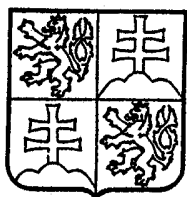


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02799-91.G

(13) A3

5(51) A 61 K 31/505

(22) 11.09.91

(32) 13.09.90

(31) 90/581943

(33) US

(40) 15.04.92

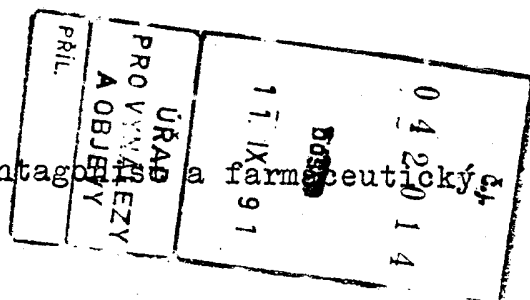
(71) ELI LILLY and COMPANY Patent Division (MAT), Indianapolis, Indiana, US

(72) McCowan Jefferson Ray, Indianapolis, Indiana, US
Thrasher Kenneth Jeff, Beech Grove, Indiana, US
Yu Melvin Joseph, Indianapolis, Indiana, US

(54) 3-Aryl-4(3H)-chinazolinonový CCK antagonist a
farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) 3-Aryl-4(3H)chinazolinonový CCK antagonist vyka-
zuje specifické vázání na cholecystokinin (CCK)
receptory v mozku a/nebo periferní oblasti,
jako jsou pankreas a ileum. Chinazolinony jsou
CCK receptorovými antagonisty a mají therapeutic-
ké použití při ošetřování gastrointestinálních
poruch a poruch centrálního nervového systému a
jsou užitečné pro řízení chuti savců. Používají
se ve formě farmaceutických prostředků.

3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje



Oblast techniky

Vynález se týká biologicky účinných chinazolinonů. Především se vynález týká určitých substituovaných chinazolinonů, které váží receptory cholecystokininu /CCK/, například v mozku nebo v pankreasu, a receptory pro gastrin, například v žaludku. Sloučeniny podle vynálezu jsou CCK a gastrinové antagonisty a jsou užitečné při ošetřování a pro prevenci CCK poruch a poruch souvisících s gastrinem gastrointestinálních, centrálních nervových a chuťových regulačních systémů teplokrevných obratlovců, zvláště lidí.

Dosavadní stav techniky

Cholecystokinin /CCK/ je neuropeptid, zjištěný jak v gastrointestinální tkáni tak v tkáni centrálního nervového systému. Předpokládá se, že CCK má významný úkol při řízení chuti. Mezi působení CCK patří stimulace kontrakce žlučníku, stimulace sekrece enzymů pankreas, inhibice vyprazdňování žaludku a podobné funkce. Uvádí se, že CCK koexistuje s dopaminem v určitých středomozkových neuronech a má tak rovněž vliv na funkci dopaminergických systémů v mozku. Gastrin je neuropeptid, zjišťovaný zvláště v gastrointestinálním traktu. Je jedním z primárních přirozených stimulátorů vylučování žaludeční kyseliny. Má stimulační působení na různé gastrointestinální tkáně.

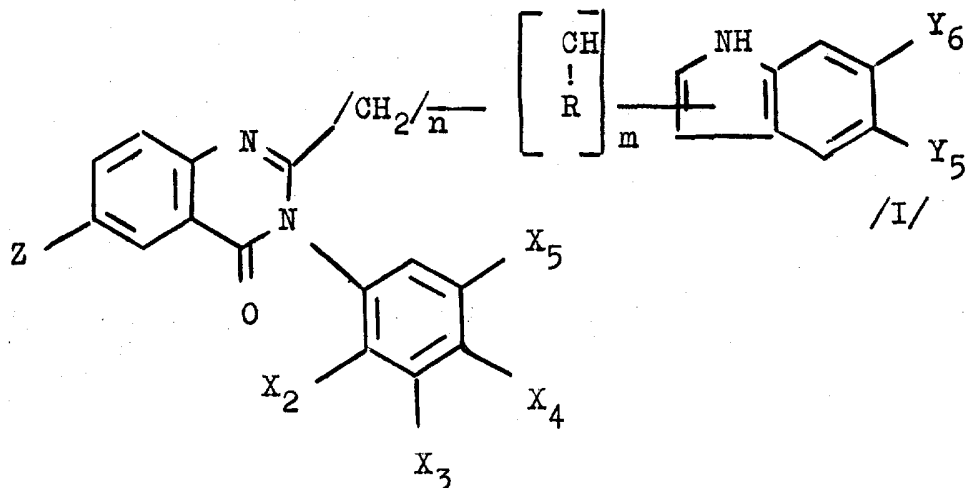
Antagonisty CCK a gastrinu jsou užitečné při ošetřování a pro prevenci poruch souvisících s CCK a gastrinu gastrointestinálního a centrálně nervového systému a pro modulaci systémů ovlivňujících chuť v případě teplokrevných obratlovců. Uvádí se, že rod receptorů CCK a gastrinu zahrnuje tři receptorové podtypy, přičemž se umístění prototypu receptoru uvádí v závorce: CCK-A /pankreas/, CCK-B /mozek/ a gastrin /žaludeční fundus/.

Některé třídy CCK receptorových antagonistů jsou popsány v literatuře. Jedna taková třída zahrnuje deriváty cyklických nukleotidů, například dibutyral cyklický GMP. Jiná taková třída známých CCK antagonistů zahrnuje C-koncové fragmenty a analogy CCK. Jinou třídou CCK receptorových antagonistů jsou aminokyselinové deriváty včetně proglumidu, derivátu glutaramové kyseliny a N-acyltryptofanů, jako například p-chlorbenzoyl-L-tryptofan. Nejnověji byly popsány určité substituované aminofenylové sloučeniny jakožto CCK antagonisty v evropské zveřejněné přihlášce vynálezu číslo 0166355. Pro široký obor možných klinických aplikací sloučenin vážících CCK se vyvíjí intenzivní úsilí k vývinu dalších sloučenin majících schopnost vázat CCK receptory.

Vynález je tedy zaměřen na nové chinazolinony obecného vzorce I, které vykazují CCK a gastrinovou antagonistovou aktivitu. Tyto sloučeniny jsou užitečné při ošetřování a pro prevenci poruch souvisících s CCK gastrointestinálního, centrálně nervového systému a systému ovlivňujícího chuť v případě savců a především lidí. Gastrinové antagonisty jsou obzvláště užitečné při ošetřování a pro prevenci gastrointestinálních vředů.

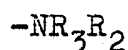
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

- n 1 nebo 2 a
- m 0 nebo 1,
- R atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,
- Z atom vodíku nebo atom halogenu,
- X_2, X_3, X_4, X_5 na sobě nezávisle atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthio-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a skupinu obecného vzorce



kde znamená

R_2 a R_3 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou nebo fenylovou skupinu nebo spolu dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány, pětičlenný nebo šestičlenný kruh, nebo

X_r a X_{r+1} kde r znamená 2, 3 nebo 4 vytvářejí dohromady dvoumocnou alkylenovou skupinu s 3 až 5 atomy uhlíku nebo methylenedioxy skupinu a

Y_5 a Y_6 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Výrazem "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Jako takové skupiny se uvá-

dějí skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek.-butylová a terc.-butylová skupina.

Zde uváděným výrazem "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se vždy míní alkylová ^{nebo cykloalkylová} skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku. Jakožto takové skupiny se příkladně uvádí skupina methylová, ethylová, n-propylová, iso-propylová, cyklopropylová, n-butylová, isobutylová, methylcyklopropylová, cyklobutylová, sek.-butylová, terc.-butylová, n-pentylová, cyklopentylová, 2-methylbutylová, 3-methylbutylová, n-hexylová, cyklohexylová a 4-methylpentylová skupina.

Výrazem "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku a spojenými prostřednictvím atomu kyslíku. Jako takové skupiny se příkladně uvádějí methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, isopropoxyskupina, cyklopropoxyskupina, n-butoxyskupina, isobutoxyskupina, terc.-butoxyskupina, sek.-butoxyskupina, cyklobutoxyskupina, n-pentoxyskupina, cyklopentoxyskupina, 3-methylbutoxyskupina, n-hexyloxyskupina, 2-methylpentoxyskupina, cyklohexyloxyskupina.

Výrazem "alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku a spojenými prostřednictvím atomu síry. Jakožto také skupiny se příkladně uvádějí methylthioskupina, ethylthioskupina, n-propylthioskupina, isopropylthioskupina, cyklopropylthioskupina, n-butylthioskupina, isobutylthioskupina, terc.-butylthioskupina, sek.-butylthioskupina, cyklobutylthioskupina, n-pentylthioskupina, cyklopentylthioskupina, 2-methylbutylthioskupina, n-hexylthioskupina, 4-methylpentylthioskupina a cyklohexylthioskupina.

Výrazem "atom halogenu" se zde vždy míní atom fluoru, chloru nebo bromu.

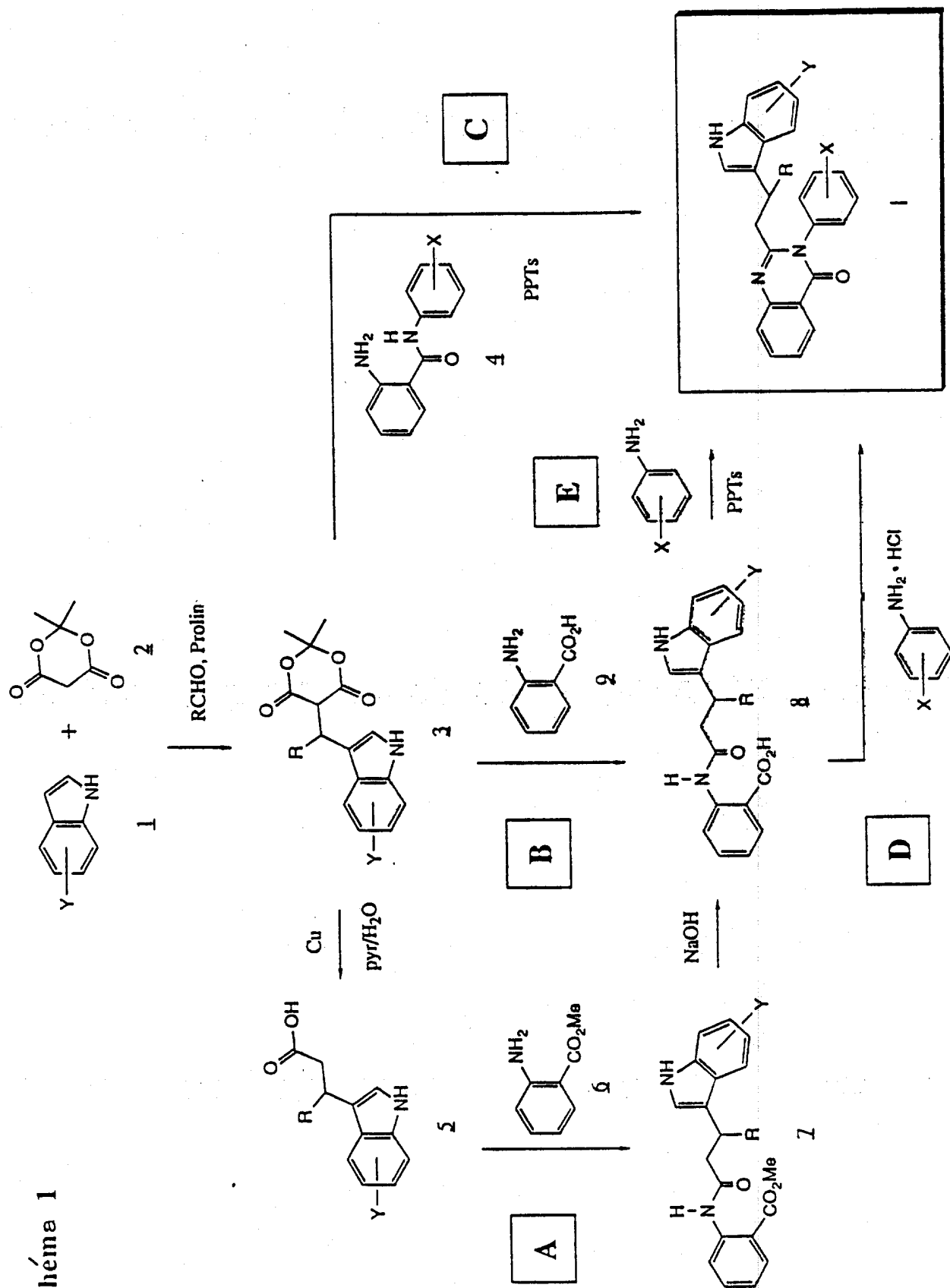
Výrazem "alkylenová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku" se zce vždy míní následující skupiny:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ skupina.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená m 0, n 2 a Z atom vodíku. Jinou výhodnou skupinou jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená Y_6 atom vodíku a Y_5 atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu. Z uvedených sloučenin jsou nejvýhodnějšími sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X_2 a X_5 atom vodíku a alespoň jeden ze symbolů X_3 a X_4 atom vodíku a druhý alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-\text{NR}_2\text{R}_3$ a především, kde znamená X_4 atom vodíku a X_3 alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Se zřetelem na následující schéma 1 se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu připravují obecně reakcí indolu 1 a Meldrumovy kyseliny 2 a aldehydu obecného vzorce RCHO /formaldehydu, tedy R znamená atom vodíku/ v přítomnosti prolinu [Diane S. Farlow, Michael E. Flaugh, Saron D. Horvath, Edward R. Lavagnino a Paul Franc, Organic Preparations and Procedures Int. 13/1/, 39, 1981/ za vzniku kondenzačního aduktu 3, který se může převádět přímo za použití cesty C na chinazolin obecného vzorce I reakcí s o-aminobenzanilidem 4 v přítomnosti pyridinium-p-toluensulfonátu /PPTS/ při refluxování pyridinu. Nebo cestou A kondenzační adukt 3 se může dekarboxylovat ve vodném pyridinu v přítomnosti měďného prášku na meziprodukt kyselinu indolylpropionovou 5. Tato kyselina se nechává reagovat s methylantranilátem 6 za vzniku esteru 7. Hydrolyzou esteru 7 se získá odpovídající karboxylová kyselina 8, která reaguje za zvýšené teploty s anilinhydrochloridem cestou D nebo s anilinem v přítomnosti pyridinium-p-toluensulfonátu /cesta E/ za vzniku chinazolinu obecného vzorce I. Kyselina 8 jakožto meziprodukt se může připravovat přímo z aduktu 3 reakcí s antranilovou kyselinou 9 v refluxovaném pyridinu /cesta B/.

Schéma 1



Výraz "farmaceuticky vhodné soli" zahrnuje soli, které se vytvářejí standardními reakcemi kyselina-zásada se zásaditými skupinami. Tak se mohou farmaceuticky vhodné soli podle vynálezu připravovat běžnými chemickými způsoby ze sloučenin obecného vzorce I, které obsahují zásaditý podíl. Obecně se soli připravují reakcí voné zásady se stechiometrickým množstvím nebo s nadbytkem žádané solitvorné kyseliny ve vhodném rozpouštědle nebo ve vhodné směsi rozpouštědel. Vhodné solitvorné kyseliny zahrnují anorganické kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, sulfaminová, fosforečná a dusičná a organické kyseliny, jako je například kyselina octová, propionová, jantarová, glykolová, stearová, mléčná, citronová, jablečná, vinná, askorbová, pamoová, maleinová, hydromaleinová, fenylactová, glutamová, benzoová, salicylová, sulfanilová, 2-acetoxybenzoová, fumarová, tolaensulfonová, methansulfonová, ethandisulfonová, šťavelová, benzensulfonová, pikrová, skořicová.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se váží na CCK receptory v mozkových a/nebo periferních místech, jako je pankreas, žlučník a ileum. Jejich schopnost antagonizovat CCK a gastrin umožňují používání těchto sloučenin jakožto farmaceutických prostředků pro ošetřování a pro prevenci chorobných stavů souvisejících s CCK nebo gastrinem například gastrointestinálních potíží a poruch, jako jsou střevní potíže, vředy, nadbytečná pankreatická nebo žaludeční sekrece, akutní pankreatitida, poruchy centrálního nervového systému a další stavy způsobené interakcí CCK s dopaminem, jako jsou neuroleptické potíže, pozdní dyskinesie, Parkinsonova choroba, psychozy nebo Gilles de la Tourette syndrom a potíže systému regulujícího chuť.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky vhodný nosič, excipient nebo ředidlo. Takové prostředky se mohou připravovat pro orální nebo parenterální podávání pro ošetřování a pro prevenci poruch gastrointestinálních, centrálních nervových systémů a systémů regulujících

chuť v případě teplokrevných obratlovců zvláště lidí.

Pro orální podání antagonist CCK nebo gastrinu podle vynálezu, vybraná sloučenina obecného vzorce I se může podávat například ve formě tablet nebo kapslí nebo vodných roztoků nebo suspenzí. V případě tablet se jakožto běžné excipienty uvádějí pojidla, například sirup, akacia, želatina, sorbitol, tragakant, polyvinylpyrrolidin /Povidon/, methylcelulóza, ethylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, sacharóza a škrob; plnidla a nosiče, například kukuřičný škrob, želatina, laktóza, sacharóza, mikrokrystallická celulóza, kaolin, mannitol, dikalciumfosfát, chlorid sodný a kyselina alginová; mazadla například stearát hořečnatý; disintegranty například kroskarmellosa, mikrokrystallická celulóza, kukuřičný škrob, natriumškrobglykolát a kyselina alginová; a vhodná smáčedla například laurylsulfát. Pro orální podávání ve formě kapslí se jakožto vhodná ředidla uvádějí laktosa a sušený kukuřičný škrob. V případě, kdy jsou pro podávání vhodné vodné suspenze, může se účinné látky obecného vzorce I používat spolu s emulgačními a suspenzačními činidly, jako je například sorbitol, methylcelulóza, směs glukózy a cukrového sirupu, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, stearáthlinový gel nebo hydrogenovaný jedlý olej, například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol; ochucovací činidla, například pepermint, esence šery; a konzervační přísady, jako je například methyl-p-hydroxybenzoát nebo ethyl-p-hydroxybenzoát a kyselina askorbová.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se mohou také připravovat pro parenterální použití. Takové prostředky mají zpravidla formu isotonických roztoků účinné látky v souladu se standardními farmaceutickými zvyklostmi.

Vhodná dávka sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I pro použití jakožto antagonist CCK nebo gastrinu v případě lidí se značně mění v závislosti na věku, hmotnosti a odezvy jednotlivého ošetřovaného jedince, jakož také v závislosti na závažnosti chorobných příznaků a na povaze a podmínkách oše-

třovaného stavu. Výhodnou denní dávku proto zpravidla stanovuje ošetřující lékař. Například ačkoliv je ve většině případů účinnou denní dávkou sloučeniny obecného vzorce I přibližně 0,05 mg/kg až přibližně 50 mg/kg je výhodnou dávkou přibližně 0,5 až přibližně 20 mg/kg ve formě jedné nebo několika denních dávek.

Následující příklady praktického provedení vynález toli-ko objasňují, nijak jej však neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-[3-/3-Indolyl/ethyl]-3-fenyl-4-/3H/chinalozinon /cesta A/E/

Do roztoku 3-/3-indolyl/propionové kyseliny /6,0 g, 32 mmol/ ve 100 ml tetrahydrofuranu při teplotě místnosti se vnese 1,1-karbonyldiimidazol /5,14 g, 32 mmol/. Reakční směs se míchá v suchém prostředí po dobu 30 minut, načež se přidá methylantranilát /4,79 g, 32 mmol/ a reakční směs se míchá pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Skutečnost, že již reakce neprobíhá, se zjišťuje chromatografií v tenké vrstvě /TLC/. Pyridinium-p-toluensulfonát /PPTS/ /6,36 g, 25 mmol/ se přidá a směs se míchá pod zpětným chladičem po dobu dvou dnů. Reakční směs se pak nechá ochladit a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Vzniklý produkt se vyjme do ethylacetátu a promyje se /1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou/ a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Zkoncentrováním ve vakuu se získá světle žlutá pevná látka, která se trituruje se systémem ethylacetát/hexan, čímž se po filtraci získá 7,19 g /70 % teorie/ 3-/3-indolyl/-N-/2-methoxykarbonylfenyl/propionamid ve formě bílé granulované pevné hmoty.

Methylester produktu /7,19 g, 22,3 mmol/ se rozpustí ve 75 ml methanolu a 25 ml 1N hydroxidu sodného. Reakční

směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 30 minut, ochladí se na teplotu místnosti a zkoncentruje se ve vakuu. Vodný zbytek se zředí vodou a promyje se jednou diethyletherem. Vodná fáze se oddělí, okyslí se 40 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou a vysuší se bezvodým síranem sodným. Odpařením k suchu ve vakuu se získá pevná látka, která po triturování s 40% ethylacetátu v hexanech a po filtraci poskytuje 6,34 g /92 % teorie/ bílé granulované pevné hmoty s hodnotou MS 308 /M⁺/, konsistentní a pokládanou za meziprodukt 3-/3-indolyl/-N-/2-karboxyfenyl/propionamid.

Do roztoku 3-/3-indolyl/-N-/2-karboxyfenyl/propionamidu /6,20 g, 20 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 1,1-karbonyldiimidazol /3,26 g, 20 mmol/. Reakční směs se míchá v suchém prostředí po dobu 30 minut, načež se přidá anilin /2 ml, 22 mmol/ a pyridinium-p-toluensulfonát /PPTS/ /4,03 g, 16 mmol/. Vzniklá reakční směs se míchá pod zpětným chladičem po dobu dvou dnů. Reakční směs se nechá ochladit a odpaří se ve vakuu k suchu. Zbylý produkt se vyjme do ethylacetátu a promyje se /1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou/, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá hnědý olej, který se nechá vykrystalovat ze systému ethylacetát/hexany. Produkt se překrystaluje ze systému methanol/ethylacetát, čímž se získá 2,28 g 2-[2-/3-indolyl/ethyl]-3-fenyl-4-/3H/chinaloninon ve formě prachovitých bílých jehlic o teplotě tání 193 až 194 °C; FABMS a EIMS 366 /M⁺/; IR /KBr/ 1672 CM⁻¹.

Analýza pro C₂₄H₁₉N₃O

vypočteno:	C	78,88	H	5,24	N	11,50
nalezeno:	C	78,65	H	5,26	N	11,36

Příklad 2

2-/3-Indolylmethyl/-3-fenyl-4-/3H/chinazolinon

/Cesta A/E modifikovaná/ Do roztoku 3-indolctové kyseliny /5,79 g, 33,1 mmol/ ve 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 1,1-karbonyldiimidazol /5,36 g, 33,1 mmol/. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut v prostředí dusíku. Přidá se methylantranilát /5,0 g, 33,1 mmol/ a pyridinium-p-toluensulfonát /20,0 g, 80 mmol/ do reakční směsi, která se pak míchá pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin, pak se ochladí a zkoncentruje se téměř k suchu ve vakuu. Produkt, který se získá jako zbytek, se rozdělí mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Dvofázová směs se zahřívá tak dlouho, až se získají dvě čiré vrstvy. Vodná vrstva se oddělí a organická vrstva se nechá vychladnout, promyje se /vodou, 1N hydroxidem sodným a solankou/, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Vzniklý produkt se trituruje s ethylacetátem a hexanem a oddělí se filtrací za pomoci vakua, čímž se získá 8,85 g 2-/3-indolyl/-N-/2-methoxykarbonylfenyl/acetamidu ve formě bledě žluté granulární pevné látky, která se deesterifikuje varem pod zpětným chladičem ve směsi 100 ml methanolu a 32 ml 1M hydroxidu sodného po dobu 30 minut. Produkovaná kyselina se izoluje zkoncentrováním deesterifikované směsi ve vakuu, okyselí se 40 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se do ethylacetátu. Organická vrstva se promyje solankou, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Triturováním se systémem ethylacetát/hexany a filtrací za pomoci vakua se získá 8,0 g 2-/3-indolyl/-N-/2-karboxyfenyl/acetamidu ve formě lehké bílé pevné hmoty o teplotě tání 205 až 207 °C.

Analyza pro $C_{17}H_{14}N_2O_3$

vypočteno:	C	69,38	H	4,79	N	9,52
nalezeno:	C	69,29	H	4,93	N	9,45

Do roztoku shora uvedeného produktu /7,0 g, 23,8 mmol/ ve 100 ml tetrahydrofuranu při teplotě místnosti se vnese 1,1-karbonyldiimidazol /4,24 g, 26,2 mmol/. Reakční směs se

míchá po dobu 30 minut, načež se přidá anilin /2,4 ml, 26 mmol/ a pyridinium-p-toluensulfonát /15,8 g, 63 mmol/. Reakční směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu dvou dní v prostředí dusíku, ochladí se a zkoncentruje se téměř k suchu ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou. Organická fáze /obsahující nerozpuštěnou pevnou látku/ se promyje jednou 1N kyselinou chlorovodíkovou a tři krát vodou. Organická fáze se oddělí a odpaří se ve vakuu. Zbytek se vyjme do toluenu a opět se zkoncentruje téměř k suchu. Získaná pevná látka se trituruje se systémem ethylacetát/hexany a oddělí se filtrací za pomoci vakua. Produkt se pak disperguje v systému methanol/ethylacetát, zahřeje se k varu a nechá se ochladit. Filtrací za pomoci vakua se získá 3,08 g 2-/3-indolyl/-N-/2-anilinokarbonylfenyl/acetamid ve formě bílých jehlic o teplotě tání 235 až 236,5 °C; FDMS: 369 /M⁺/.

Analyza pro C₂₃H₁₉N₃O₂

vypočteno: C 74,78 H 5,18 N 11,37

nalezeno: C 75,15 H 5,10 N 11,33

Směs 500 mg shora uvedeného produktu a 25 mg p-toluensulfonové kyseliny v 20 ml toluenu se vaří pod zpětným chladičem za použití sušicí trubice s azeotropickým odstraňováním vody po dobu tří hodin. Přidá se další p-toluensulfonová kyselina /26 mg/ do reakční směsi před jejím vařením pod zpětným chladičem po dalších 21 hodin. Směs se ochladí, zředí se ethylacetátem, promyje se /nasyceným roztokem uhličitanu sodného a solankou/, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu téměř k suchu. Zbytek se trituruje se systémem methanol/ethylacetát a zfiltruje se. Filtrát se zkoncentruje ve vakuu a chromatografuje se / za použití systému 50 % ethylacetátu v hexanech a oxidu křemičitého/, čímž se získá žádaný produkt ve formě žlutého oleje, který krystaluje ze systému ethylacetát/hexany ve formě jemných bílých jehlic /150 mg/ o teplotě tání 191 až 192 °C; EIMS: 351 /M⁺/.

Analyza pro $C_{23}H_{17}N_3O$

vypočteno: C 78,61 H 4,88 N 11,96

nalezeno: C 78,79 H 4,96 N 12,02

Příklad 3

2-[2-/5-Methoxyindol-2-yl/ethyl]-3-fenyl-4-/3H/chinozalinon

/Cesta A/D/ Roztok 5-methoxyindolu /10,0 g, 67,9 mmol/, 5,5 ml formaldehydu /37% vodný roztok/, Meldrumovy kyseliny /10 g, 69 mmol/ a prolinu /0,4 g/ ve 40 ml acetonitrilu se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu za vzniku hnědé pěny. Produkt se pak vyjme do přibližně 50 ml acetonu a přibližně 50 ml vody se přidá až do chvíle zákalu. Směs se nechá stát v mrazničce a když začne krystalizace, přidá se další voda za opětného míchání až do vzniku zákalu. Filtrací za pomoci vakua se získá 16,2 g 2-/2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl/methyl-5-methoxyindolu ve formě pískově zbarvených krystalů.

Produkt /16,2 g, 53,4 mmol/, měděný prášek /390 mg/ a voda /15 ml/ ve 140 ml pyridinu se vaří pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Reakční směs se ochladí, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu až téměř k suchu. Produkt se vyjme do toluenu a vzniklá směs se opět zkoncentruje ve vakuu k suchu. Zbytek se pak rozpustí v jednom litru diethyletheru, promyje se /500 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, 500 ml 20% vodného roztoku chloridu amonného, vodou a solankou/, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Krystalizací produktu ze systému chloroform/hexan se získá 9,94 g /85 % teorie/ 3-/5-methoxyindol-3-yl/propionové kyseliny ve formě hnědého prášku o teplotě tání 123 až 128 °C.

Do roztoku shora uvedeného produktu /6,95 g, 31,7 mmol/ ve 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti za přítomnosti vysušovací trubky přidá 1,1-karbonyldiimidazol /5,14 g, 31,7 mmol/. Reakční směs se míchá po dobu jedné

hodiny, načež se přidá methylantranilát /4,79 g, 31,7 mmol/ a pyridinium-p-toluensulfonát /7,96 g, 31,7 mmol/. Reakční směs se míchá pod zpětným chladičem po dobu tří dnů, načež se přidá další pyridinium-p-toluensulfonát /7,96 g/ a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu dalších dvou dnů. Reakční směs se ochladí, zředí se ethylacetátem, promyje se /1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solankou/, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Krystalizací získaného zbytku ze systému ethylacetát/hexany se získá 5,21 g /47 %/ 3-/5-methoxyindol-3-yl/-N-/2-methoxykarbonylphenyl/propionamidu.

Uvedený propionamidový ester /5,2 g/ se rozpustí ve směsi 50 ml methanolu a 16,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 30 minut, ochladí se a zkoncentruje se ve vakuu téměř k suchu. Získaný produkt se zředí vodou a promyje se jednou etherem. Vodná vrstva se okyslí 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje se solankou, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Krystalizací produktu ze systému ethylacetát/hexan se získá 4,53 g /91 % teorie/ 3-/5-methoxyindol-3-yl/-N-/2-karbonylphenyl/propionamidu ve formě hnědého prášku o teplotě tání 168 až 170 °C; FDMS: 338 /M⁺/.

Analýza pro C₁₉H₁₈N₂O₄

vypočteno: C 67,45 H 5,36 N 8,28

nalezeno: C 67,26 H 5,63 N 8,07

Do roztoku 3-/5-methoxyindol-3-yl/-N-/2-karbonylphenyl/propionamidu /4,0 g, 11,8 mmol/ v 50 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 1,1-karbonyldiimidazol /1,92 g, 11,8 mmol/. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny, pak se přidá anilinhydrochlorid /3,06 g, 23,6 mmol/ a 25 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá pod zpětným chladičem pod vysoušecí trubicí po dobu dvou dní, nechá se ochladit a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Zbytek se rozdělí

mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Organická vrstva se promyje /vodou, 1N hydroxidem sodným a solankou/, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu k suchu. Krystalizací produktu ze systému ethylacetát/stopa methanolu se získá 1,86 g 2-[2-/5-methoxyindol-3-yl/ethyl]-3-fenyl-4-/3H/chinazolinon ve formě bílého prášku o teplotě tání 220 až 221 °C; EIMS: 395 /M⁺/.

Analyza pro C₂₅H₂₁N₃O₂

vypočteno: C 75,93 H 5,35 N 10,63

nalezeno: C 75,65 H 5,30 N 10,35

Shora uvedený meziprodukt 3-/5-methoxyindol-3-yl/-N-/2-karboxyfenyl/propionamid se může připravit přímo z odpovídajícího Meldrumova aduktu [3-/2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl/methyl-5-methoxyindol] /4,41 g, 14,5 mmol/ reakcí s ekvivalentním množstvím antranilové kyseliny /1,99 g, 14,5 mmol/ v 30 ml pyridinu. Reakce se provádí při teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin, načež se pyridin azeotropicky oddělí ve vakuu s toluenem /cesta B/.

Příklad 4

2-[2-/5-Bromindol-3-yl/ethyl]-3-/3-isopropoxyfenyl/-4-chinazolinon

/cesta C/ 3-Nitrofenol /50,0 g, 360 mmol/, isopropyljodid /76,19 g, 450 mmol/ a uhličitán draselný /60 g/ se smísí a vaří se pod zpětným chladičem v prostředí dusíku přes noc ve 400 ml acetonu. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Reakční směs se smísí s přibližně 300 ml vody a pak se extrahuje čtyřmi 100 ml podíly ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí a promyjí se dvakrát 1N roztokem hydroxidu sodného a solankou, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří se, čímž se získá 56 g /86 % teorie/ 3-isopropoxynitrobenzenu ve formě čirého žlutého oleje.

Roztok 3-isopropoxynitrobenzenu /8,5 g, 50 mmol/ a oxidu platičitého /0,3 g/ ve 200 ml ethanolu se protřepává pod tlakem 276 kPa vodíku při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodin. Směs se zfiltruje přes celit a filtrát se zkoncentruje ve vakuu za získání 7,08 g lehkého oleje /3-isopropoxyanilin/. Olej se vnese do anhydridu isotoové kyseliny /7,35 g, 45 mmol/ spolu s 15 ml ethylacetátu. Směs se udržuje na teplotě 90 °C na olejové lázni v prostředí dusíku po dobu dvou hodin. Produkt vykřystaluje z reakční směsi po přidání hexanů. Filtrací reakční směsi se získá 10,19 g /83 %,teorie/ 2-amino-N-/3-isopropoxyfenyl/benzamidu ve formě bílé pevné hmoty.

Roztok 5-bromindolu /10,07 g, 51 mmol/ Meldrumovy kyseliny /7,38 g, 51 mmol/, prolinu /1,24 g/ a 5,2 ml 30% vodného formaldehydu ve 100 ml acetonitrilu se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Acetonitril se odstraní ve vakuu. Krystalizací produktu z methanolu /50 ml/ se získá 15,83 g 3-/2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl/methyl-5-bromindolu ve formě bílé pevné látky.

Roztok 3-/2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl/methyl-5-bromindolu /4,12 g, 12 mmol/, 2-amino-N-/3-isopropoxyfenyl/benzamidu /3,48 g, 13 mmol/ a pyridinium-p-toluensulfonátu /1,64 g, 6,5 mmol/ v 50 ml pyridinu se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3,5 dní. Reakční směs se pak odpaří ve vakuu k suchu a zbytek se vyjme do methylenchloridu. Produkt se chromatografuje /30 % ethylacetátu v hexanech, oxid křemičitý/ a připravovaný žádoucí produkt /2,13 g, 36 % teorie/ se překrystaluje tak, že se frakce, obsahující produkt, odpaří. Produkt má teplotu tání 179 až 181 °C.

Analyza pro $C_{27}H_{24}N_3O_2Br$

vypočteno: C 64,55 H 4,81 N 8,36

nalezeno: C 64,79 H 5,01 N 8,36

Příklad 5

2-[2-Fenyl-2-/3-indolyl/ethyl]-3-/3-methoxyfenyl/-4-/3H/-chinazolinon

/Cesta C modifikovaná/ Indol /10 g, 85 mmol/, Meldrumova kyselina / 12,3 g 85 mmol/, benzaldehyd /18,11 g, 171 mmol/ a prolin /0,05 g/ se smísí s 50 ml acetonitrilu a směs se míchá na olejové lázni při teplotě přibližně 35 až 40 °C po dobu dvou hodin /Y. Oikawa, H. Hirsawa a O. Honemitsu, Tetrahedron Letters, 1759, 1978/. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu k suchu. Zbytek se suspenduje s methanolem a zfiltruje se za získání 19,99 g 3-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl/benzyl]indolu. Část produktu se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá bílý krystalický produkt o teplotě tání 147 až 150 °C.

Analyza pro $C_{21}H_{19}NO_4$

vypočteno: C 72,19 H 5,48 N 4,01

nalezeno: C 72,19 H 5,61 N 4,08

Anhydrid isatoové kyseliny /32,63 g, 200 mmol/ a 3-methoxyanilin /24,63 g, 200 mmol/ se smísí a udržují se na teplotě 120 °C po dobu dvou hodin. Reakční produkt se vyjme do methylenchloridu a chromatografuje se /systém 20 % ethylacetátu v hexanech, oxid křemičitý/, čímž se získá 38,75 g /80 % teorie/ 2-amino-N-/3-methoxyfenyl/benzamidu. Analytický vzorek se získá překrystalováním z ethylacetátu; teplota tání je 75 až 77 °C.

Analyza pro $C_{14}H_{14}N_2O_2$

vypočteno: C 69,40 H 5,82 N 11,56

nalezeno: C 69,63 H 5,84 N 11,60

2-Amino-N-/3-methoxyfenyl/benzamid /2,77 g, 11,5 mmol/ 3-[2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl/benzyl]indol /4,00 g, 11,5 mmol/ a pyridinium-p-toluensulfonát /1,44 g, 5,7 mmol/ ve 20 ml pyridinu se vaří pod zpětným chladičem po dobu sedmi dní. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu za vzniku oleje a rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Ethyl-

acetátová vrstva se oddělí, promyje se /1N kyselinou chlo-
rovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného
a solankou/, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se ve
vakuu. Reakce je nedokonalá. Produkt se proto smísí s py-
ridinium-p-toluensulfonátem /3 g/ a 10 ml 2,4,6-kollicinu a
vaří se pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Produkt se
zpracovává, jak shora uvedeno, čímž se získá olej, který
při stání po dobu přibližně jednoho měsíce začne krystalo-
vat. Triturováním s ethylacetátem a filtrací se získá 1,4
g žádaného produktu o teplotě tání 160 až 164 °C.

Analýza pro $C_{31}H_{25}N_3O_2 \cdot 1/3 C_4H_8O_2$

vypočteno: C 77,53 H 5,57 N 8,39

nalezeno: C 77,58 H 5,45 N 8,47

Test zjišťování CCK a gastrinové receptorové vazby /IC₅₀/

Mozek

Mozkové CCK receptorové vázání se prověřuje za použití
myši mozkové membrány způsobem, který popsal Chang a Lotti
/Proc. Natl. Acad. Sci. 83, str. 4923 až 4926, 1986/. Same-
ček myši CF-1 o hmotnosti 23 až 25 g se usmrtí uříznutím hla-
vičky a přední mozek se vyjme a vloží se do ledově chladné-
ho 30 mM Tris pufru o hodnotě pH 7,4. Tkáň se homogenizuje
ve 100 objemech Tris pufru za použití Brinkanova Polytronu
nebo Bekmarova Tissumizeru a odstřeďuje se při 40 000 g po
dobu 10 minut. Pelety se znova suspendují v Tris pufru, od-
středí se, jak shora uvedeno a pak se opět suspendují ve
100 objemech zkušebního pufru při hodnotě pH 6,5 /20 mM
N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonové kyseliny
/HEPES/, 1 mM ethylenglykol-bis-/2-aminoethylether-N,N,N'-
N'-tetraoctové kyseliny/ /EGTA/, 5 mM chloridu hořečnatého,
130 mM chloridu sodného a 0,25 mg/ml bacitracinu/. Při
zkoušce vázání se používá 30 µl sloučeniny /nebo pufru
pro totální vazbu/, 50 µl ¹²⁵J-CCK-8 sulfátu /20 pM/
/Amersham IM-159/, 200 µl zkušebního pufru a 200 µl ho-
mogenátu /80 až 120 µg bílkoviny/. Vzorky se inkubují

při teplotě místnosti /25 °C/ po dobu dvou hodin a pak se zfiltrují přes skleněné filtry vláknité GF/B /napuštěné promývacím pufrem 2 hodiny před použitím/ za použití buňky 48 Brandel určené pro receptorové vázání. Filtry se promyjí dvakrát 3 ml pufru 50 mM tris, hodnota pH 7,4, obsahujícího 0,01 % BSA a pak se posuzuje radioaktivita v plastických trubkách za použití automatického gamma čítače Micromedic 10/600.

Sloučeniny se rozpustí v dimethylsulfoxidu /DMSO/ v koncentraci 10 mM a pak se dále zředí zkušebním pufrem. Koncentrace dimethylsulfoxidu při inkubaci je 0,1 % nebo menší a nemá vlivu při této koncentraci na průběh zkoušky. Hodnoty IC_{50} na křivce stanoveny za použití sedmi koncentrací sloučeniny a vypočteny za použití ALLFIT počítačového programu DeLean, Munson a Rodbard /Am. J. Physiol., 235: E97 až E 102, 1978/. Stanoveno nespecifické vázání při přenosu radioligandu při 100 nM CCK-8 sulfátu.

Pankreas

Vázání na periferní typ CCK receptoru v pankreasu krysa se provádí způsobem, který popsal Chang a kol. /Mol. Pharmacol. 30, str. 212 až 217, 1986/ za použití 3H -L364, 718. Pankreas získán od sameček krysy Sprague-Dawley o hmotnosti 150 až 200 g po odříznutí hlavičky a vyříznutí z příslušné tkáně. Tkáň se homogenizuje ve 30 objemech 30 mM Tris pufru, hodnota pH 7,4 a odstřeďuje se při 40 000 g po dobu 10 minut. Tkáňová peleta se promyje a znova se suspenduje a odstředí, jak shora popsáno. Konečná peleta se suspenduje v 500 objemech zkušebního pufru /50 mM Tris pufr, hodnota pH 7,4, 5 mM chloridu hořečnatého, 0,14 mg/ml bacitracinu a 5 mM dithiothreitolu/, čímž se získá koncentrace bílkoviny 30 až 60 μ g/200 μ l. Objem reakční složky pro zkoušku je stejný, jako se použilo pro CCK vázání k mozkové membráně. Tritiem značený L-364718 /Dupnt NEN, NET-971/ se používá jakožto ligand v koncentraci 0,4 až 0,6 nM. Vzorky se inkubují po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a pak se zfiltrují

způsobem popsaným v případě CCK mozkového receptoru. Přidá se scintilační koktejl do filtrátů, které se použítí pro vyčíslení radioaktivity za použítí automatického kapalinového scintilačního čítače Micromedic Taurus.

Vzorky sloučenin se připraví a hodnoty IC-50 se stanoví způsobem, uvedeným v případě zkoušek s CCK-mozkem. Nespecifické vázání je množství vázané na filtry po přidání 100 nM L-364718.

Gastrická mukosa

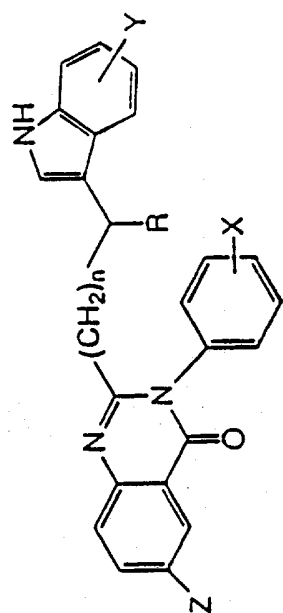
Způsob, použitý pro vázání gastrinu mukosální membránou žaludku morčete, je podobný jako popsal Takeuchi, Speir a Jonhson /Am. J. Physiol. 237 /3/, E284 až E294, 1979/. Fungus žaludku morčete se získá od samečka morčete Hartley o hmotnosti 300 až 350 g, a mukosa se odškrábne skleněnou tenkou destičkou. Mukosa se homogenizuje v 50 mM Tris pufru, hodnota pH 7,4, obsahujícím 1mM fenylmethansulfonylfluoridu za použítí skleněného homogenizeru Dounce a suspenze se odstřeďuje při 40 000 g po dobu 10 minut. Vzniklá peleta se suspenduje a ještě jednou se provede odstřeďování, přičemž se pak konečná peleta suspenduje ve 100 ml zkušebního pufru na jeden žaludek morčete, čímž se získá koncentrace bílkoviny 200 až 300 $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$. Zkušební pufr sestává z 50 mM Tris pufru, hodnota pH 7,4, 5 mM chloridu hořečnatého, 0,14 mg/ml bacitracinu a 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ vždy Leupeptinu, chymostatinu, aprotininu a pepstatinu. Objem reakčních složek pro zkoušku je stejný jako v případě: použitém pro CCK vázání na mozkovou membránu. Radioaktivním ligandem je 20 pM ^{125}J -gastrin I společnosti DuPont NEN /NEX-176/. Vzorky se inkubují po dobu tří hodin při teplotě místnosti a zfiltrují se a dále se postupuje jak popsáno pro CCK vázání na mozkovou membránu. Připraví se vzorky sloučenin a stanoví se hodnoty IC-50 způsobem popsaným pro CCK mozkové receptorové vázání. Nespecifická vazba se stanoví za použítí 100 nM gastrinu I /lidský syntetický gastrin společnosti Sigme Chemical Co./.

Fysikální hodnoty, hodnoty receptorové vazby a preparativní způsoby jsou uvedeny v tabulce I pro shora uvedené příklady 1 až 5, jakož i pro přídatné příklady 6 až 66. Sloučenina pro každý příklad se identifikuje odkazem na strukturální vzorec, uvedený před každou skupinou příkladů. Způsob přípravy každé sloučeniny je uveden odkazem na cestu A až E ve vztahu k předešlým příkladům 1 až 5 a ke schéma 1.

Jednotlivé poznámky v tabulce I mají následující význam:

1. IC_{50} / μM , střed $\pm SEM$ / nebo % inhibice při specifikované koncentraci při zkoušce vázání. Hodnoty bez SEM získány pro n rovno 1.
2. Standardní postup s výjimkou použití DME jakožto rozpouštědla při konečné reakci.
3. Standardní postup s výjimkou použití DME/DMF /50:30/ jakožto rozpouštědla při konečné reakci.
4. Standardní postup s výjimkou použití DME/DMF /1:1/ jakožto rozpouštědla při konečné reakci.
5. Konečné uzavření chinazolinového kruhu vyžaduje var pod zpětným chladičem amidového meziproduktu s TsOH v toluenu s azeotropickým odstraňováním vody.
6. Standardní postup s výjimkou použití kollidinu jakožto rozpouštědla v konečné reakci.
7. n rovná se 3.

Tabulka I
Teplota tání, způsob přípravy a hodnoty CCK a gastrinového receptorového
vázání



Příklad	X	Y	Z	n	R	t.t. (°C)	Cesta	Mozek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
1	H	H	H	1	H	193-194	A, E	0,67±0.15 ⁷	37% (10μM)	
2	H	H	H	0	H	191-192	A, E ⁵	36% (10μM)		
3	H	5-MeO	H	1	H	220-221	A, D	0,41		
4	3-iPrO	5-Br	H	1	H	179-181	C	0,0093±0.0015 ⁷	-1,48% (10μM)	0,16±0,04 ⁷
5	3-MeO	H	H	1	Ph	160-164	C ⁶	57% (1μM)		

Tabulka I /pokračování/

Příklad	X	Y	Z	n	R	t.t. (°C)	Cesta	Možek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
6	H	5-Cl	H	1	H	228-229,5	B, D	85%, 23% (1μM)		
7	H	6-Cl	H	1	H	114-117	A, D	1,1		
						(dec)				
8	2-F	H	H	1	H	137-139	A, E ²	75% (10μM)		
9	2-Cl	H	H	1	H	182-185	A, E ²	44% (10μM)		
10	2-MeO	H	H	1	H	161-162	A, E ²	74% (10μM)		
11	2-CF ₃	H	H	1	H	149-150	A, E ²	35% (10μM)		
12	3-F	H	H	1	H	165.5-167.5	C	0,73±0,17 ⁷	11% (10μM)	
13	3-Cl	H	H	1	H	164-166	A, E ³	0,69±0,16 ⁷	17% (10μM)	
14	3-Me	H	H	1	H	175-177	C	0,15±0,01 ⁷	0,6% (10μM)	
15	3-Br	H	H	1	H	163-165	C	0,37±0,03 ⁷	-5,7% (10μM)	
16	3-Br	5-Cl	H	1	H	209-211	C	0,19	2% (10μM)	

Tabulka I / pokračování /

Příklad X	Y	Z	n	R	t. t. (°C)	Cesta	Mozek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
17	3-MeO	H	1	H	151-152	A, E ²	0,16±0,03 ⁷	16% (10 μM)	
18	3-MeO	5-F	1	H	229-231	C	0,11±0,01 ⁷		
19	3-MeO	5-Cl	1	H	234-236	C	0,047±0,003 ⁷		
20	3-MeO	5-Br	1	H	219-221	C	0,038±0,003 ⁷	5.3% (10 μM)	1,3±0,4 ⁷
21	3-MeO	5-Me	1	H	169-171	C	0,055±0,003 ⁷		
22	3-MeO	5-MeO	1	H	166-168	C	0,067±0,005 ⁷		
23	3-EtO	5-Br	1	H	224-226	C	0,034±0,007 ⁷	-14% (10 μM)	
24	3-EtO	5-MeO	1	H	204-206	C	0,033		
25	3-iPrO	H	1	H	158-161	C	0,026±0,0003 ⁷		
26	3-iPrO	5-Cl	1	H	179-181	C	0,019±0,005 ⁷		
27	3-iPrO	5-MeO	1	H	166-168	C	0,019		

Tabulka I /pokračování/

Příklad	X	Y	Z	n	R	t.t. (°C)	Cesta	Mozek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
28	3-Et	H	H	1	H	157-159	B, D ⁴	0,072±0,001 ⁷	2,6%(10μM)	
29	3-Et	5-Br	H	1	H	166-168	C	0,046±0,010 ⁷	-4,5%(10μM)	1,1±0,2 ⁷
30	3-Et	5-Cl	H	1	H	157-160	C	0,030	-9,1%(10μM)	
31	3-Et	5-MeO	H	1	H	195-197	C	0,022	11%(10μM)	
32	3-MeS	5-Br	H	1	H	183-185	C	0,046±0,008 ⁷		
33	3-MeS	5-MeO	H	1	H	138-140	C	0,034		
34	3-CF ₃	5-Br	H	1	H	175-177	C	0,23±0,03 ⁷		
35	3-CF ₃	5-Cl	H	1	H	154-158	C	0,23		
36	3-CF ₃	5-Me	H	1	H	152-155	C	0,19		
37	3-CF ₃	5-MeO	H	1	H	218-220	C	0,13		

Tabulka I / pokračování /

Příklad	X	Y	Z	n	R	t.t. (°C)	Cesta	Mozek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
38	3-NMe ₂	5-Br	H	1	H	242-244	C	0,016±0,001 ⁷		
39	3-NMe ₂	5-Cl	H	1	H	225-227	C	0,013		
40	3-pyrrolidino	5-Br	H	1	H	250-251	C	0,022±0,003 ⁷		
41	3,5-diMeO	H	H	1	H	224-225	A, I ²	1,8		
42	3,4-OCH ₂ OH	H	H	1	H	189-191	A, I ²	0,19±0,04 ⁷		
43	4-MeO, 3-nPr	5-Br	H	1	H	221-223	C	85% (1μM)		
44	4-EtO, 3-Me	5-Br	H	1	H	215-217	C	0,065		
45	3-Me, 4-MeO	5-Br	H	1	H	241-243	C	0,029		
46	3,4-diMeO	5-Br	H	1	H	226-229	C	0,13±0,03 ⁷		
47	4-Et	5-Br	H	1	H	250-253	C	0,028±0,004 ⁷		
48	4-iPr	5-Br	H	1	H	238-240	C	0,037±0,013 ⁷		
49	4-iPr	5-Cl	H	1	H	240-241	C	0,038		
50	4-nBu	5-Br	H	1	H	238-240	C	0,093		

Tabulka I /pokračování/

Příklad	X	Y	Z	n	R	t.t. (°C)	Cesta	Mozek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
51	4-MeO	H	H	1	H	229-230	A, E ²	0,098±0,007 ⁷		
52	4-MeO	5-Br	H	1	H	252-253	C	0,031±0,006 ⁷	0,38(10μM)	
53	4-EtO	5-Br	H	1	H	253-256	C	0,088±0,010 ⁷		
						rozklad				
54	4-nPrO	5-Br	H	1	H	253-255	C	1,2		
						/rozklad/				
55	4-iPrO	5-Br	H	1	H	240-242	C	0,11±0,02 ⁷		
56	4-nBuO	5-Br	H	1	H	256-258	C	1,1		
57	4-NMe ₂	5-Br	H	1	H	285-287	C	0,033±0,006 ⁷		
						/rozklad/				
58	4-NMe ₂	5-Cl	H	1	H	283-286	C	0,087		
						/rozklad/				
59	4-NEt ₂	5-Br	H	1	H	247-249	C	0,047		

Tabulka I /pokračování/

Příklad	X	Y	Z	n	R	t, t. (°C)	Cesta	Možek ¹	Pankreas ¹	Gastrin ¹
60	4-MeS	5-Br	H	1	H	257-259	C	0,037±0.010 ⁷		
61	4-CF ₃	H	H	1	H	227-229	A, D ³	0%, 53%(10μM)		
62	H	H	H	2	H	202-204	A, E	20%(10μM)	11%(10μM)	
63	3-MeO	5-Br	H	1	Me	208-211	C	0, 10		1, 6±0, 1 ⁷
64	3-Et	5-Br	H	1	Me	186-188	C	0, 10±0.01 ⁷		
65	3-MeO	H	H	1	φCH ₂	pěna	C	70%(10μM)		
66	3-iPrO	5-Br	Cl	1	H	180-185	C	90%(1μM)		

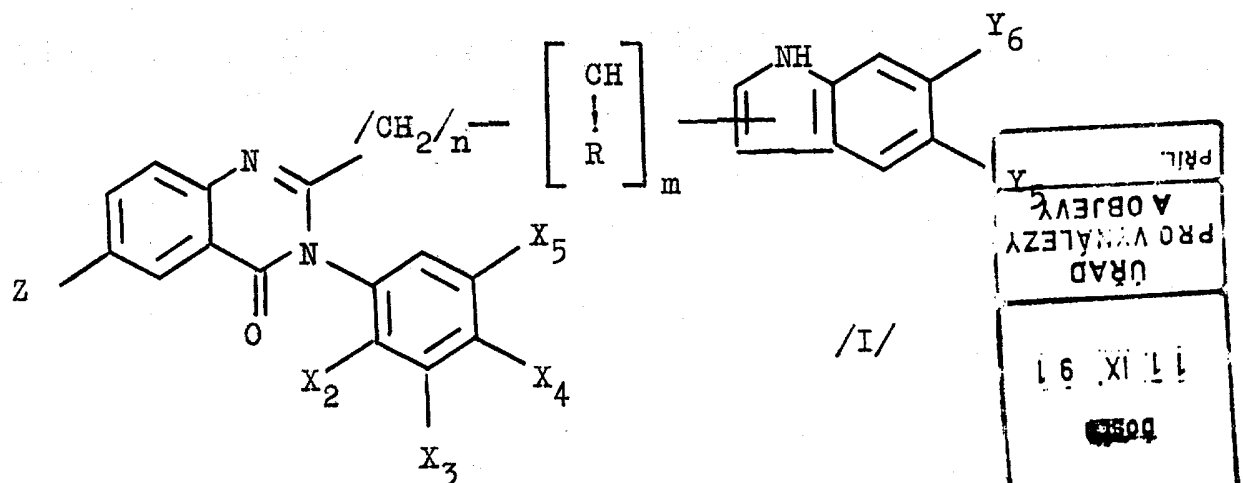
Průmyslová využitelnost

3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle vynálezu vykazuje specifické vázání na cholecystokinin /CCK/ receptory v mozku a/nebo v periferní oblasti, jako jsou pankreas a ileum. Chinazolinony jsou CCK receptorovými antagonisty a mají terapeutické použití při ošetřování gastrointestinálních poruch a poruch centrálního nervového systému a jsou užitečné pro řízení chuti savců. Používají se ve formě farmaceutických prostředků podle vynálezu.

JUDr. Otakar ŠVORČÍK
JUDr. advokát
advokát

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist obecného vzorce I



kde znamená

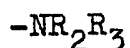
n 1 nebo 2 a

m 0 nebo 1,

R atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

Z atom vodíku nebo atom halogenu,

X_2, X_3, X_4, X_5 navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce



kde znamená

R_2 a R_3 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, vytváří R_2 a R_3 5 nebo 6 členný kruh nebo

- X_r a X_{r+1} kde znamená r 2, 3 nebo 4 vytvářejí dohromady dvojmocnou alkylenovou skupinu nebo methylendioxy-skupinu a
- Y_5 a Y_6 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu,
- a jeho farmaceuticky vhodné soli.

2. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená Z atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.
3. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 2 obecného vzorce I, kde znamená m 0 a n 2 a ostatní symboly mají v nároku 2 uvedený význam.
4. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 3 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu a Y_6 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 3 uvedený význam.
5. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 4 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom halogenu, methoxy skupinu nebo methylovou skupinu a ostatní symboly mají v nároku 4 uvedený význam.
6. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 4 obecného vzorce I, kde znamenají alespoň dva ze symbolů X_2 , X_3 , X_4 a X_5 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 4 uvedený význam.
7. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená X_3 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.
8. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku

6 obecného vzorce I, kde znamená X_3 alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.

9. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená m 0 a n 2 a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

10. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo atom halogenu a Y_6 atom vodíku, a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

11. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamenají alespoň dva ze symbolů X_2 , X_3 , X_4 a X_5 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

12. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená X_2 , X_4 a X_5 atom vodíku a X_3 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

13. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená X_2 , X_4 a X_5 atom vodíku a X_3 alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

14. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená X_2 , X_4 a X_5 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.

15. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená X_3 isopropoxy skupinu a ostatní symboly mají v nároku 6 uvedený význam.

16. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle náro-

ku 15 obecného vzorce I, kde znamená Y atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 15 uvedený význam.

17. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 15 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom chloru a ostatní symboly mají v nároku 15 uvedený význam.

18. 3-Aryl-4/3H/chinazolininový CCK antagonist podle nároku 15 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom fluoru a ostatní symboly mají v nároku 15 uvedený význam.

19. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 15 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom bromu a ostatní symboly mají v nároku 15 uvedený význam.

20. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená Z atom halogenu a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

21. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 20 obecného vzorce I, kde znamená Z atom chloru a ostatní symboly mají v nároku 20 uvedený význam.

22. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 21 obecného vzorce I, kde znamená m 0 a n 2 a ostatní symboly mají v nároku 21 uvedený význam.

23. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 22, kde znamená Y_5 atom chloru nebo bromu a ostatní symboly mají v nároku 22 uvedený význam.

24. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 23 obecného vzorce I, kde znamená X_3 alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X_2 , X_4 a X_5 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 23 uvedený význam.

25. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená m 1 a R skupinu methylovou, benzylovou nebo fenylovou a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

26. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 25 obecného vzorce I, kde znamená n 1 a ostatní symboly mají v nároku 25 uvedený význam.

27. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 26 obecného vzorce I, kde znamená Y_5 atom vodíku nebo atom bromu, Y_6 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 26 uvedený význam.

28. 3-Aryl-4/3H/chinazolinonový CCK antagonist podle nároku 27 obecného vzorce I, kde znamená X_3 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, X_2 , X_4 a X_5 atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 27 uvedený význam.

29. Farmaceutický prostředek vykazující specifické vázání na cholecystokininové /CCK/ receptory v mozku a/nebo v periferní oblasti, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jakožto účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 až 28 spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči, excipienty nebo ředidly.

JUDr. Otakar ČVORČÍK
advokát