihlášce jsou:

methyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methoxy/pyridin-3-karboxylát,

2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin,

6,7-dihydro-2-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/5-H-cyklopenta/b/pyridin,

methyl-2-ethyl-6-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/pyridin-3-karboxylát,

methyl-6-ethyl-2-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/pyridin-3-karboxylát,

methyl-2,6-diethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/pyridin-3-karboxylát,

6,7-dihydro-2-ethyl-4-/2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methoxy-5H-cyklopenta/b/pyridin,

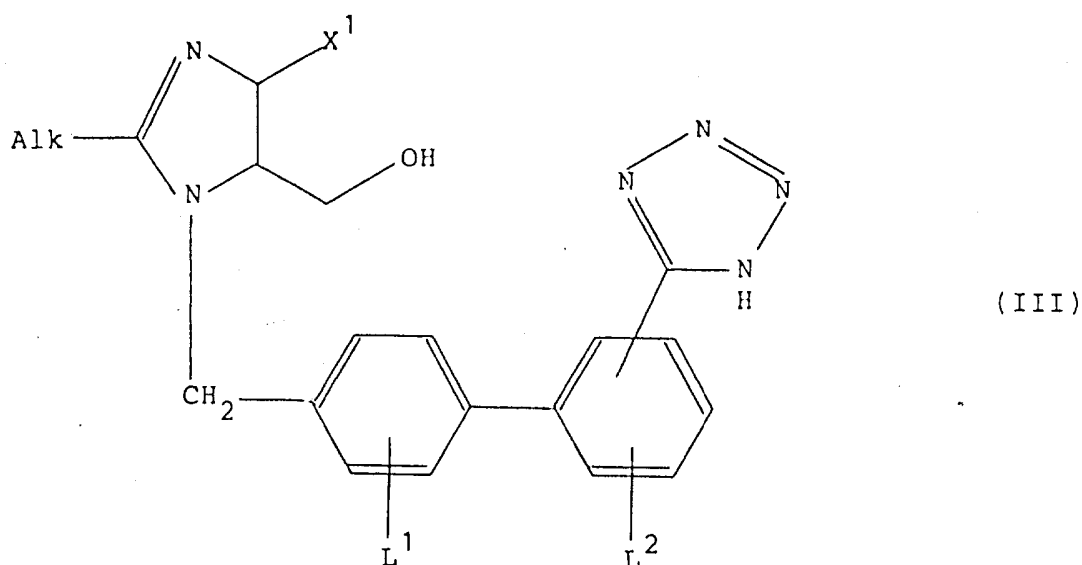
2,6-dimethyl-3-fenyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methoxy/pyridin a

allyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/pyridin-3-karboxylát,

a jejich netoxické soli.

Ve výše uvedených zveřejněných evropských patentových přihláškách sloučeniny obecných vzorců I a II zahrnují také racemické a opticky aktivní formy, které mají využitelné popsané farmakologické vlastnosti, přičemž uvedené sloučeniny mají jedno nebo více chirálních center. Kromě toho generické pojmy, jako například "alkylová skupina" zahrnují jak přímou, tak i rozvětvenou alkylovou skupinu, pokud to samozřejmě počet uhlíkových atomů v řetězci umožňuje. Avšak, je-li učiněna zmínka o konkrétní alkylové skupině, jako například o propylové skupině, potom se tato zmínka vztahuje pouze na přímou variantu propylové skupiny, zatímco rozvětvená varianta této skupiny je označena přímo jako isopropylová skupina. Stejná konvence platí i pro ostatní generické skupiny.

V evropské patentové přihlášce, zveřejněné pod číslem 253310, jsou popsány imidazolové deriváty obecného vzorce III



ve kterém

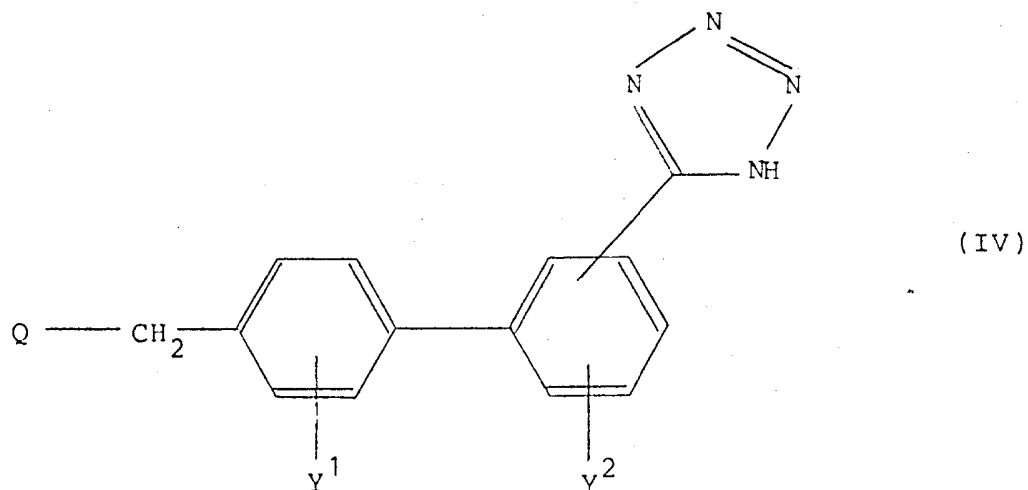
Alk znamená alkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy,  
 $X^1$  je zvolen z množiny zahrnující atom vodíku, atom fluo-  
ru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nitro-skupinu,  
trifluormethylovou skupinu a kyano-skupinu a  
 $L^1$  a  $L^2$  jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom  
fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nitro-  
skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a  
alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

Tyto sloučeniny jsou v uvedené patentové přihlášce popsány  
jako látky, které mají AII-antagonistické vlastnosti.

### Podstata vynálezu

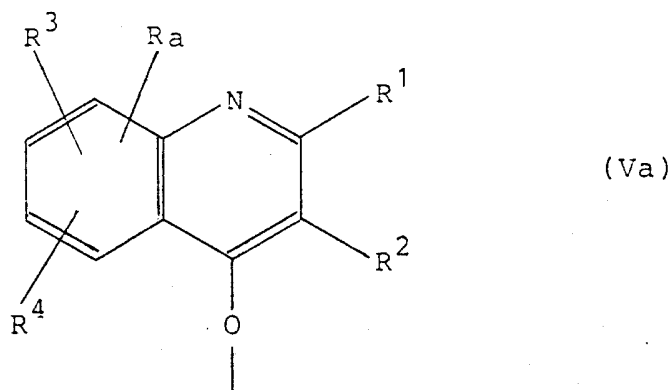
Nyní byl nově nalezen jednoduchý alternativní způsob  
přípravy některých chinolinových derivátů obecného vzorce I  
nebo pyridinových derivátů obecného vzorce II, ve kterém X  
a U jsou případně substituovány p-fenylenovou skupinou a Za  
a Zb znamenají tetrazolylovou skupinu, nebo imidazolových  
derivátů obecného vzorce III, přičemž v uvedených obecných  
vzorcích mají zbývající obecné substituenty některé z výše  
uvedených významů.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecné-  
ho vzorce IV



ve kterém Q je zvolen z množiny zahrnující

1) 4-chinolyloxy-zbytek obecného vzorce Va



ve kterém

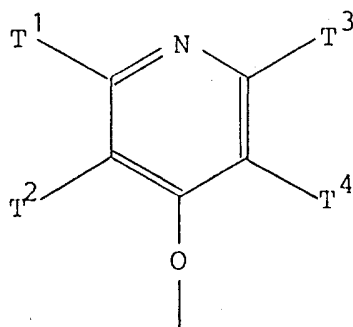
R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž posledně uvedená skupina obsahuje jeden nebo více fluorových substituentů nebo nese cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

$R^2$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano skupinu, nitro-skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

$R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fluoralkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, dialkylaminoalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, karbamoylovou, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)-karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které má alkoxylová skupina 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž posledně uvedená skupina nese aminový substituent, hydroxylový substituent nebo alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo  $R^3$  a  $R^4$  dohromady tvoří alkylendioxy-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy připojenou k přilehlým atomům uhlíku benzenového zbytku vzorce I a

$R_a$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu nebo nitro-skupinu,

2) 4-pyridyloxy-zbytek obecného vzorce Vb



(Vb)

ve kterém

T<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž poslední uvedená skupina obsahuje jeden nebo více fluorových substituentů nebo nese cykloalkylový substituent se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylový substituent,

T<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkenylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, nitro-skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

T<sup>3</sup> je zvolen z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, aminovou, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy a libovolný z významů definovaných pro T<sup>1</sup>,

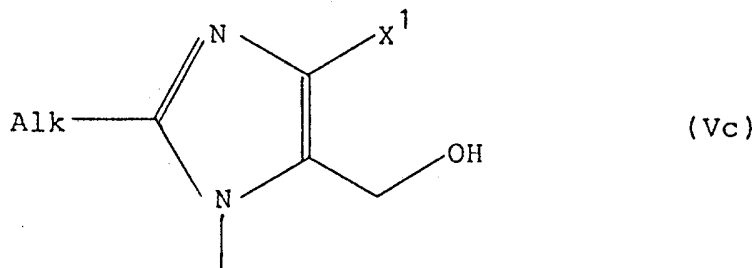
T<sup>4</sup>

znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, která případně nese aminový substituent, alkanoylaminový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylkarbonylaminový substituent, hydroxylový substituent nebo alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, nitro-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, formylovou skupinu, atom halogenu, aminovou skupinu, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, 3-alkylureido-skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo T<sup>4</sup> znamená skupinu obecného vzorce  $-A^1.A^2.E$ , ve kterém A<sup>1</sup> znamená karbonyloxy-skupinu, A<sup>2</sup> znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a E je zvoleno z množiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylloxy-skupinu, fenylalkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, pyridylalkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, 4-morfolino-alkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylaminovou skupinu, aminovou skupinu, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylsulfonylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylsulfonylaminovou skupinu, sulfamoylaminovou skupinu ( $-\text{NH}.\text{SO}_2.\text{NH}_2$ ), karboxamidomethylaminovou skupinu ( $-\text{NH}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{NH}_2$ ), alkanoyloxy-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylkarbonyloxy-skupinu, aminokarbonyloxy-skupinu ( $-\text{O}.\text{CO}.\text{NH}_2$ ), alkylaminokarbonyloxy-skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karbamoylovou, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)-karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, 4-morfolino-skupinu, 1-imidazolylovou skupinu a sukcinimido-skupinu, nebo E znamená skupinu obecného vzorce  $-A^3.E^1$ , ve které  $A^3$  znamená oxy-skupinu, oxykarbonylovou skupinu nebo imino-skupinu a  $E^1$  znamená 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 dusíkové atomy a připojený k  $A^3$  kruhovým uhlíkovým atomem, nebo  $A^3$  znamená oxykarbonylovou skupinu a  $E^1$  znamená 4-morfolino-skupinu nebo 5- nebo 6-členný nasycený heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 dusíkové atomy, případně nesoucí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a připojený k  $A^3$  kruhovým dusíkovým atomem, přičemž v  $E^1$  je zbytek atomů kruhu tvořen uhlíkovými atomy, nebo  $T^3$  a  $T^4$  dohromady tvoří alkylenovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž jedna z methylenových skupin uvedené skupiny může být případně nahražena karbonylovou skupinou, nebo alkylenovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

a

3) 1-imidazolylový zbytek obecného vzorce Vc

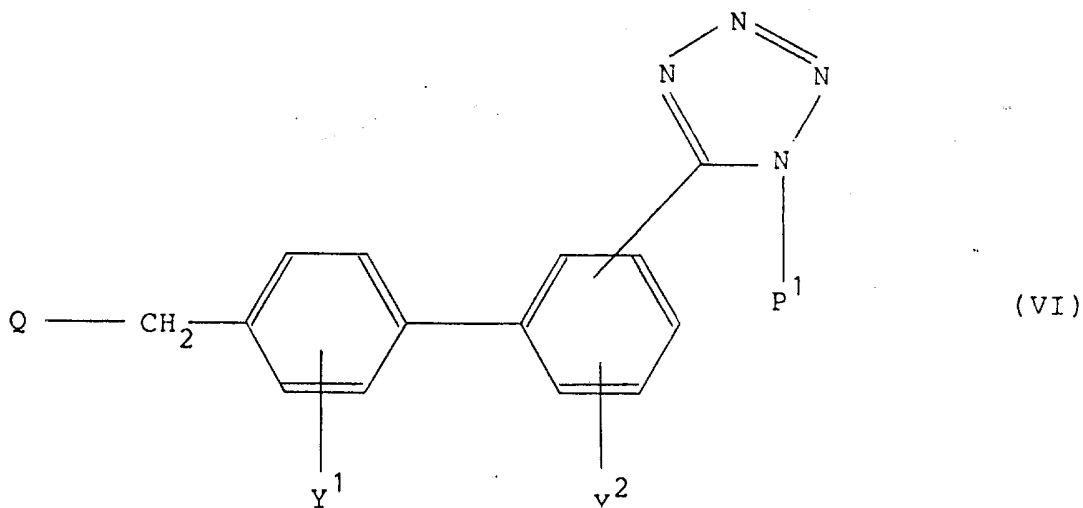


ve kterém

Alk znamená alkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy a

X<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nitro-skupinu, trifluormethylovou skupinu a kyano-skupinu,

jehož podstata spočívá v tom, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém

$P^1$  znamená elektronově deficitní fenylovou skupinu nebo znamená pyridylovou skupinu nebo pyrimidylovou skupinu  
a

$Q$ ,  $Y^1$  a  $Y^2$  mají některé z výše uvedených významů,

s bází, zvolenou z množiny zahrnující hydroxid, alkanoát s 1 až 12 uhlíkovými atomy, alkanthiolát s 1 až 12 uhlíkovými atomy, fenolát, thiofenolát a difenylfosfid alkalického kovu, přičemž fenylový kruh posledních tří uvedených sloučenin může případně nést alkylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo halogenový substituent.

Konkrétním významem pro obecný substituent  $P^1$  v případě, že tento substituent znamená elektronově deficitní fenylovou skupinu, je například fenylová skupina nesoucí 1, 2 nebo 3 skupiny, které mají afinitu k elektronům a které takto elektrony od fenylové skupiny odtahují, přičemž tyto skupiny jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom halogenu (typicky atom chloru nebo atom bromu), nitro-skupinu, kyano-skupinu, trifluormethylovou skupinu, dialkylaminosulfonylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

(jakou je dimethylaminosulfonylová skupina nebo diethylamino-sulfonylová skupina) a alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy (jakou je methylsulfonylová skupina nebo ethylsulfonylová skupina).

Vhodnými bázemi například jsou:

v případě hydroxidu alkalického kovu: hydroxid sodný nebo hydroxid draselný;

v případě alkanoátu alkalického kovu: alkanoát alkalického kovu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, například alkoxid alkalického kovu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakým je methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný, ethoxid draselný, propoxid sodný, propoxid draselný, butoxid sodný nebo butoxid draselný;

v případě alkanthiolátu alkalického kovu: alkanthiolát alkalického kovu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, například alkanthiolát alkalického kovu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, jakým je methanthiolát sodný, methanthiolát draselný, ethanthiolát sodný, ethanthiolát draselný, propanthiolát sodný, propanthiolát draselný, butanthiolát sodný nebo butanthiolát draselný;

v případě fenolátu nebo thiofenolátu alkalického kovu: sodná nebo draselná sůl fenolu nebo thiofenolu nebo fenolu nebo thiofenolu nesoucího methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Konkrétním významem pro obecný substituent  $Y^1$  a  $Y^2$  nebo pro případný substituent na fenylové skupině fenolátu, thiofenolátu nebo difenylfosfidu alkalického kovu v případě, že je tímto substituentem alkylová skupina, je například methylová skupina nebo ethylová skupina; v případě, že je tímto substituentem alkoxylová skupina, potom je takovým konkrétním významem například methoxylová nebo ethoxylová skupina a v případě, že je tímto substituentem atom halogenu, potom je takovým konkrétním významem například atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu.

Konkrétním významem pro obecný substituent  $Y^1$  v případě,

že je tímto substituentem alkanoylová skupina, je například formylová skupina, acetylová skupina nebo propionylová skupina.

Výhodným významem pro obecný substituent  $P^1$  je například nitrofenylová skupina nebo 4-pyridylová skupina, 4-kyanofenylová skupina, 4-dimethylaminosulfonylová skupina, 4-methansulfonylová skupina nebo 3-kyano-4-trifluormethylfenylová skupina. Z těchto skupin je obzvláště výhodná 4-nitrofenylová skupina.

Výhodným významem pro obecný substituent  $Y^1$  nebo  $Y^2$  je například atom vodíku, přičemž obzvláště výhodná kombinace zahrnuje případ, kdy  $Y^1$  a  $Y^2$  oba znamenají atom vodíku.

Obzvláště výhodnou bází je alkanthiolát alkalického kovu, jakým je propanthiolát sodný nebo propanthiolát draselný, alkanolát alkalického kovu, jakým je methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný nebo ethoxid draselný, nebo thiofenolát alkalického kovu, jakým je 4-fluorthiofenolát sodný nebo 4-fluorthiofenolát draselný.

Je třeba uvést, že v případě, kdy bází je alkanolát, alkanthiolát, fenolát, thiofenolát nebo difenylfosfid, potom může být tato báze připravena in situ reakcí odpovídajícího alkanolu, alkanthiolu, fenolu, thiofenolu nebo difenylfosfinu s vhodnou bází alkalického kovu, jakou je například hydrid lithný, hydrid draselný nebo hydrid sodný. Alternativně v případě, kdy se použije alkanolát alkalického kovu, může být vhodné použít bázi ve formě roztoku v odpovídajícím alkoholu (například roztok methoxidu sodného v methanolu).

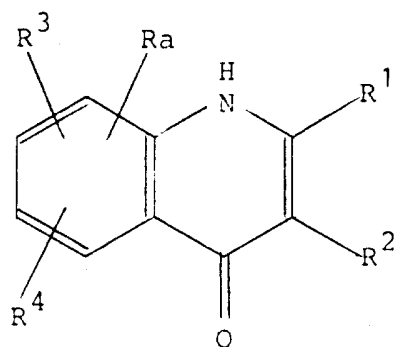
Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce IV, ve kterém se tetrazolylová skupina nachází v poloze ortho vzhledem k přilehlé fenylové skupině.

Způsob podle vynálezu je rovněž obzvláště vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce IV, ve kterém Q znamená 4-chinolyloxy-skupinu obecného vzorce Va nebo 4-pyridyloxy-

skupinu obecného vzorce Vb, zejména v případě, kdy se tetrazolová skupina nachází v poloze ortho vzhledem k přilehlé fenylové skupině. Konkrétními významy pro obecné substituenty  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ve skupině Q v případě, že touto skupinou je 4-chinolyloxy-skupina obecného vzorce Va, jsou například konkrétní a výhodné významy a výhodné kombinace těchto významů, které jsou uvedené v související evropské patentové přihlášce EP-A-412848. Konkrétními významy pro obecné substituenty  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$  nebo  $T^4$  ve skupině Q v případě, že touto skupinou je 4-pyridyloxy-skupina obecného vzorce Vb, jsou například konkrétní a výhodné významy a kombinace těchto významů, které jsou uvedené v související evropské patentové přihlášce EP-A-453210. Způsob podle vynálezu je zejména použitelný pro přípravu sloučenin popsaných v uvedených souvisejících přihláškách, které jsou obzvláště výhodnými sloučeninami zvláštního významu. Specifická provedení způsobu podle vynálezu obzvláštěního významu jsou například provedení uvedená v dále zařazených příkladech konkrétních provedení vynálezu.

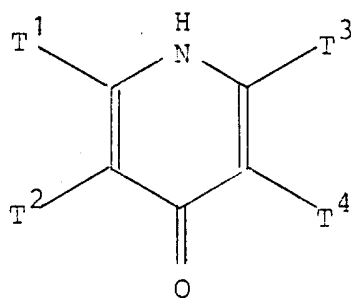
Uvedená reakce se vhodně provádí ve vhodném inertním organickém rozpouštědle nebo ředidle, například v polárním rozpouštědle, jakým je N,N-dimethylformamid nebo N-methylpyrrolidon. Alternativně nebo v kombinaci může být použit alkanol, jakým je methanol nebo ethanol, a to například v případě, kdy se použije hydroxid nebo alkoxid alkalického kovu, například hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný nebo ethoxid draselný. Reakce se obecně provádí při teplotě například  $-30$  až  $50$  °C. Je třeba uvést, že volba reakční teploty bude záviset na povaze použité báze. Tak například v případě, kdy se použije alkanthiolát nebo alkanolát alkalického kovu, je výhodnou reakční teplotou teplota z teplotního rozmezí vymezeného teplotou  $0$  °C a okolní teplotou.

Sloučeniny výše definovaného obecného vzorce VI mohou být získány například alkylací sloučeniny obecného vzorce VIIIa



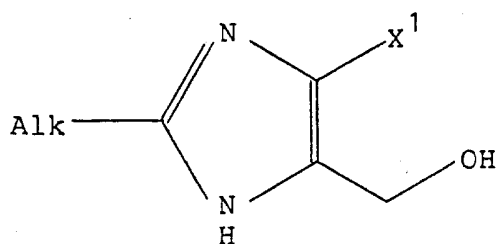
(VIIIa)

ve kterém  $R^1$  má jiný význam než atom vodíku, sloučeniny obecného vzorce VIIIb



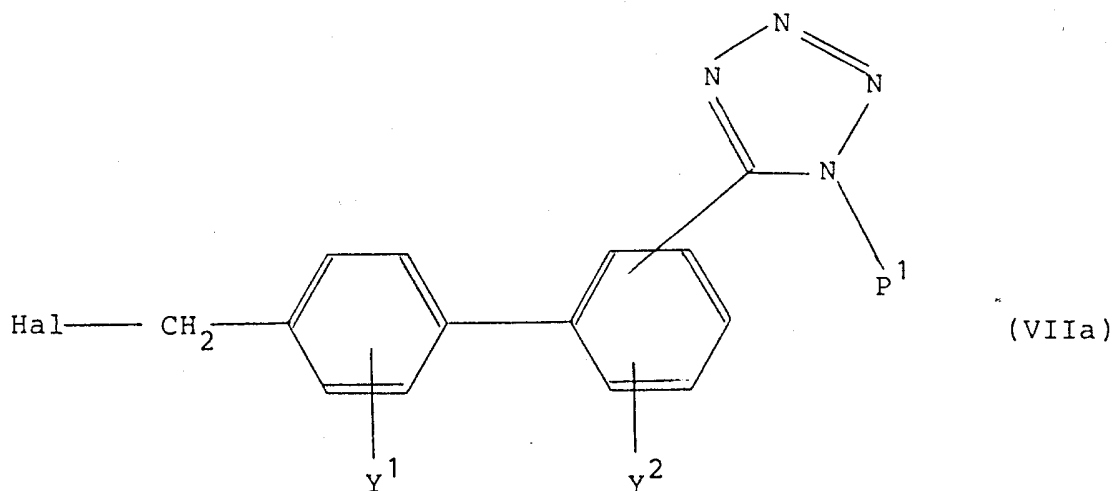
(VIIIb)

ve kterém  $T^1$  a  $T^3$  jiný význam než atom vodíku, nebo sloučeniny obecného vzorce VIIIc



(VIIIc)

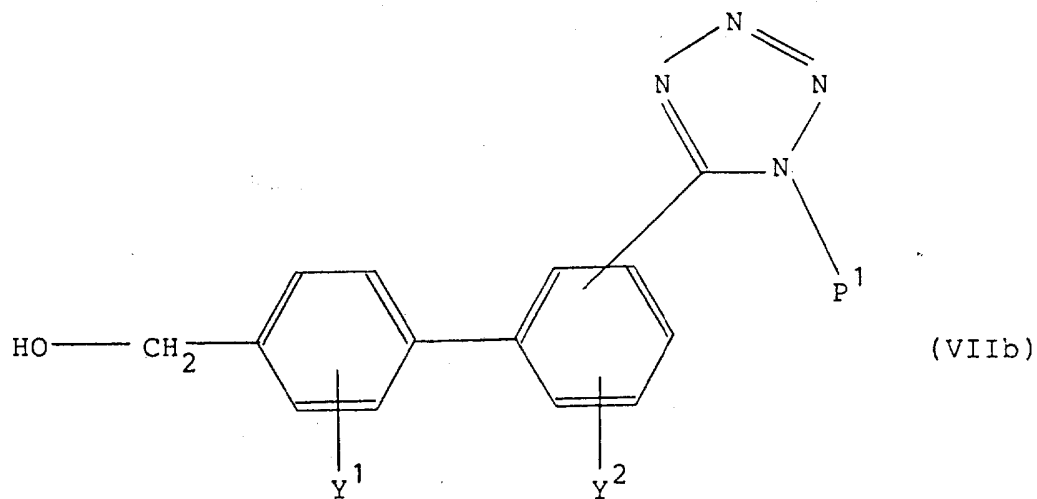
přičemž v uvedených obecných vzorcích mají ostatní zbývající obecné substituenty některé z výše uvedených významů, působením sloučeniny obecného vzorce VIIa



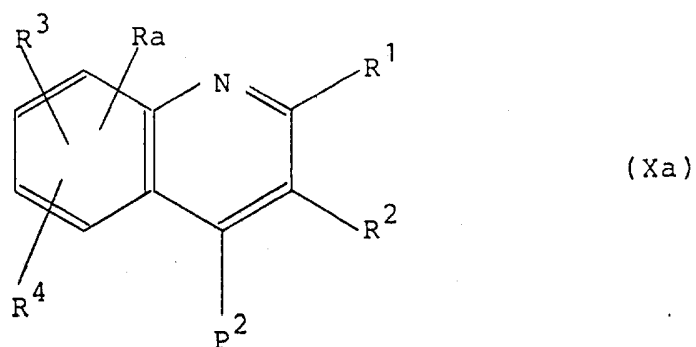
ve kterém  $P^1$ ,  $Y^1$  a  $Y^2$  mají některý z výše uvedených významů a Hal znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, jakou je atom chloru, atom bromu, atom jodu, methansulfonyloxy-skupina nebo p-toluensulfonyloxy-skupina.

Alkylace se obecně provádí v přítomnosti vhodné báze, například v přítomnosti alkoxidu alkalického kovu, jakým je methoxid sodný nebo ethoxid sodný, uhličitanu alkalického kovu, jakým je uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, nebo hydridu alkalického kovu, jakým je hydrid sodný, anebo organické báze, jakou je diisopropylethylamin, a v rozpouštědle nebo ředidle, jakým je například alkanol s 1 až 4 uhlíkovými atomy, například methanol nebo ethanol, v případě, kdy se použije alkoxid alkalického kovu, nebo v polárním rozpouštědle, jakým je N,N-dimethylformamid nebo N-methylpyrrolidon, a při teplotě například 10 až 100 °C. Alternativně může být použit kvartérní amoniumhydroxid ve směsi vodného nebo nevodného rozpouštědla, jakou je směs vody a dichlormethanu.

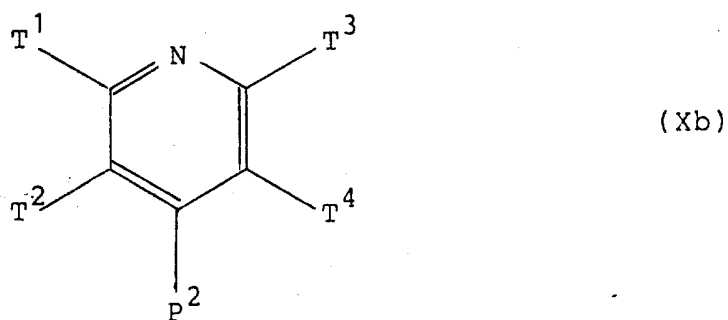
Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém Q znamená 4-chinolyloxy-zbytek obecného vzorce Va nebo 4-pyridyloxy-zbytek obecného vzorce Vb, mohou být rovněž získány reakcí alkoholu obecného vzorce VIIb



se sloučeninou obecného vzorce Xa



nebo sloučeninou obecného vzorce Xb



příčemž v uvedených obecných vzorcích Xa a Xb P<sup>2</sup> znamená vhod-

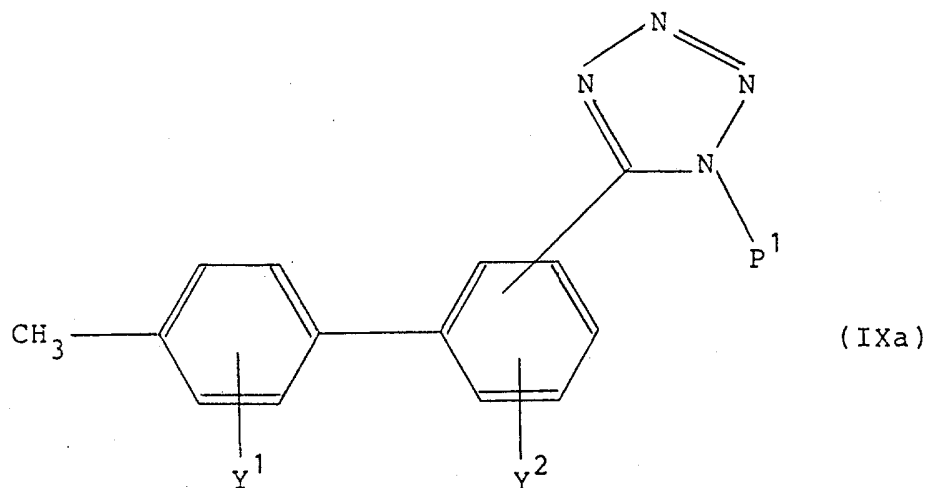
nou odštěpitelnou skupinu (jakou je atom chloru, atom bromu, atom jodu, methansulfonyloxy-skupina, p-toluensulfonyloxy-skupina nebo trifluormethansulfonyloxy-skupina). Reakce se obecně provádí v přítomnosti vhodné báze, jakou je například alkoxid alkalického kovu, zejména methoxid sodný nebo ethoxid sodný, nebo hydrid alkalického kovu, zejména hydrid sodný, a ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jakým je například alkanol s 1 až 4 uhlíkovými atomy, zejména methanol nebo ethanol v případě, kdy se použije alkoxid alkalického kovu, nebo v polárním rozpouštědle, jakým je N,N-dimethylformamid. Alternativně může být alkohol obecného vzorce VIIb použit ve formě jeho předběžně vytvořené soli alkalického kovu. Reakce se obvykle provádí při teplotě 40 až 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce Xa nebo Xb mohou být získány například halogenací odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIIIa a VIIIb, například působením oxychloridu fosforečného v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, jakým je toluen nebo dioxan, a při teplotě 60 až 110 °. Sloučeniny obecného vzorce Xa nebo Xb, ve kterých P<sup>2</sup> znamená methansulfonyloxy-skupinu, p-toluensulfonyloxy-skupinu nebo trifluormethansulfonyloxy-skupinu a R<sup>1</sup> a T<sup>1</sup> a T<sup>3</sup> mají jiný význam než atom vodíku, mohou být získány například acylací odpovídajících sloučenin obecného vzorce VIIIa nebo VIIIb působením odpovídajícího sulfonylchloridu za standardních podmínek. Sloučeniny obecných vzorců Xa nebo Xb, ve kterých P<sup>2</sup> znamená methansulfonylovou skupinu, mohou být získány alkylací odpovídajících merkaptochinolinů nebo merkaptopyridinů a následnou oxidací za standardních podmínek.

Některé sloučeniny obecných vzorců VIIIa, VIIIb a VIIIc jsou již známé a ostatní mohou být získány za použití standardních postupů organické chemie, které jsou známé pro přípravu analogických sloučenin, například postupy, popsanými ve standardní literatuře týkající se sloučenin heterocyklického charakteru a vydané například Elderfieldem, nebo v Org. Syn. 1951., Coll. sv. III, str. 374 a 593; Monats-

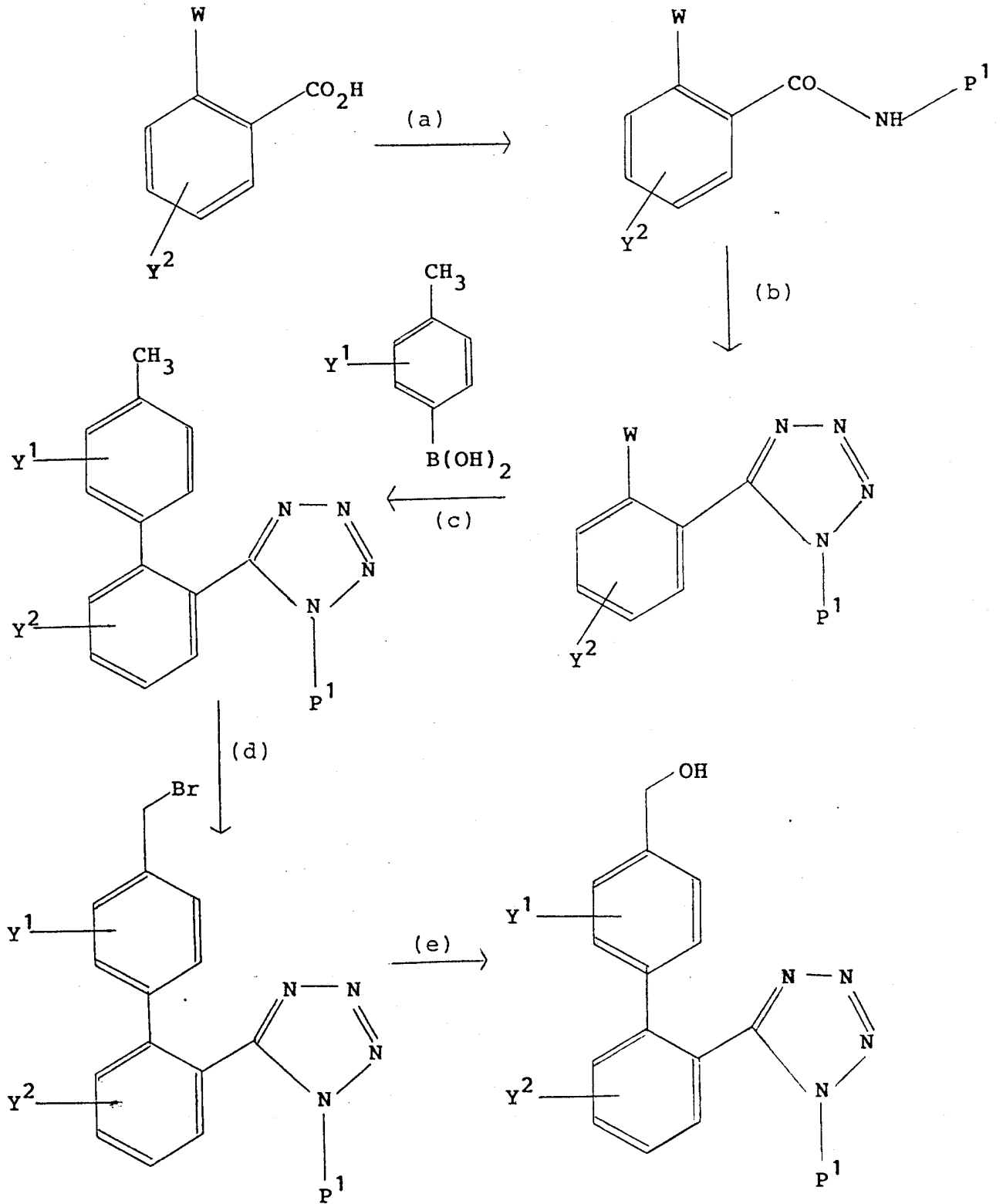
hefte fur Chemie., 1969, 100, 132; J. Chem. Soc. (B), 1968, 866; Liebigs. Ann. Chem., 1982, 1656; Heterocycles, 1982, 13, 239; nebo v evropských patentových přihláškách zveřejněných pod čísla 412848, 453210 a 253310.

Sloučeniny obecných vzorců VIIa a VIIb mohou být získány ze sloučeniny obecného vzorce IXa



jak je to například znázorněno v následujícím reakčním schématu pro sloučeniny, ve kterých se terazolová skupina nachází v poloze ortho vzhledem k přilehlému fenylovému kruhu.

Reakční schema

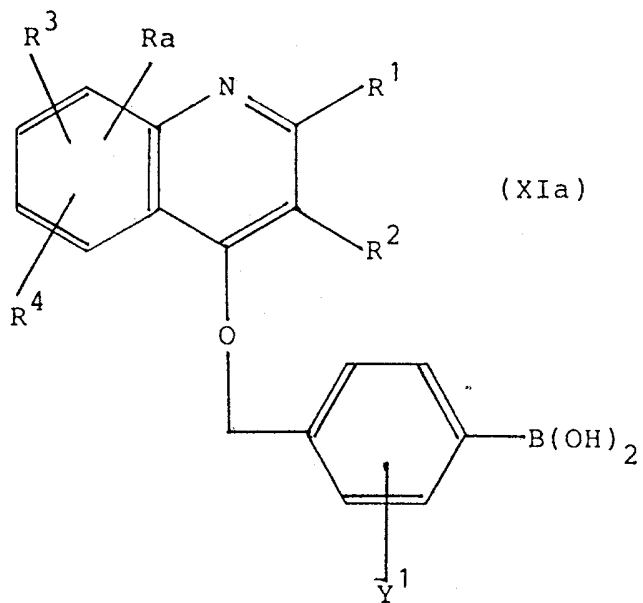


Reakční schema (pokračování)

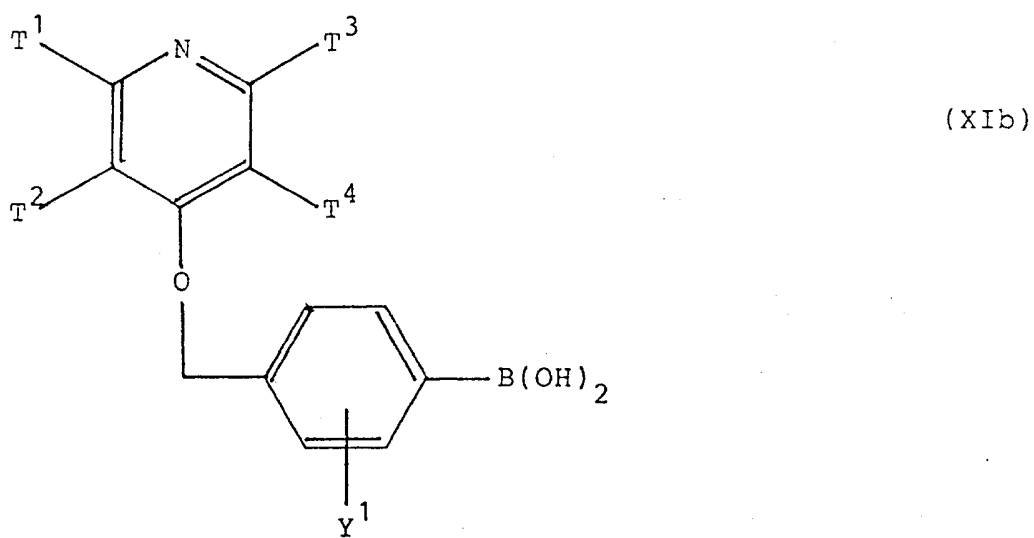
- Činidla: a)  $\text{SOCl}_2$ , DMF, toluen,  $80^\circ\text{C}$ , potom přidat k  $\text{P}^1\text{NH}_2$ , toluen, NMP, okolní teplota;
- b) i)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF;  
ii)  $\text{SOCl}_2$ ,  $10^\circ\text{C}$  a  
iii)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaN}_3$ , tetrabutyl amoniumbromid,  $10^\circ\text{C}$  až okolní teplota;
- c) přidat produkt b) a  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  k předběžně vytvořenému roztoku  $(4\text{-CH}_3)(\text{Y}^1)(\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, toluen,  $60^\circ\text{C}$ ; potom zahřát na teplotu varu pod zpětným chladičem;
- d) NBS, azo(bisisobutyronitril),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;
- e) i) octan draselný, hexaoxacyklooktadekan, dimethoxyethan, zahřát na teplotu varu pod zpětným chladičem;  
ii)  $\text{LiBH}_4$ , THF,  $0\text{-}25^\circ\text{C}$ .

Tak například 5-(4'-brommethylbifenyl-2-yl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol může být konvertován na 5-(4'-hydroxymethylbifenyl-2-yl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol (za použití například stupně e) v uvedeném reakčním schématu), který zase může být konvertován například na 5-(4'-mesyloxymethylbifenyl-2-yl)-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol nebo 5-(4'-tosyloxymethylbifenyl-2-yl)-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol reakcí s methansulfonylchloridem nebo p-toluensulfonylchloridem za standardních podmínek.

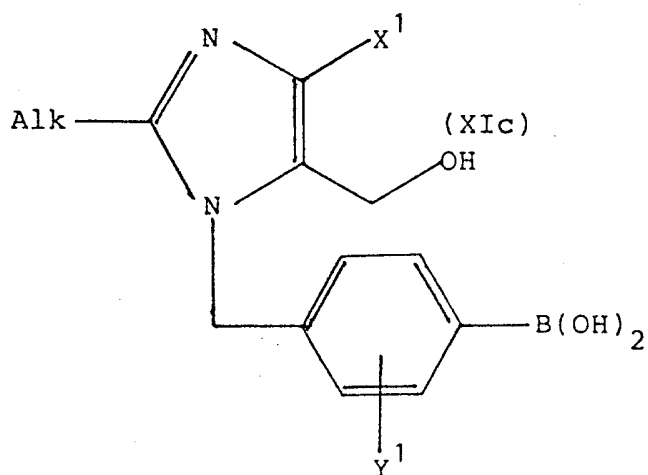
Alternativně mohou být sloučeniny obecného vzorce IV získány reakcí kyseliny borové obecného vzorce XIa



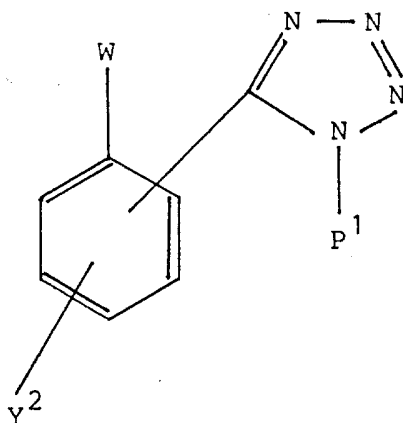
obecného vzorce XIb



nebo obecného vzorce XIc



ve kterých jednotlivé obecné substiuenty některé z výše uvedených významů, se sloučeninou obecného vzorce IX



(IX)

ve kterém P<sup>1</sup> má některý z výše uvedených významů a W znamená atom bromu, atom jodu nebo trifluormethansulfonyloxy-skupinu, v přítomnosti katalyzátoru na bázi paladia s nulovým mocenstvím (jakým je tetrakis(trifenylfosfin)paladium) nebo katalyzátoru na bázi dvojmocného paladia (jakým je chlorid paladnatý) a případně v přítomnosti azo(bisisobutyronitril)u. Reakce se výhodně provádí v přítomnosti báze, jakou je uhličitan draselný, v inertním rozpouštědle nebo ředidle, jakým je například uhlovodík, například toluen nebo xylen, ether, například dioxan nebo tetrahydrofuran, alkanol s 1 až 4 uhlíkovými atomy, například methanol nebo ethanol, voda nebo jejich směs, jakou je například směs vody, methanolu a toluenu, a při teplotě v teplotním rozmezí například 50 až 150 °C a vhodně při teplotě varu pod zpětným chladičem použitého rozpouštědla nebo použité směsi rozpouštědel nebo při teplotě, která je uvedené teplotě blízká.

Sloučeniny obecného vzorce XIa, XIb nebo XIc mohou být například získány zahříváním na teplotu varu pod zpětným chladičem kyseliny 4-methylfenylborové v rozpouštědle, jakým je methylchloroform za odstraňování vody azeotropickou desti-

laci a následnou radikálovou bromací produktu, která může být provedena in situ, například bromem a azo(bisisobutyronitril)em. Takto získaná kyselina 4-brommethylfenylborová ve formě anhydridu může být potom použita k alkylaci sloučeniny obecného vzorce VIIIa, VIIIb nebo VIIIc za použití výše popsaných alkylačních podmínek. Po provedení následné kyselé hydrolýzy se získají sloučeniny obecného vzorce XIa, XIb a XIc. Alternativně může být produkt z alkylačního stupně před hydrolýzou izolován a uveden přímo v reakci se sloučeninou obecného vzorce IX za podmínek, které jsou analogické s podmínkami, které byly popsány výše pro přímé získání sloučeniny obecného vzorce VI.

Při dalším alternativním postupu mohou být kyselina 4-methylfenylborová a příslušný alkandiol, například 2,2-dimethylpropan-1,3-diol, zahřívány na teplotu varu pod zpětným chladičem v rozpouštědle (jakým je cyklohexan) za odstraňování vody azeotropní destilací, načež se získaný produkt podrobí bromaci za použití volných radikálů, která může být provedena in situ. Takto získaná brommethyllová sloučenina může být potom dále zpracována za použití postupů, které jsou analogické s postupy, který byly popsány výše pro anhydrid kyseliny 4-brommethylfenylborové za účelem získání sloučeniny obecného vzorce XIa, XIb nebo XIc nebo sloučeniny obecného vzorce VI přímým způsobem. Sloučeniny obecného vzorce IX mohou být získány například postupem znázorněným ve výše uvedeném reakčním schématu.

V případě, že je potom žádoucí připravit netoxickou sůl sloučeniny obecného vzorce IV, může být tato sůl získána například reakcí s příslušnou bází poskytující fyziologicky přijatelný kationt nebo s příslušnou kyselinou poskytující fyziologicky přijatelný aniont anebo jiným konvenčním postupem pro přípravu solí.

V případě, že je dále žádoucí připravit opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce IV, může být výše uvedený způsob proveden za použití opticky aktivní výchozí látky.

Alternativně může být racemická forma sloučeniny obecného vzorce IV rozštěpena, například reakcí s opticky aktivní formou vhodné organické báze, jakou je například efedrin, N,N,N-trimethyl(1-fenylethyl)amoniumhydroxid nebo 1-fenylethylamin, načež se provede konvenční rozdělení diastereomerní směsi takto získaných solí, například frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, jakým je například alkanol s 1 až 4 uhlíkovými atomy, a opticky aktivní forma uvedené sloučeniny obecného vzorce IV může být potom uvolněna zpracováním kyselinou za použití konvenčního postupu, například za použití vodného roztoku minerální kyseliny, jakým je zředěná kyselina chlorovodíková.

Je třeba uvést, že alternativní varianta způsobu podle vynálezu zahrnuje použití výchozího materiálu obecného vzorce VI, ve kterém je skupina P<sup>1</sup> připojena k dusíkovému atomu tetrazolového kruhu v jiné poloze než v poloze 1. Výchozí látky pro takovou variantu mohou být připraveny způsoby, které jsou velmi dobře známé pro přípravu strukturně analogických sloučenin.

Některé z výše uvedených meziproductů jsou novými sloučeninami; jedná se například o sloučeniny obecných vzorců VI, VIIa, IX a IXa, zejména o sloučeniny obecných vzorců VI, VIIa, IX a IXa, ve kterých se substituovaná tetrazolylová skupina nesoucí P<sup>1</sup> nachází v poloze ortho vzhledem k přilehlému fenylvému kruhu.

Antagonismus jednoho nebo více fyziologických účinků angiotensinu AII a zejména antagonismus interakce angiotensinu AII s receptory, které mediují jeho účinky v cílové tkáni, může být stanoven použitím jednoho nebo několika následujících rutinních laboratorních postupů.

Tento test in vitro zahrnuje inkubaci testované sloučeniny v počáteční koncentraci  $100 \mu\text{M}$  (nebo nižší) v pufované směsi obsahující stálé koncentrace radiačně značeného angiotensinu AII a povrchové buněčné membránové frakce, připravené z vhodné angiotensinové cílové tkáně. Při tomto testu je zdrojem povrchové buněčné membrány adrenální žláza morčete, jejíž odezva na angiotensin AII je známa. Interakce radiačně značeného angiotensinu AII s jeho receptory (stanovená jako radiačně značená vazba k uvedené membránové frakci po odstranění nevázaného radiačně značeného podílu rychlou filtrací, která se standardně používá při těchto testech) je antagonizována sloučeninami, které se rovněž váží na receptorová místa membrány, přičemž stupeň uvedeného antagonismu (pozorovaný při tomto testu jako vytěsnění k membráně vázaného radiačně značeného angiotensinu) se snadno stanoví srovnáním množství radioaktivity vázané k receptorům membrány v přítomnosti testované sloučeniny, která je přítomna ve specifické testovací koncentraci, s obdobnou kontrolní hodnotou stanovenou v nepřítomnosti testované sloučeniny. Při tomto testu se sloučeniny, které vykazují alespoň 50% vytěsnění radiačně značeného angiotensinu AII z jeho vazby k odpovídajícím receptorům při koncentraci  $10^{-4}$ , podrobí testu znovu při nižších koncentracích za účelem stanovení jejich efektivní potence. Při stanovení koncentrace  $\text{IC}_{50}$  (koncentrace, při které dochází k 50% vytěsnění radiačně značeného angiotensinu AII z jeho vazby k receptorům) se koncentrace testované sloučeniny obvykle volí tak, aby test byl proveden v rozsahu koncentrací čtyř řádů, přičemž ve středu tohoto testovacího rozsahu by se přibližně měla nacházet předběžně odhadnutá přibližná koncentrace  $\text{IC}_{50}$ , přičemž tato koncentrace se potom stanoví z grafu znázorňujícího závislost procentické míry vytěsnění radiačně značeného angiotensinu z jeho vazby k jeho receptorům na koncentraci testované sloučeniny.

Obecně sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Q znamená 4-chinolyloxy-zbytek obecného vzorce Va nebo 4-pyridyloxy-zbytek obecného vzorce Vb vykazují při uvedeném testu A významnou inhibiční účinnost vůči angiotensinu AII při koncentraci

50  $\mu$ M nebo při koncentracích ještě nižších.

Test B:

Tento test in vitro zahrnuje měření antagonistických účinků testované sloučeniny vůči angiotensinem AII indukovaným kontrakcím izolované králičí aorty, udržované ve fyziologickém roztoku při teplotě 37 °C. Aby se zajistilo, že účinek testované sloučeniny se specificky váže k antagonismu AII, může být ve stejném preparátu stanoven rovněž účinek testované sloučeniny na noradrenalinem indukované kontrakce.

Obecně vykazují sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Q znamená 4-chinolyloxy-zbytek obecného vzorce Va nebo 4-pyridyloxy-zbytek obecného vzorce Vb při testu B významnou inhibiční schopnost vůči angotensinu AII při finální koncentraci 50  $\mu$ M nebo při koncetracích ještě nižších.

Test C:

Tento test in vivo zahrnuje použití terminálně anestetizovaných krys, kterým byl pod anestezí implantován arteriální katetr za účelem měření změn krevního tlaku. Při tomto testu se vyhodnotí antagonistické účinky testované sloučeniny podané perorálně nebo parenterálně proti odezvám ve změně krevního tlaku, indukovaným angiotensinem AII. Aby se zajistilo, že účinek testované sloučeniny se specificky váže k antagonismu AII, může být ve stejném preparátu rovněž stanoven účinek testované sloučeniny vůči odezvám ve změně krevního tlaku, indukovaným vasopressinem.

Obecně sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Q znamená 4-chinolyloxy-zbytek obecného vzorce Va nebo 4-pyridyloxy zbytek obecného vzorce Vb vykazují při testu C specifické antagonistické vlastnosti vůči angiotensinu AII při dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo přidávkách ještě nižších, aniž by při-

tom současně vykazovaly zjevné toxické nebo jiné nežádoucí farmakologické účinky.

Test D:

Tento test in vivo zahrnuje stimulaci endogenní AII-biosyntézy u různých druhů živočichů, včetně krys a psů, zavedením diety s nízkým obsahem sodíku a podáváním denních dávek saluretika známého jako frusemid. Pokusnému zvířeti, kterému byl pod anestezí implantován arteriální katetr za účelem měření změn krevního tlaku, se potom podává perorálně nebo parenterálně testovaná sloučenina.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce IV vykazují při tomto testu D antagonistické vlastnosti vůči angiotensinu AII, které jsou demonstrovány významným snížením krevního tlaku při dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo při dávkách ještě nižších, aniž by přitom měly zjevně toxický nebo jiný nežádoucí farmakologický účinek.

Za účelem ilustrace inhibičních vlastností vůči angiotensinu AII sloučenin obecného vzorce I a II lze uvést, že 2-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinhydrochlorid poskytl při výše uvedených testech A, B a C následující výsledky:

při testu A: střední  $IC_{50}$   $1,7 \times 10^{-8} M$ ;

při testu B: střední  $pA_2$  8,95;

při testu C:  $ED_{50}$  0,5 mg/kg (intravenózní podání).

Obdobně 2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)methoxy)chinolinhydrochlorid poskytl při testech A a C následující výsledky:

při testu A:  $IC_{50}$   $3 \times 10^{-8} M$ ;

při testu C:  $ED_{50}$  0,28 mg/kg (intravenózní podání).

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn

konkrétními příklady jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků. V těchto příkladech, pokud není výslovně uvedeno jinak:

i) zahuštění a odpaření se provádí za vakua v rotační odparce;

ii) pracovní operace se provádí při okolní teplotě, tj. při teplotě z teplotního rozmezí od 18 do 26 °C;

iii) uvedené výtěžky jsou pouze orientační a nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky, kterých by se dosáhlo optimalizací postupů jednotlivých příkladů;

iv)  $^1\text{H}$ -nukleární magnetickorezonanční spektra jsou normálně stanovena při 270 MHz v  $\text{CDCl}_3$  za použití tetramethylsilanu (TMS) jako interního standardu a jsou vyjádřena jako chemické posuny (hodnoty delta) v ppm vzhledem k TMS za použití konvenčních zkratk pro označení hlavních píků:

s = singlet,  
m = multiplet,  
t = triplet,  
šir. = široký a  
d = dublet;

a

v) výraz " $^1\text{H}$ -tetrazol-5-yl" znamená " $^1\text{H}$ -1,2,3,4-tetrazol-5-yl".

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

Hydrid sodný (50% disperze v minerálním oleji; 0,091 g; 1,9 mmolu) se promyje hexanem, vysuší proudem dusíku a převrství N-methylpyrrolidonem (5 ml). Získaná směs se ochladí na teplotu nižší než 10 °C a za míchání se pomalu přidá propanthiol (0,145 g; 1,9 mmolu). Po 15 minutách se pomalu přidá roztok 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinu (A) (0,5 g; 0,95 mmolu), přičemž se teplota reakční směsi udržuje pod 10 °C. Směs se potom míchá po dobu 2 hodin. Ke směsi se potom přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková v množství nezbytném k dosažení hodnoty pH 2. Potom se přidá voda a suspendovaný pevný podíl se izoluje filtrací. Surový produkt se rekrystalizuje z ethanolu, přičemž se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bi-fenyl-4-yl)methoxy/chinolinhydrochlorid ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 64 %;

teplota tání: 178 až 181 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d <sub>6</sub> -DMSO)	1,53(3H,t),
	3,30(2H,q),
	5,65(2H,s),
	7,25(2H,d),
	7,50-7,75(6H,m),
	7,80(1H,t),
	7,90(1H,s),
	8,00(1H,t),
	8,35(1H,d),
	8,50(1H,d).

Výchozí látka A byla získána následujícím postupem A, B nebo C.

### Postup A

Stupeň i)

K míchané směsi kyseliny 2-brombenzoové (194 g) v toluenu (500 ml) a N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidá thionylchlorid (120,5 g) a získaná směs se potom zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 4 hodin. Roztok se ochladí na teplotu 20 °C a pomalu přidá k roztoku 4-nitroanilinu (133,1 g) v toluenu (500 ml) a N-methylpyrrolidonu (120 ml), přičemž se teplota reakční směsi udržuje v rozmezí 20 až 25 °C. Reakční směs se potom míchá po dobu 24 hodin, přičemž dojde k vysrážení pevného podílu. Za intenzivního míchání se přidá voda (360 ml) a suspendovaný pevný podíl se izoluje filtrací a promyje postupně vodou, toluenem a acetonitrilem, přičemž se získá 2-brom-N-(4-nitrofenyl)benzamid (B) ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 87 %;

teplota tání: 200 až 202 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d<sub>6</sub>-DMSO)

7,4-7,8(m,7H),  
8,0(d,2H),  
8,3(d,2H),  
11,5(šir.s,1H).

Získaný produkt se bez dalšího čištění použije v následujícím reakčním stupni.

Stupeň ii)

Ke směsi amidu B (3 g, 9,35 mmolu) v acetonitrilu (12 ml) a dimethylformamidu (0,189 g, 2,58 mmolu) se přidá triethylamin (1,04 g, 10,38 mmolu) a směs se míchá po dobu 90 minut. Ke směsi se potom pomalu přidá thionylchlorid (1,44 g, 12,14 mmolu), přičemž se reakční teplota udržuje pod 25 °C. Směs se potom míchá po dobu 5 hodin při okolní teplotě, načež se ochladí na teplotu 10 °C. Přidá se triethylamin (2,83 g, 28 mmolů) a potom ještě azid sodný (1,33 g, 20,4 mmolu) a tetrabutylamoniumbromid (0,42 g, 1,3 mmolu).

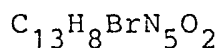
Směs se potom míchá po dobu 2 hodin při teplotě 10 °C, načež se nechá ohřát na okolní teplotu a při této teplotě se míchá po dobu 24 hodin. Směs se potom nalije do přebytku vody a vyloučený pevný podíl se oddělí filtrací. Tento pevný podíl se přečistí rozetřením s horkou směsí ethylacetátu (26 ml), hexanu (2,6 ml) a triethylaminu (0,1 ml), přičemž se získá 5-(2-bromfenyl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol (C) (2,36 g, 73 %) ve formě bělavého pevného produktu.

Teplota tání: 169 až 170 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d<sub>6</sub>-aceton, 270 MHz) 7,61-7,86(m,6H),  
8,41(d,2H);

elementární mikroanalýza:



	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
nalezeno	44,8	2,1	20,0	23,6
vypočteno	45,1	2,3	20,2	23,1

Stupeň iii)

Směs kyseliny 4-methylfenylborové (9,7 g, 71 mmolu), uhličitanu sodného (16,7 g, 158 mmolu), vody (100 ml), methanolu (50 ml) a toluenu (50 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C až do okamžiku, kdy se získá čirý roztok. K roztoku se potom přidá sloučenina C (20,0 g, 55 mmolů) a potom ještě tetrakis-(trifenylfosfin)paladium (0,3 g, 0,25 mmolů) a tato směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Přidá se toluen (30 ml) a teplá směs se zfiltruje přes rozsivkovou zeminu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje toluenem (40 ml). Sloučené organické fáze se odpaří, přičemž se získaný odparek rekrystalizuje ze směsi toluenu a petroletheru (rozmezí teploty varu 100 až 120 °C) v objemovém poměru 1:1, přičemž se získá 5-(4'-methylbifenyl-2-yl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol (D).

Výtěžek: 18,7 g (90 %);

teplota tání: 164 až 166 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl <sub>3</sub> )	2,3(3H,s),
	6,45(2H,d),
	6,85(4H,m),
	7,38(1H,d),
	7,65(2H,m),
	7,85(1H,d),
	8,0(2H,d).

Stupeň iv)

Směs sloučeniny D (8,0 g, 21 mmolů), N-bromsukcinimidu (4,53 g, 25 mmolů) a azo(bisisobutyronitril)u (73 mg) v methylchloroformu (50 ml) se zahřívá na teplotu varu po dobu 4 hodin. Směs se potom ochladí na okolní teplotu, promyje vodou (3 x 50 ml) a suspendovaný pevný podíl se oddělí filtrací, přičemž se získá 5-(4'-brommethylbifenyl-2-yl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol (E).

Výtěžek: 7,3 g;

teplota tání: 192 až 195 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl <sub>3</sub> )	4,4(2H,s),
	6,52(2H,d),
	6,85(2H,d),
	7,07(2H,d)
	7,4(1H,d),
	7,7(2H,m),
	7,9(1H,d).

Stupeň v)

Směs 2-ethyl-4-chinolonu (1,9 g, 11 mmolů) (připraveného za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným v Org. Syn., Coll., sv.III, str.374 a str.593, z anilinu a ethylpropionylacetátu) a uhličitanu draselného

(2,28 g, 16 mmolů) v N-methylpyrrolidonu (75 ml) se za míchání zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 20 minut. Potom se přidá sloučenina E (5,2 g, 10 mmolů) a reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 90 minut. Směs se potom nechá vychladnout na okolní teplotu, načež se ke směsi přidá voda (150 ml). Získaná sraženina se oddělí filtrací, vysuší na teplotu 60 °C a rekrystalizuje z toluenu, přičemž se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin (A) ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 1,5 g;

teplota tání: 204 až 206 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum :

(CDCl<sub>3</sub>)

1,42(3H,t),  
3,0(2H,q),  
5,23(2H,s),  
6,67(2H,d),  
6,75(1H,s),  
6,85(2H,d),  
7,25(2H,d),  
7,43(1H,d),  
7,55(1H,t),  
7,70(3H,m),  
7,90(3H,d),  
8,05(1H,d),  
8,20(1H,d).

### Postup B

#### Stupeň i)

Směs kyseliny 4-methylfenylborové (27,2 g, 0,2 molu) a methylchloroformu (250 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za současného odstraňování vody azeotropní destilací až do okamžiku, kdy se oddělí přibližně 2,5 ml vody a kdy dojde ke vzniku krystalické kaše. K refluxované kaši se v průběhu 2 až 3 hodin přidá roztok azo(bisisobutyro-

nitril)u (1,0 g) a bromu (32 g) v methylchloroformu (25 ml). Směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem až do okamžiku, kdy zmizí bromové zbarvení. Reakční směs se nechá vychladnout, načež se míchá při teplotě 10 až 15 °C po dobu 30 minut. Suspendovaný pevný podíl se oddělí filtrací, promyje methylchloridem (2 x 50 ml) a vysuší při okolní teplotě, přičemž se získá anhydrid kyseliny 4-brommethylfenylborové (sloučenina F) ve formě bílého krystalického pevného produktu, který se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění a specifikace.

Výtěžek produktu: 29 g.

Stupeň ii)

Směs 2-ethyl-4-chinolonu (1,0 g), anhydridu kyseliny 4-brommethylfenylborové (sloučenina F) (2,7 g), uhličitanu draselného (2,0 g) a N-methylpyrrolidonu (5 ml) se zahřívá na teplotu 70 °C po dobu 3 hodin za míchání. Směs se nechá vychladnout, načež se pomalu přidá k vodě (50 ml) a to za intenzivního míchání. Směs se potom nechá 20 minut v klidu stát, načež se vyloučená sraženina oddělí filtrací. Oddělený pevný podíl se suspenduje v ethylacetátu (25 ml), k získané suspenzi se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (2 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se voda (10 ml) a směs se nechá stát po dobu 20 minut. Suspendovaný pevný podíl se oddělí filtrací a promyje ethylacetátem (10 ml), přičemž se získá hydrochlorid kyseliny 4-/(2-ethylchinolin-4-yl-oxymethyl)fenylborové (sloučenina G).

Výtěžek: 1,2 g;

teplota tání: 159 až 163 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d<sub>4</sub>-methanol)

1,5(t,3H),  
3,21(q,2H),  
5,78(s,2H),  
7,55(s,1H),  
7,6-8,15(m,7H),  
8,40(d,2H).

Stupeň iii)

Směs uhličitanu draselného (5,8 g), 5-(2-bromfenyl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazolu (5,81 g) (získaného postupem popsáním ve stupni ii) postupu A), vody (43 ml), toluenu (43 ml) a methanolu (43 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C až do okamžiku, kdy se získá čirý roztok. K tomuto roztoku se potom přidá hydrochlorid kyseliny 4-/(2-ethylchinolin-4-yloxy)-methyl/fenylborové (4,3 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,032 g) a tato reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Směs se potom nechá vychladnout, načež se přidá další množství toluenu (50 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje toluenem (2 x 50 ml). Sloučené organické fáze se odpaří a získaný odparek se rekrystalizuje z toluenu, přičemž se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin (A) ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 4,3 g;

teplota tání a nukleární magnetickorezonanční spektrum jsou stejné jako v případě sloučeniny A ze stupně v) postupu A.

Alternativně mohou být stupně i) a ii) postupu B nahrazeny následujícím postupem:

k míchané suspenzi hydridu sodného (1,6 g 60% disperze v minerálním oleji, 0,04 molu) v N-methylpyrrolidonu (50 ml) se v průběhu 30 minut přidá roztok 2-ethyl-4-chinolonu (6,9 g, 0,04 molu) v N-methylpyrrolidonu (50 ml) a získaná směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se roztok 2-(4-brommethylfenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinanu v cyklohexanu / připraveného zahříváním směsi kyseliny 4-methylfenylborové (6,8 g) a 2,2-dimethyl-1,3-propandiolu (5,2 g) v cyklohexanu (150 ml) na teplotu varu pod zpětným chladičem za současného odstraňování vody azeotropní destilací, následným přidáním N-bromsukcinimidu (8,9 g) a azo(bisisobutyronitril)u (0,2 g), zahříváním na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin a odstraněním suspendovaného sukcinimidu filtrací/ a

směs se zahřívá na teplotu 60 až 70 °C po dobu 18 hodin. Směs se potom nechá vychladnout, načež se k reakční směsi přidá kyselina octová v množství nezbytném k dosažení pH 4 a potom voda (200 ml) a ethylacetát (200 ml). Směs se potom míchá po dobu 20 minut, načež se organická fáze oddělí, promyje vodou a vysuší nad síranem hořečnatým. Těkavý podíl se odstraní odpařením, přičemž se získá krystalický produkt. Tento produkt se rozpustí v ethylacetátu (150 ml), přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3 ml) a voda (3 ml) a směs se míchá po dobu 18 hodin. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací, promyje ethylacetátem a vysuší, přičemž se získá hydrochlorid kyseliny 4-/(2-ethylchinolin-4-yloxy)methyl/fenylborové ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 7 g;

nukleární magnetickorezonanční spektrum je stejné jako spektrum sloučeniny G ze stupně ii) postupu B.

### Postup C

#### Stupeň i)

Směs kyseliny 4-methylfenylborové (34,0 g, 0,25 molu) a 2,2-dimethylpropan-1,3-diolu (926,0 g, 0,25 molu) v cyklohexanu (500 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za současného odstraňování vody azeotropní destilací. Když již nedochází k jímání vody, přidá se N-bromsukcinimid (44,5 g) a azo(bisisobutyronitril) (1,0 g) a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Suspendovaný sukcinimid se odstraní filtrací a ochlazený filtrát se přidá ke směsi 2-ethyl-4-chinolonu (31,2 g, 0,18 molu), uhličitanu draselného (38,4 g, 0,21 molu) a N-methylpyrrolidonu (120 ml). Směs se zahřívá na teplotu 60 až 70 °C po dobu 18 hodin, načež se nechá vychladnout. Přidá se vodný roztok uhličitanu draselného (10%, 400 ml) a vyloučená krystalická sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a cyklohexanem a vysuší při okolní teplotě. Tímto způsobem se získá 2-(4-

/(2-ethylchinolin-4-yloxy)methyl/fenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (H).

Výtěžek: 37 g;

teplota tání: 154 až 156 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl <sub>3</sub> )	1,03(6H,s),
	1,37(3H,t),
	2,94(2H,q),
	3,80(4H,s),
	5,30(2H,s),
	6,72(1H,s),
	7,4-8,3(8H,m).

Stupeň ii)

Směs uhličitanu draselného (1,08 g, 7,8 mmolu), 5-(2-bromfenyl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazolu (1,16 g, 3,2 mmolu) (získaného postupem podle stupně ii) postupu A), vody (10 ml), toluenu (10 ml) a methanolu (10 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C až do okamžiku, kdy se získá čirý roztok. K tomuto čirému roztoku se potom přidá sloučenina H (1,0 g, 2,6 mmolu) a tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0,06 g, 0,05 mmolu) a reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Směs se nechá vychladnout, načež se přidá další množství toluenu (10 ml). Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje toluenem (2 x 20 ml). Sloučené organické fáze se odpaří a získaný odparek se rekrystalizuje z toluenu, přičemž se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin (A) ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 0,8 g;

teplota tání a nukleární magnetickorezonanční spektrum je stejné jako v případě produktu ze stupně v) postupu A.

## Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s výjimkou, spo-

čívající v tom, že se namísto propanthiolu použije ethanol (95%, 0,092 g, 1,9 mmolu) a že se reakční směs míchá po přidání sloučeniny A po dobu 4 hodin, přičemž se tímto způsobem získá 2-ethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/-chinolinhydrochlorid ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 60 %,

teplota tání a nukleární magnetickorezonanční spektrum jsou stejné jako v případě produktu podle příkladu 1.

### Příklad 3

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s výjimkou, spočívající v tom, že se vychází z 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/-5,6,7,8-tetrahydrochinolinu, přičemž se tímto způsobem získá 2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methoxy/-chinolinhydrochlorid ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 54 %;

teplota tání: 235 až 237 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d <sub>6</sub> -DMSO)	1,45(3H,t),
	1,95(4H,m),
	2,75(2H,q),
	3,10(4H,m)
	5,60(2H,s),
	7,32(2H,d),
	7,58(3H,m),
	7,73(2H,m),
	7,85(2H,d).

Výchozí látka byla získána následujícím postupem D nebo E.

### Postup D

Postupuje se stejně jako ve stupni v) postupu A, přičemž se však vychází z 2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4(1H)-

chinolonu/majícího teplotu tání 226 až 227 °C a následující nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d<sub>6</sub>-DMSO)

1,15(t,3H),
1,55-1,75(m,4H),
2,25(t,2H),
2,4(q,2H),
2,45-2,55(m,2H),
5,8(s,1H),

a získaného za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným pro přípravu 2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-4(1H)-chinolonu v Liebigs Ann. Chem. 1982, 1656, avšak redukováním meziprojektu, 2-ethyl-4(1H)-chinolonu (teplota tání: 178-181 °C) katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru tvořeného oxidem platičitým v kyselině octové za atmosférického tlaku/ a takto se získá 2-ethyl-4-(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/-5,6,7,8-tetrahydrochinolin ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 60 %;

teplota tání: 205 až 207 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl<sub>3</sub>)

1,30(3H,t),
1,90(4H,m),
2,60-3,00(6H,m),
5,04(2H,m),
6,52(2H,d),
6,60(1H,s),
6,80(2H,d),
7,11(2H,d),
7,40(1H,d),
7,67(2H,d),
7,92(3H,m).

### Postup E

Stupeň i)

Ke směsi 2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4(1H)-chinolonu (660 mg) a kyseliny 4-brommethylyfenylborové (800 mg) (získané postupem popsaným v J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 835) v N,N-dimethylformamidu (12 ml) se pod atmosférou argonu přidá hydrid sodný (60% disperze v oleji, 180 mg). Směs se potom míchá po dobu 40 hodin, načež se k ní přidá voda (0,2 ml). Těkavý podíl se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v teplém 0,5M vodném roztoku hydroxidu sodného (10 ml). Nerozpustěný podíl se odstraní filtrací a filtrát se okyselí na hodnotu pH 4 20% vodným roztokem kyseliny citronové. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou (20 ml) a vysuší za vysokého vakua, přičemž se získá kyselina 4-(2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-4-yl)oxymethyl/fenylborová (A) (1,15 g).

Teplota tání: 229 až 231 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(d <sub>6</sub> -DMSO)	1,3(t,3H),
	1,6-1,9(m,4H),
	2,5-2,7(m,2H),
	2,75-2,95(m,4H),
	5,4(s,2H),
	7,3(d,2H),
	7,4(s,1H),
	7,5(d,2H).

Stupeň ii)

K suspenzi sloučeniny A (200 mg) a 5-(2-bromfenyl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazolu (202 mg) v toluenu (2 ml), ethanolu (0,5 ml) a 2M vodném roztoku uhličitanu sodného (0,58 ml) se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paládium (40 mg). Směs se odplyní a umístí pod atmosféru argonu, načež se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Získaný roztok se ochladí na okolní teplotu a k roztoku se přidá dichlormethan (30 ml) a voda (10 ml). Organická vrstva se oddělí, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odežene odpařením. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií, při-

čemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 3:1. Produkt získaný z odpovídající frakce eluátu se rozetře se směsí etheru a hexanu, přičemž se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methoxy/-5,6,7,8-tetrahydrochinolin .

Výtěžek: 134 mg;

nukleární magnetickorezonanční spektrum a teplota tání jsou stejné jako v případě produktu z postupu D.

#### Příklad 4

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s výjimkou, spočívající v tom, že se namísto propanthiolu použije 4-fluor-thiofenol (0,243 g) a že se reakční směs zahřívá po přidání sloučeniny A při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Reakční směs se potom přidá k vodě (10 ml) a promyje etherem (2 x 10 ml); pH vodné fáze se nastaví na hodnotu 7 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací a rekrystalizuje z ethanolu, přičemž se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinhydrochlorid ve formě pevné látky.

Výtěžek: 54 %;

teplota tání a nukleární magnetickorezonanční spektrum jsou stejné jako v případě produktu z příkladu 1.

#### Příklad 5

Postupuje se stejně jako v příkladu 3 s výjimkou, spočívající v tom, že se namísto hydridu sodného a propanthiolu použije methoxid sodný (2 ekvivalenty) nebo ethoxid sodný (2 ekvivalenty) v N-methylpyrrolidonu a že se reakce provádí při okolní teplotě, přičemž se takto získá 2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/-chinolinhydrochlorid.

Výtěžek: 80 až 90 %;

teplota tání a nukleární magnetickorezonanční spektrum jsou

stejně jako v případě produktu z příkladu 3.

Příklad 6

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s výjimkou, spočívající v tom, že se namísto sloučeniny A použije 2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/imidazol a že se reakční směs míchá po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se potom odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě (5 ml). Vodný roztok se promyje etherem (2 x 10 ml), okyselí 2M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové k dosažení hodnoty pH 4 a extrahuje dichlormethanem (4 x 15 ml). Sloučené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se potom rozetře se směsí etheru a hexanu, přičemž se získá 2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/imidazol ve formě žlutohnědého pevného produktu.

Výtěžek: 30 %;

teplota tání: 102 až 105 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl<sub>3</sub> + d<sub>6</sub>-DMSO)

0,86(t,3H),  
1,34(m,2H),  
1,62(m,2H),  
2,60(t,2H),  
4,47(s,2H),  
5,27(s,2H),  
7,4-7,75(m,4H),  
7,01(d,2H),  
7,14(d,2H);

hmotové spektrum:

(-ve FAB, DMSO/glycerol) 421 (M-H)<sup>-</sup>.

Výchozí látka, 2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-imidazol, se získá následujícím způsobem:

k roztoku 2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazolu (připravenému postupem popsáním v patentu US 4355040) (0,56 g) a 5-(4'-brommethylbifenyl-2-yl)-1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazolu (1,3 g) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se přidá uhličitan draselný (0,48 g) a směs se míchá pod atmosférou argonu po dobu 5 hodin při teplotě 60 °C. Směs se potom ochladí na okolní teplotu, přidá se voda (60 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Sloučené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla odpařením. Zbytek se přečistí mžikovou chromatografií, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru 1:1, přičemž se získá 2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-1-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methylimidazol (180 mg) ve formě světležlutého pevného produktu.

Teplota tání: 182 až 186 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl<sub>3</sub>)

0,87(t,3H),  
1,32(m,2H),  
1,65(m,2H),  
2,49(t,2H),  
4,57(s,2H),  
5,15(s,2H),  
6,58(d,2H),  
6,75(d,2H),  
6,90(dd,2H),  
7,36(dd,1H),  
7,65(m,2H),  
7,85(dd,1H),  
8,00(dd,2H);

hmotové spektrum:

(+ve FAB, DMSO(CH<sub>3</sub>OH/m-nitrobenzylalkohol): 544 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 7

K roztoku 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinu (10 g) v N-methyl-

pyrrolidonu (30 ml) se při teplotě 15 až 20 °C přidá methoxid sodný (30% roztok v methanolu, 7,2 ml) a roztok se míchá po dobu 4 hodin. Přidá se methylišobutylketon (30 ml) a směs se zahřívá na teplotu 40 °C. Potom se po kapkách přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (5,8 ml), přičemž se udržuje teplota roztoku v teplotním rozmezí 40 až 45 °C. Přidá se voda a směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě 40 °C. Směs se ochladí na okolní teplotu a suspendovaný pevný podíl se oddělí filtrací. Pevný podíl se promyje vodou (2 x 8 ml), potom ethanolem (2 x 8 ml), načež se vysuší za vakua při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 2-ethyl-4-/(2'-(1H)-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinhydrochlorid ve formě pevného produktu.

Výtěžek: 74 %.

Po rekrystalizaci z ethanolu byl získán produkt s teplotou tání a nukleárním magnetickorezonančním spektrem, které byly stejné jako v případě produktu z příkladu 1.

#### Příklady 8 až 12

Postupuje se stejně jako v příkladu 7, přičemž se vychází z následujících výchozích látek obecného vzorce VI za vzniku 2-ethyl-4-/(2'-(1H)-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinhydrochloridu ve výtěžcích 5 až 40 %:

2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-N,N-dimethylsulfonamidofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin (použit v příkladu 8);  
teplota tání: 70 až 80 °C;

2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-kyanofenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methoxy/chinolin (použit v příkladu 9); teplota tání: 224 až 225 °C;

2-ethyl-4-/2'-(1-(4-kyano-3-trifluormethylfenyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin (použit v příkladu 10);  
teplota tání: 165 až 166 °C;

2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-tetrazol-5-yl)-

bifenyl-4-yl)methoxy/chinolin (použit v příkladu 11); teplota tání: 211 až 213 °C;

2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-pyridyl)-1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methoxy/chinolin (použit v příkladu 12); teplota tání: 155 až 170 °C.

Výchozí látky obecného vzorce VI použité v příkladech 8 a 9 byly získány za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným ve stupních i) až v) postupu A, přičemž se vychází z 4-(N,N-dimethylsulfonamido)anilinu a 4-kyanoanilinu. Takto získanými meziprodukty jsou:

2-brom-N-(4-N,N-dimethylsulfonamido)benzamid  
teplota tání: 184-186 °C;

2-brom-N-(4-kyanofenyl)benzamid  
teplota tání: 187 °C;

5-(2-bromfenyl)-1-(4-(N,N-dimethylsulfonamido)fenyl)-1H-tetrazol  
teplota tání: 169 až 170 °C;

5-(2-bromfenyl)-1-(4-kyanofenyl)-1H-tetrazol  
teplota tání: 117 až 118 °C;

5-(4'-methylbifenyl-2-yl)-1-(4-(N,N-dimethylsulfonamido)fenyl)-1H-tetrazol  
teplota tání: 182 až 184 °C;

5-(4'-methylbifenyl-2-yl)-1-(4-kyanofenyl)-1H-tetrazol  
nukleární magnetickorezonanční spektrum:  
2,3(s,3H), 6,4-7,9(m,12H);

5-(4'-brommethylbifenyl-2-yl)-1-(4-N,N-dimethylsulfonamido)fenyl-1H-tetrazol  
teplota tání: 174 až 176 °C;

5-(4'-brommethylbifenyl-2-yl)-1-(4-kyanofenyl)-1H-tetrazol  
teplota tání: 198 až 200 °C.

Výchozí látka obecného vzorce VI, použitá v příkladu 10 se získá za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným v postupu C příkladu 1, přičemž se však ve stupni ii) použije 5-(2-bromfenyl)-1-(4-kyano-3-trifluormethylfenyl)-1H-tetrazol, který se zase získá postupem, který je analogický s postupem, popsaným ve stupních i) a ii) postupu A příkladu 1, přičemž se vychází z 4-kyano-3-trifluormethylanilinu (získaného postupem popsaným v J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1051).

Takto získanými meziprodukty jsou:

2-brom-N-(4-kyano-3-trifluormethylfenyl)benzamid

teplota tání: 156 až 160 °C a

5-(2-bromfenyl)-1-(4-kyano-3-trifluormethylfenyl)-1H-tetrazol

teplota tání: 177 až 179 °C.

Výchozí látka obecného vzorce VI použitá v příkladu 11 se získá za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným ve stupních ii) až v) postupu A příkladu 1, přičemž se vychází z 2-brom-N-(4-methylsulfonylfenyl)benzamidu. Takto získanými meziprodukty jsou:

5-(2-bromfenyl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-tetrazol

teplota tání: 172 až 175 °C;

5-(4'-methylbifenyl-2-yl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-tetrazol

nukleární magnetickorezonanční spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 2,4(s,3H), 3,4(s,3H), 6,6-8,1(m,12H) a

5-(4'-brommethylbifenyl-2-yl)-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-tetrazol

teplota tání: 192 až 194 °C.

2-Brom-N-(4-methylsulfonylfenyl)benzamid byl získán následujícím způsobem:

Stupeň i)

Směs kyseliny 2-brombenzoové (40 g), acetonitrilu (100 ml)

a thionylchloridu (16 ml) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Roztok se potom ochladí na okolní teplotu, načež se přidá k suspenzi 4-methylmerkaptóanilinhydrochloridu (8,7 g) v acetonitrilu (100 ml). Směs se potom ochladí na teplotu nižší než 5°C a ke směsi se přidá triethylamin (17,3 ml). Směs se potom nechá ohřát na okolní teplotu, načež se k ní přidá voda (50 ml). Vyloučená sraženina se oddělí filtrací a promyje postupně 4% vodným roztokem hydroxidu sodného (2 x 25 ml), 4% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 25 ml) a vodou (50 ml). Potom se vysuší za vakua, přičemž se takto získá 2-brom-N-(4-methylmerkaptófenyl)benzamid (A).

Výtěžek: 13,5 g;

teplota tání: 137 až 138 °C.

Stupeň ii)

Benzamid A (3,2 g), toluen (20 ml) a kyselina mravenčí (5 ml) se zahřívají na teplotu 60 °C, přičemž se k této směsi pomalu přidá roztok hydrogenperoxidu ve vodě (60%, 1,2 ml). Tato směs se potom míchá po dobu 45 minut, načež se k ní přidá další množství (1,2 ml) uvedeného vodného roztoku hydrogenperoxidu. Směs se potom zahřívá na teplotu 60 až 70 °C po dobu 3 hodin, načež se ochladí. Vykryštalizovaný pevný podíl se oddělí filtrací a promyje 2M vodným roztokem sirnatanu sodného (10 ml), vodou (10 ml) a toluenem (2 x 10 ml). Pevný podíl se potom vysuší za vakua, přičemž se získá 2-brom-N-(4-methylsulfonylphenyl)benzamid.

Výtěžek: 3 g;

teplota tání: 168 až 169 °C.

Výchozí látka obecného vzorce VI použitá v příkladu 12 se získá postupem, který je analogický s postupem popsaným ve stupni iii) postupu B příkladu 1, přičemž se však namísto tetrakis(trifenylfosfin)paládia použije chlorid paladnatý a vychází se z 5-(2-bromfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-tetrazolu, který se zase získá za použití postupu, který je analogický

s postupem, popsaným ve stupních i) a ii) postupu A příkladu 1, přičemž se vychází z 4-aminopyridinu. Takto získanými meziprodukty jsou:

2-brom-N-(4-pyridyl)benzamid

teplota tání : 185 až 186 °C a

5-(2-bromfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-tetrazol

teplota tání: 121 až 122 °C.

### Příklad 13

Postupuje se stejně jako v příkladu 7 s výjimkou, spočívající v tom, že se vychází z 2-ethyl-4-/(2'-(1-(4-nitrofenyl)-1H-tetrazol-5-ylbifenyl-4-yl)methoxy/-5,6,7,8-tetrachinolinu, přičemž se získá 2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methoxy/chinolinhydrochlorid.

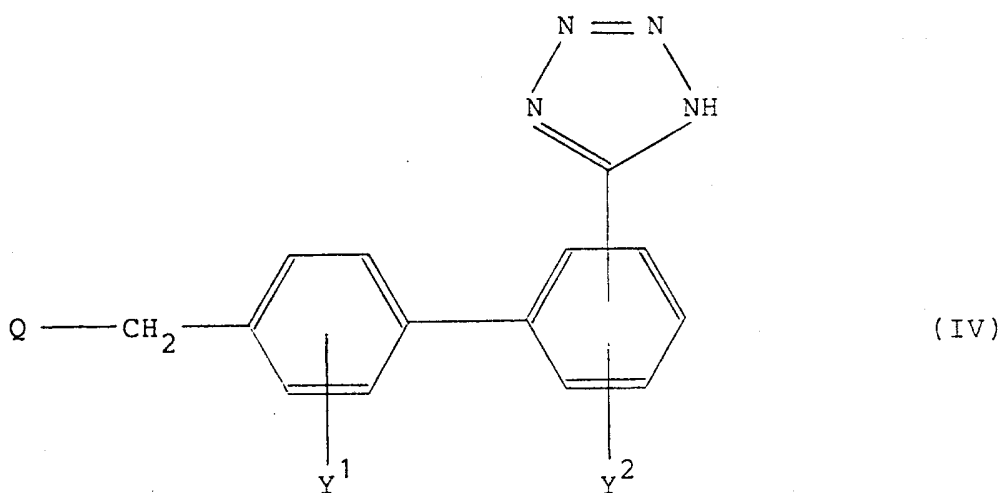
Výtěžek: 70 %;

teplota tání a nukleární magnetickorezonanční spektrum jsou stejné jako v případě produktu z příkladu 3.

Pril.	ÚRAD PRŮMYSLOVÝ A OBLEVNÝ	14. 1. 92	002102
-------	---------------------------------	-----------	--------

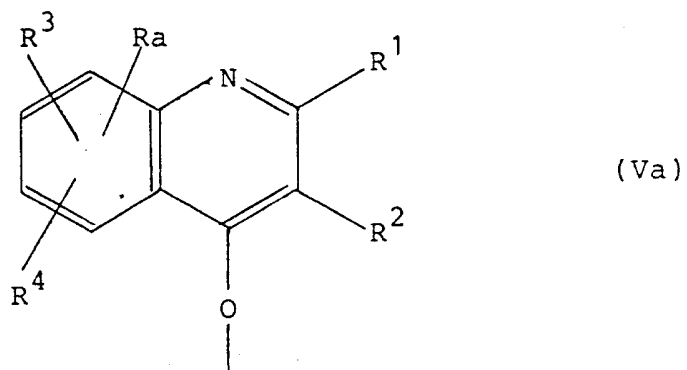
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy chinolinových, pyridinových a imidazolových derivátů obecného vzorce IV



ve kterém Q je zvolen z množiny zahrnující

1) 4-chinolyloxy-zbytek obecného vzorce Va



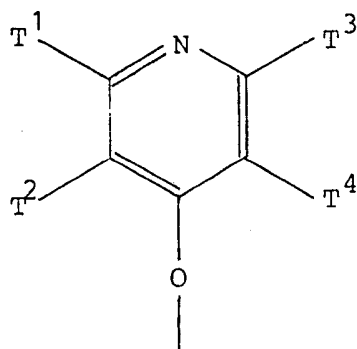
ve kterém

- R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž posledně uvedená skupina obsahuje jeden nebo více fluorových substituentů nebo nese cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,
- R<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano skupinu, nitro-skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,
- R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fluoralkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu, nitro-skupinu, aminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, dialkylaminoalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, karbamoylovou, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)-karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které má alkoxylová skupina 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž posledně uvedená skupina nese aminový substi-

tuent, hydroxylový substituent nebo alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo  $R^3$  a  $R^4$  dohromady tvoří alkylendioxy-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy připojenou k přilehlým atomům uhlíku benzenového zbytku vzorce I a

Ra znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu nebo nitro-skupinu,

2) 4-pyridyloxy-zbytek obecného vzorce Vb



(Vb)

ve kterém

$T^1$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, přičemž poslední uvedená skupina obsahuje jeden nebo více fluorových substituentů nebo nese cykloalkylový substituent se 3 až 8 uhlíkovými atomy, alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylový substituent,

$T^2$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

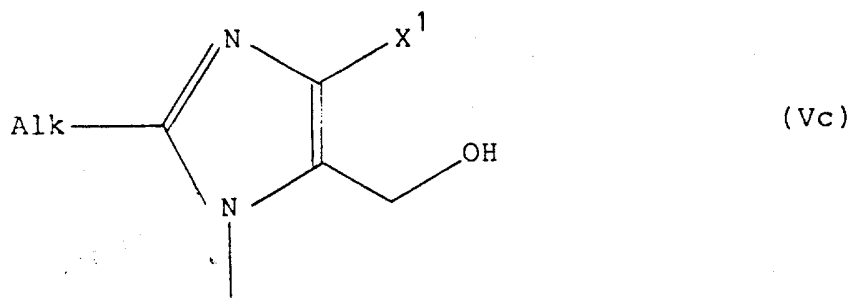
alkenyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkenylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, nitro-skupinu, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy,

T<sup>3</sup> je zvolen z množiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, aminovou, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy a libovolný z významů definovaných pro T<sup>1</sup>,

T<sup>4</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy, která případně nese aminový substituent, alkanoylaminový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylkarbonylaminový substituent, hydroxylový substituent nebo alkoxylový substituent s 1 až 4 uhlíkovými atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkenyloxykarbonylovou skupinu, ve které alkenylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů, kyano-skupinu, nitro-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, formylovou skupinu, atom halogenu, aminovou skupinu, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, 3-alkylureido-skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo T<sup>4</sup> znamená skupinu obecného vzorce -A<sup>1</sup>.A<sup>2</sup>.E, ve kterém A<sup>1</sup> znamená karbonyloxy-skupinu, A<sup>2</sup> znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy a E je zvolen z množiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyloxy-skupinu, fenylalkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, pyridylalkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, 4-morfolinoalkoxylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylaminovou skupinu,

aminovou skupinu, alkylaminovou a dialkylaminovou skupinu s nejvýše 6 uhlíkovými atomy, alkanoylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkylsulfonylaminovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylsulfonylaminovou skupinu, sulfamoylaminovou skupinu ( $-\text{NH} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ ), karboxamidomethylaminovou skupinu ( $-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ ), alkanoyloxy-skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylkarbonyloxy-skupinu, aminokarbonyloxy-skupinu ( $-\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ ), alkylaminokarbonyloxy-skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karbamoylovou, N-alkylkarbamoylovou a di-(N-alkyl)-karbamoylovou skupinu s nejvýše 7 uhlíkovými atomy, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, 4-morfolino-skupinu, 1-imidazolylovou skupinu a sukcinimido-skupinu, nebo E znamená skupinu obecného vzorce  $-\text{A}^3 \cdot \text{E}^1$ , ve které  $\text{A}^3$  znamená oxy-skupinu, oxykarbonylovou skupinu nebo imino-skupinu a  $\text{E}^1$  znamená 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 dusíkové atomy a připojený k  $\text{A}^3$  kruhovým uhlíkovým atomem, nebo  $\text{A}^3$  znamená oxykarbonylovou skupinu a  $\text{E}^1$  znamená 4-morfolino-skupinu nebo 5- nebo 6-členný nasycený heterocyklický kruh obsahující 1 nebo 2 dusíkové atomy, případně nesoucí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a připojený k  $\text{A}^3$  kruhovým dusíkovým atomem, přičemž v  $\text{E}^1$  je zbytek atomů kruhu tvořen uhlíkovými atomy, nebo  $\text{T}^3$  a  $\text{T}^4$  dohromady tvoří alkylenovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, přičemž jedna z methylenových skupin uvedené skupiny může být případně nahrazena karbonylovou skupinou, nebo alkylenovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, a

3) 1-imidazolylový zbytek obecného vzorce Vc



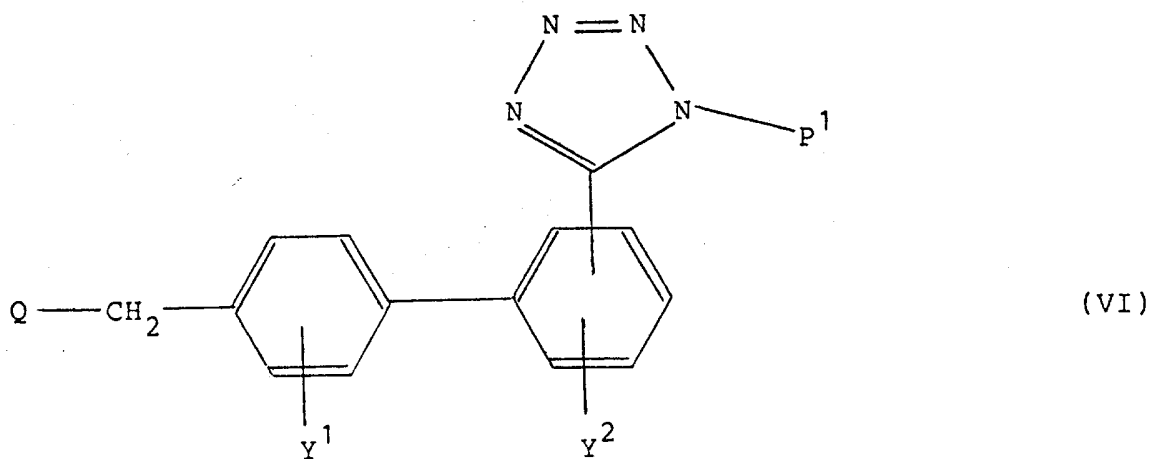
ve kterém

Alk znamená alkylovou skupinu se 3 až 10 uhlíkovými atomy a  
X<sup>1</sup> znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bro-  
mu, atom jodu, nitro-skupinu, trifluormethylovou sku-  
pinu a kyano-skupinu,

Y<sup>1</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-  
kovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými  
atomy, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4  
uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinu, kyano-  
skupinu a nitro-skupinu a

Y<sup>2</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-  
kovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými  
atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-  
skupinu a nitro-skupinu,

nebo jejich netoxických solí, v y z n a č e n ý t í m , že  
se sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém .

$P^1$  znamená elektronově deficitní fenylovou skupinu nebo znamená pyridylovou skupinu nebo pyrimidylovou skupinu, a  $Q$ ,  $Y^1$  a  $Y^2$  mají některý z výše definovaných významů, uvede v reakci s bází zvolenou z množiny zahrnující hydroxid, alkanoát s 1 až 12 uhlíkovými atomy, alkathiolát s 1 až 12 uhlíkovými atomy, fenolát, thiofenolát a difenylfosfid alkalického kovu, přičemž fenylový kruh posledně uvedených tří sloučenin může případně nést alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo atom halogenu,

načež v případě, že je žádoucí připravit netoxickou sůl sloučeniny obecného vzorce IV, potom se tato sůl získá reakcí s příslušnou kyselinou nebo bází poskytující fyziologicky přijatelný iont nebo některým jiným konvenčním postupem pro přípravu soli a

v případě, že je žádoucí připravit opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce IV, potom se způsob provádí za použití opticky aktivní výchozí látky nebo se racemická forma sloučeniny obecného vzorce IV rozštěpí reakcí s opticky aktivní formou vhodné organické báze, načež se takto získaná diastereomerní směs solí rozdělí konvenčním postupem a požadovaná opticky aktivní forma uvedené sloučeniny obecného vzorce IV se uvolní konvenčním působením kyseliny, přičemž  $Q$ ,  $Y^1$  a  $Y^2$  mají některý z výše uvedených významů.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že ve výchozí látce obecného vzorce VI  $P^1$  znamená elektronově deficitní fenylovou skupinu a  $Y^1$  a  $Y^2$  jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-skupinu a nitro-skupinu.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č e n ý t í m, že ve výchozí látce obecného vzorce VI je  $Q$  zvolen z množiny zahrnující

2-methyl-4-chinolyloxy-skupinu,  
2-ethyl-4-chinolyloxy-skupinu,  
2-ethyl-7-hydroxymethyl-4-chinolyloxy-skupinu,  
2-ethyl-6-(2-fluorethoxy)-4-chinolyloxy-skupinu,  
2-ethyl-6-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-chinolyloxy-skupinu,  
2-ethyl-6-isopropoxy-4-chinolyloxy-skupinu,  
2,6-dimethyl-3-(methoxykarbonyl)-4-pyridyloxy-skupinu,  
2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-chinolyloxy-skupinu,  
6,7-dihydro-2-methyl-5H-cyklopenta/b/pyrid-4-yloxy-skupinu,  
2-ethyl-6-methyl-3-(methoxykarbonyl)-4-pyridyloxy-skupinu,  
6-ethyl-2-methyl-3-(methoxykarbonyl)-4-pyridyloxy-skupinu,  
2,6-dimethyl-3-(methoxykarbonyl)-4-pyridyloxy-skupinu,  
6,7-dihydro-2-ethyl-5H-cyklopenta/b/pyrid-4-yloxy-skupinu,  
2,6-dimethyl-3-fenyl-4-pyridyloxy-skupinu,  
2,6-dimethyl-3-(allyloxykarbonyl)-4-pyridyloxy-skupinu a  
2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1-imidazolyl-skupinu,  
přičemž  $Y^1$  a  $Y^2$  znamenají oba atom vodíku a tetrazolová skupina je připojena v poloze ortho vzhledem k přilehlé fenylové skupině.

4. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že ve výchozí látce obecného vzorce VI Q znamená 2-ethyl-4-chinolyloxy-skupinu.

5. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že ve výchozí látce obecného vzorce VI Q znamená 2-ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-chinolyloxy-skupinu.

6. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 5, v y z n a č e n ý t í m , že ve výchozí látce obecného vzorce VI P<sup>1</sup> znamená pyridylovou skupinu, pyrimidylovou skupinu nebo fenylovou skupinu nesoucí 1,2 nebo 3 skupiny mající afinitu k elektronům a vzdalující takto elektrony od uvedené fenylové skupiny, přičemž tyto skupiny jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující atom halogenu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, trifluormethylovou skupinu, dialkylaminosulfonylovou

skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, a alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

7. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 6, v y z n a č e n ý t í m , že ve výchozí látce obecného vzorce VI  $P^1$  znamená 4-nitrofenylovou skupinu.

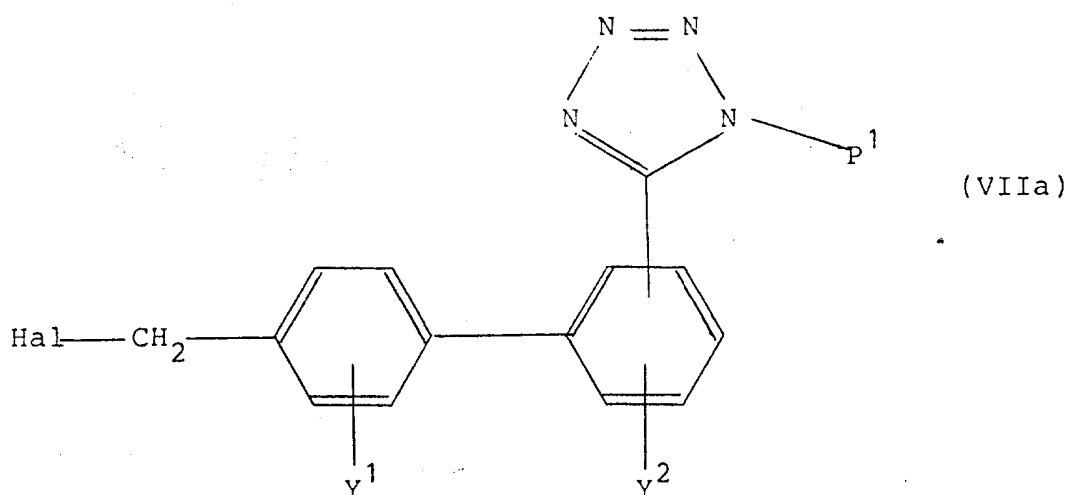
8. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 7, v y z n a č e n ý t í m , že se výchozí látka obecného vzorce VI uvede v reakci s bází zvolenou z množiny zahrnující hydroxid sodný, hydroxid draselný, methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný, propoxid draselný, butoxid sodný, butoxid draselný, methanthiolát sodný, methanthiolát draselný, ethanthiolát sodný, ethanthiolát draselný, propanthiolát sodný, propanthiolát draselný, butanthiolát sodný, butanthiolát draselný, fenolát sodný, fenolát draselný, thiofenolát sodný a thiofenolát draselný, přičemž fenylový kruh posledně uvedených čtyř bází je nesubstituován nebo nese methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

9. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 8, v y z n a č e n ý t í m , že výchozí látka obecného vzorce VI se uvede v reakci s bází zvolenou z množiny zahrnující methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný a ethoxid draselný.

10. Sloučenina obecného vzorce IV podle nároku 1 připravená některým ze způsobů podle nároků 1 až 9 nebo chemickou ekvivalentní modifikací tohoto způsobu.

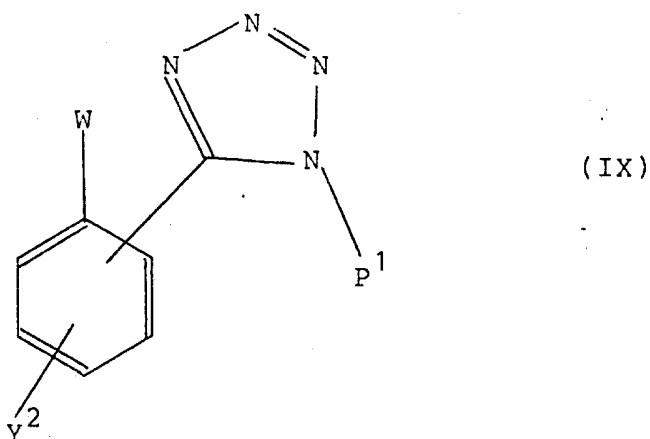
11. Sloučenina obecného vzorce VI, ve kterém Q,  $Y^1$ ,  $Y^2$  a  $P^1$  mají některý z významů definovaných v některém z nároků 1 až 7.

12. Sloučenina obecného vzorce VIIa



ve kterém  $Y^1$  a  $Y^2$  mají některý z významů definovaných v nároku 1 nebo 3,  $P^1$  má některý z významů definovaných v nároku 1, 2, 6 nebo 7 a Hal znamená odštěpitelnou skupinu.

13. Sloučenina obecného vzorce IX



ve kterém  $Y^2$  má některý z významů definovaných v nároku 1 nebo 3,  $P^1$  má některý z významů definovaných v nároku 1, 2, 6 nebo 7 a W znamená atom bromu, atom jodu nebo trifluormethansulfonyloxy-skupinu.

Zastupuje:

*L. Kubert*  
UDr. Jaroslava Trzilevčí