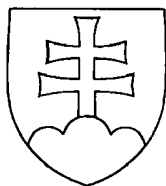


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 18.01.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19501481.2
(32) Dátum priority: 19.01.95
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 07.08.96
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

77-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

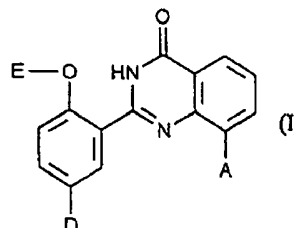
C 07D 239/92,
405/04,
A 61K 31/505,
31/655

(71) Prihlasovateľ: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Heiker Fred Robert Dr., Wuppertal, DE;
Niewöhner Ulrich Dr., Wermelskirchen, DE;
Hartwig Wolfgang Dr., Stamford, CT, US;
Schütz Helmuth Dr., Wuppertal, DE;
Bischoff Erwin Dr., Wuppertal, DE;
Perzborn Elisabeth Dr., Wuppertal, DE;
Schramm Matthias Dr., Leverkusen, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **2,8-disubstituované chinazolíny, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci a ich použitie**

(57) Anotácia:
2,8-Disubstituované chinazolinóny všeobecného vzorca (I), v ktorom majú substituenty významy uvedené v opisnej časti, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok tieto látky obsahujúci a jeho použitie, najmä na liečenie zápalov, tromboembolických ochorení srdca a obehového systému a ochorení urogenitálneho systému.



2,8-DISUBSTITUOVANÉ CHINAZOLÍNY, SPÔSOB ICH VÝROBY, FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCI A ICH POUŽITIE

Oblasť techniky

Vynález sa týka 2,8-disubstituovaných chinazolinónov, spôsobu ich výroby, farmaceutického prostriedku tieto látky obsahujúceho a ich použitia v liekoch, obzvlášť na ošetrovanie zápalov, tromboembolických ochorení srdca a obehového systému a ochorení urogenitálneho systému.

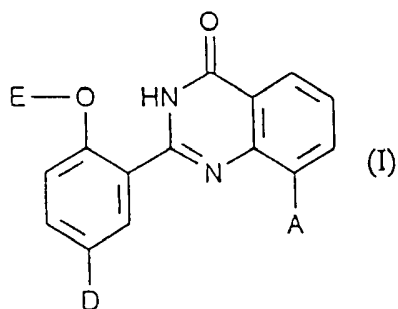
Doterajší stav techniky

Z publikácie PCT WO 93/12095 sú známe chinazolinóny so selektívnym cGMP PDE inhibitorickým účinkom.

Fosfodiesterázy (PDE) hrajú významnú úlohu v regulácii intracelulárnej hladiny cGMP a cAMP. Z doteraz popísaných fosfodiesterázových izoenzýmových skupín PDE I až PDE V (nomenklatúra podľa Beava a Reifsyndera (pozri Beavo, J. A. a Reifsynder, D. H.: Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150 - 155 (1990))) sú Ca-calmodulínom aktivované PDE I, cGMP stimulovateľné PDE II a cGMP špecifické PDE V v podstate zodpovedné za metabolizmus cGMP. Na základe rôzneho rozdelenia týchto cGMP metabolizovateľných PDE v tkanivách by sa mala zvyšovať vždy podľa rozdelenia zodpovedajúceho izoenzýmu v tkanivách hladina cGMP v zodpovedajúcom tkanive. Toto môže viesť k špecifickému antiagregačnému, antispastickému, cievy dilatujúcemu, antiarytmickému a/alebo protizápalovému účinku.

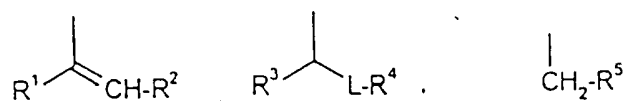
Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú 2,8-disubstituované chinazolinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

A znamená oxiranylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná fenylovou skupinou, alebo zvyšok vzorca



pričom

R^1 znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca $-\text{OR}^6$,

pričom

R^6 znamená vodíkový atóm, ochrannú skupinu hydroxyskupiny alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú

skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R⁴ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

L znamená zvyšok vzorca -CO-, -CH(OH)-, -CH₂-, -CH(N₃)- alebo -CH(OSO₂R⁷)-,

pričom

R⁷ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

R⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, benzylovú skupinu alebo 2-fenyletylovú skupinu,

D znamená vodíkový atóm alebo skupinu vzorca -SO₂-NR⁸R⁹,

pričom

R⁸ a R⁹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná hydroxyskupinou, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvorí päťčlenný až šesťčlenný heterocyklus s až dvoma ďalšími heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý je prípadne tiež cez voľnú N-funkciu substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou a

E znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami

a ich tautoméry a soli.

Látky podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež vyskytovať ako soli. V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky neškodné soli.

Fyziologicky neškodné soli môžu byť soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu s anorganickými alebo organickými kyselinami. Výhodné sú soli s anorganickými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná alebo kyselina sírová, alebo s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako je napríklad kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablčná, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina mliečna, kyselina benzoová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina fenylsulfónová, kyselina toluénsulfónová alebo kyselina naftaléndisulfónová.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať v rôznych stereochemických formách, ktoré sa správajú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry) alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka ako antipódov, tak tiež racemických foriem a diastereomérnych zmesí. Racemické formy sa dajú rovnako ako diastereoméry známym spôsobom rozdeliť na stereoizomérne jednotné súčasti.

Päťčlenný až šesťčlenný nasýtený heterocyklus, viazaný cez dusíkový atóm, ktorý okrem toho môže ako heteroatómy obsahovať až dva atómy kyslíka, síry a/alebo dusíka, znamená všeobecne piperidyl, morfolinyl alebo piperazinyl, obzvlášť výhodný je morfolinyl.

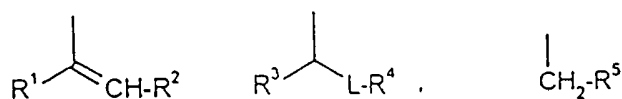
Ochranná skupina hydroxyskupiny v rámci uvedenej definície predstavuje všeobecne ochrannú skupinu zo skupiny zahrňujúcej trimetylsilylovú skupinu, trietylsilylovú skupinu, triizopropylsilylovú skupinu, terc.-butyl-dimetylsilylovú

skupinu, trifenylsilylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, pričom výhodná je trimetylsilylová skupina, terc.-butyl-dimetylsilylová skupina alebo benzylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I

v ktorom

A znamená oxiranylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 7 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná fenylovou skupinou, alebo zvyšok vzorca



pričom

R¹ znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R² znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR⁶,

pričom

R⁶ znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R⁴ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná

fenylovou skupinou,

L znamená zvyšok vzorca $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{N}_3)-$ alebo $-\text{CH}(\text{OSO}_2\text{R}^7)-$,

pričom

R^7 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

R^5 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, benzylovú skupinu alebo 2-fenyletylovú skupinu,

D znamená vodíkový atóm alebo skupinu vzorca $-\text{SO}_2-\text{NR}^8\text{R}^9$,

pričom

R^8 a R^9 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná hydroxyskupinou, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvorí morfolinylový, piperidinylový alebo piperazinylový kruh, ktorý je prípadne tiež cez voľnú N-funkciu substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou a

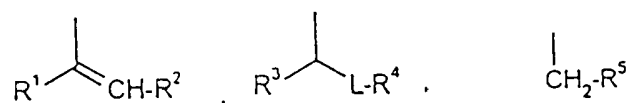
E znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami

a ich tautoméry a soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I

v ktorom

- A znamená oxiranylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná fenylovou skupinou, alebo zvyšok vzorca



pričom

- R^1 znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,
- R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,
- R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca $-OR^6$,

pričom

- R^6 znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,
- R^4 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,
- L znamená zvyšok vzorca $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-$, $-CH(N_3)-$ alebo $-CH(OSO_2R^7)-$,

pričom

R^7 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

R^5 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, benzylovú skupinu alebo 2-fenyletylovú skupinu,

D znamená vodíkový atóm alebo skupinu vzorca $-SO_2-NR^8R^9$,

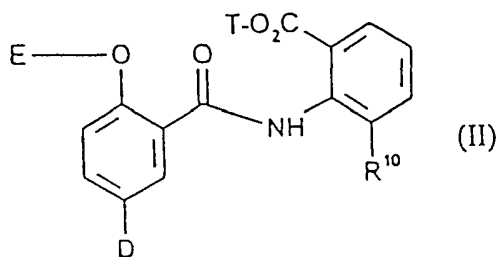
pričom

R^8 a R^9 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvorí morfolinylový alebo piperidinylový kruh a

E znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami

a ich tautoméry a soli.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby 2,8-disubstituovaných chinazolinónov všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa najprv zlúčeniny všeobecného vzorca II

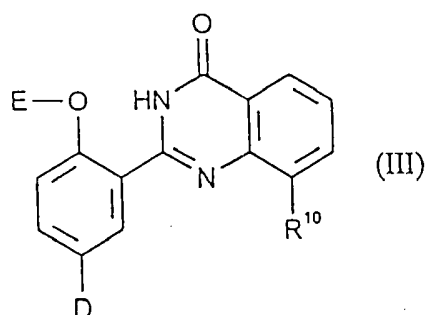


v ktorom má D a E vyššie uvedený význam a

T znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R^{10} znamená atóm halogénu, výhodne brómu alebo jódu,

cyklizujú s formamidom na zlúčeniny všeobecného vzorca III



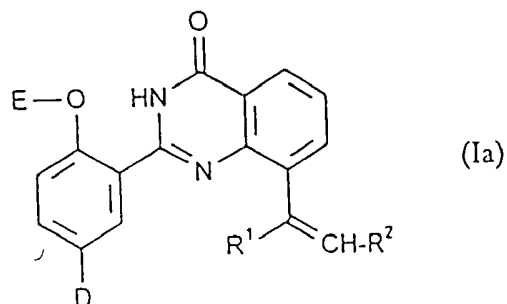
v ktorom majú D, E a R^{10} vyššie uvedený význam,

a v druhom stupni sa prevedú so zlúčeninami všeobecného vzorca IV



v ktorom majú R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

v inertných rozpúšťadlách, za prítomnosti bázy a v systéme tri-o-tolylfosfín/octan paladnatý na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



v ktorom majú D, E, R¹ a R² vyššie uvedený význam

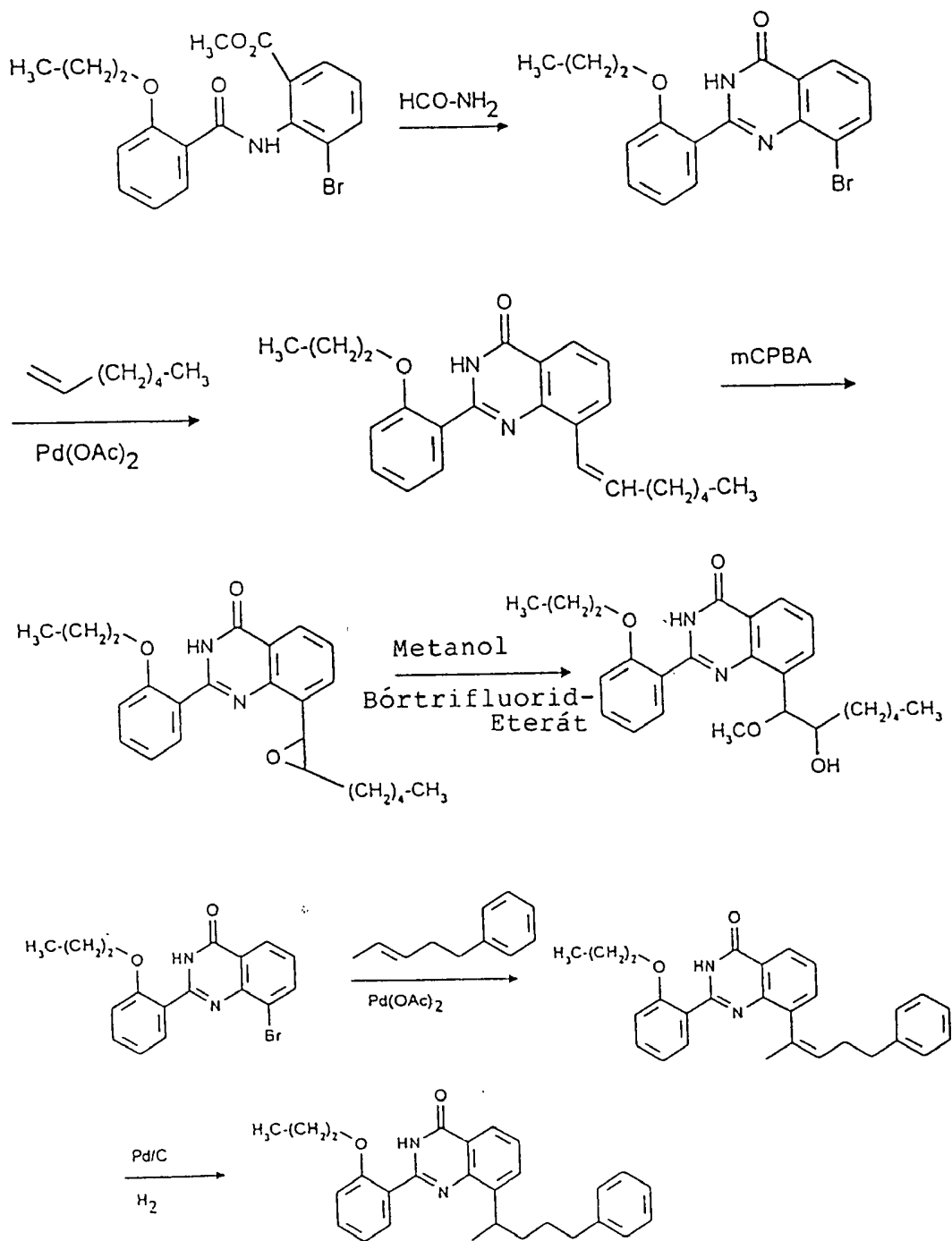
a prípadne sa hydrogenuje dvojná väzba,

alebo v prípade, že A = substituovaný oxiranyl, sa prípadne dvojitá väzba pomocou zvyčajných metód oxiduje pomocou oxidačných činidiel v inertných rozpúšťadlách na zodpovedajúce epoxyzlúčeniny a tieto sa reakciami na otvorenie kruhu prevádzajú na zodpovedajúce hydroxylzúčeniny,

a keď sa vychádza z hydroxylzúčenín, vykonávajú sa po prípadnej aktivácii nukleofilné substitučné reakcie,

alebo sa hydroxylzúčeniny oxidujú na oxozlúčeniny.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Pre spôsob podľa predloženého vynálezu sú vhodné inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán, glykolmonometyléter a glykoldimetyléter, halogenované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmétán, trichlórmétán, tetrachlórmétán, dichlóretylén a trichlóretylén a ďalej etylester kyseliny octovej, toluén, acetonitril, dimetylformamid, triamid kyseliny hexametylfosforečnej a acetón. Samozrejme, je tiež možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Obzvlášť výhodný je dichlórmétán a dimetylformamid.

Reakčné teploty sa môžu všeobecne pohybovať v širokom rozmedzí, zvyčajne sa pracuje v rozmedzí -20°C až 200°C , výhodne 0° až 25°C .

Cyklizácia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí 50°C až 200°C , výhodne v rozmedzí 160°C až 180°C .

Výroba zlúčenín všeobecného vzorca Ia sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v dimetylformamide a za prítomnosti bázy.

Ako bázy prichádzajú všeobecne do úvahy anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne uhličitany alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan cézny, alkoholáty alebo amidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad metanolát sodný, metanolát draselný, etanolát sodný, etanolát draselný, terc.-butylát draselný alebo amid draselný, alebo organické trialkylamíny s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ako je napríklad trietylamín alebo tributylamín. Obzvlášť výhodný je tributylamín.

Všeobecne sa používa báza v množstve 0,05 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 2 mól, vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa vykonáva všeobecne pri

teplote v rozmedzí 0 °C až 180 °C, výhodne 30 °C až 150 °C.

Stupne spôsobu podľa predloženého vynálezu sa všeobecne vykonávajú za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad pri tlaku v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Epoxidácia sa vykonáva v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne vo vysušenom trichlórmétáne, za prítomnosti oxidačného činidla, ako je napríklad kyselina m-chlórbenzoová alebo peroxid vodíka. Výhodná je kyselina m-chlórbenzoová.

Epoxidácia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí -20 °C až 50 °C, výhodne 0 °C až 30 °C.

Hydrogenácia sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvedených alkoholov, výhodne v metylalkohole.

Ako katalyzátor sú vhodné všeobecne zlúčeniny paládia, výhodné je Pd/C.

Katalyzátor sa používa v množstve 0,01 mól až 0,4 mól, výhodne 0,05 mól až 0,2 mól, vzťahujúc na 1 mól zodpovedajúceho alkoholu.

Hydrogenácia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí -20 °C až 50 °C, výhodne 0 °C až 30 °C.

Hydrogenácia sa všeobecne vykonáva pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad pri tlaku v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Otvorenie epoxidu sa vykonáva pomocou metód, popísaných v literatúre (pozri Takano a kol., Heterocycles 29 (1989), 249) a rovnako v niektorom z vyššie uvedených alkoholov, výhodne metylalkohole, za prítomnosti bórtrifluorid-eterátu.

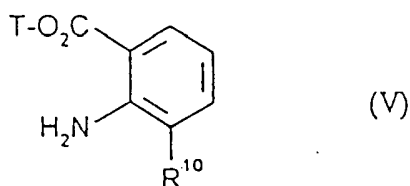
Reakcia s chloridmi alkylsulfónových kyselín prebieha, keď sa vychádza zo zodpovedajúcich voľných hydroxylových kyselín, v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel a v niektorej z báz, výhodne s dichlórmetánom a trietylamínom pri teplote v rozmedzí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pri normálnom tlaku.

Zavádzanie azidového zvyšku sa vykonáva všeobecne reakciou zodpovedajúcich alkylsulfonyloxysubstituovaných zlúčenín s azidom sodným v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v dimetylformamide, pri teplote v rozmedzí $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a za normálneho tlaku.

Ketóny sa vyrobia zo zodpovedajúcich hydroxyzlúčenín pomocou známych metód (Schwernova oxidácia).

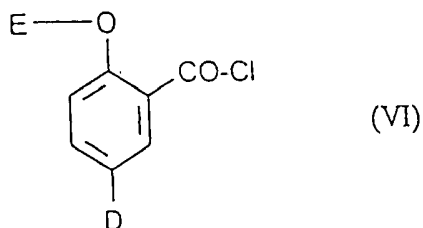
Enantiomérne čisté zlúčeniny sú dostupné pomocou známych metód, napríklad chromatografiou racemických zlúčenín všeobecného vzorca I na chirálnych fázach.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú čiastočne známe alebo sú nové a môžu sa potom vyrobiť tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca V



v ktorom majú R^{10} a T vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať s chloridom kyseliny 2-n-alkoxybenzoovej všeobecného vzorca VI



v ktorom majú D a E vyššie uvedený význam,

v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy.

Ako rozpúšťadlá sú tu vhodné vyššie uvedené rozpúšťadlá, pričom výhodný je dichlórmetán.

Ako bázy sú vhodné cyklické amíny, ako je napríklad piperidín, pyridín, pyrimidín, dimetylamínopyridín alebo alkylamíny s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je napríklad trietylamín. Výhodný je trietylamín a pyridín.

Bázy sa používajú všeobecne v množstve 0,5 mól až 2 mól, výhodne 1 mól až 1,2 mól, vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca V.

Reakčné teploty sa môžu pohybovať všeobecne v širokom rozmedzí. Zvyčajne sa pracuje v rozmedzí -20 °C až 200 °C, výhodne 0 °C až 25 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V a VI sú známe (pozri napríklad J. Heterocyclic. Chem., 26 (5), 1989, 1405 - 1413 a EP-0 526 004 A1).

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú nové a môžu sa vyrobiť ako je uvedené vyššie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca Ia sú známe a môžu sa vyrobiť

ako je uvedené vyššie.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I a Ia vykazujú nepredpokladateľné cenné farmakologické spektrum účinku.

Tieto zlúčeniny inhibujú jednu alebo viacero c-GMP metabolizujúcich fosfodiesteráz (PDE I, PDE II a PDE V). Toto vedie k diferencovanému vzostupu c-GMP. Zvýšenie hladiny c-GMP môže viesť k antitrombotickému, vazodilatačnému, antiarytmickému a/alebo protizápalovému účinku. Selektivita je spoluurčovaná rozdelením izoenzýmov v tkanivách.

Okrem toho zosilňujú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu účinok substancií, ako je napríklad EDRF (Endothelium derived relaxing factor) a ANP (atrial natriuretic peptide), ktoré zvyšujú hladinu c-GMP.

Môžu sa teda použiť v liekoch na ošetrovanie zápalových ochorení ako je napríklad astma, zápalových dermatóz, na ošetrovanie vysokého krvného tlaku, stabilnej a instabilnej angíny, ochorení periférnych a kardiálnych ciev a arytmií, na ošetrovanie tromboembolytických ochorení a ischémií ako je infarkt myokardu, mozgová mŕtvica, tranzistorické a ischemické ataky, angína pectoris, poruchy periférneho prekrvenia, potlačenie restenóz, ako po trombolýznych terapiách, perkutánnych transluminálnych angioplastiách (PTA) a bypasse, perkutánnych transluminálnych koronárnych angioplastiách (PTCA) a bypasse, na ošetrovanie septického šoku a ochorení urogenitálneho systému, ako je napríklad hypertrofia prostaty, impotencia a inkontinencia.

Aktivita fosfodiesteráz (PDE)

c-GMP stimulovateľná PDE II, c-GMP inhibovateľná PDE III a c-AMP špecifická PDE-IV boli izolované z bravčového alebo hovädzieho srdečného myokardu. Ca-Cal-modulínstimulovateľná PDE I bola izolovaná z bravčovej aorty alebo bravčového mozgu.

C-GMP-špecifická PDE V bola získaná z bravčového tenkého čreva, bravčovej aorty a/alebo ľudských krvných doštičiek. Čistenie sa vykonáva pomocou aniónovej výmennej chromatografie na MonoQ^R Pharmacia v podstate podľa metódy M. Hoeyho a Miles D. Houslayho, Biochemical Pharmacology, diel 40, 193 - 202 (1990).

Stanovenie enzýmovej aktivity sa vykonáva v testovacej vsádzke 100 μ l v 20 mM Tris/Hcl-pufre pH 7,5, ktorý obsahuje 5 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml albumínu z hovädzieho séra a buď 800 Bq ³HcGMP alebo ³HcAMP. Konečná koncentrácia zodpovedajúcich nukleotidov je 10⁻⁶ mól/l. Reakcia sa naštartuje prídavkom enzýmu, množstvo enzýmu je odmerané tak, aby počas inkubačnej doby 30 minút zreagovalo asi 50 % substrátu. Aby sa otestovala cGMP stimulovateľná PDE II, použije sa substrát ³HcAMP a do vsádzky sa pridá 10⁻⁶ neznačenej cGMP. Aby sa otestovala Ca-calmodulínzávislá PDE I, pridá sa do reakčnej vsádzky 1 μ M CaCl₂ a 0,1 μ M calmodulínu. Reakcia sa ukončí prídavkom 100 μ l acetonitrilu, ktorý obsahuje 1 mM cAMP a 1 mM AMP. 100 μ l reakčnej vsádzky sa rozdelí na HPLC a štiepne produkty sa "on line" kvantitatívne stanovia pomocou prietokového scintilačného počítača. Meria sa koncentrácia substrátu, pri ktorej sa rýchlosť reakcie zníži o 50 %.

Tabuľka Inhibícia fosfodiesteráz in vitro

Pr.	PDE I IC ₅₀ (nM)	PDE II IC ₅₀ (nM)	PDE V IC ₅₀ (nM)
14	5	5	3
15	3	5	
16		5	5
20	10	2	5
29		0.5	1

Zlúčeniny sa skúšajú na antihypertenzívnu aktivitu na narkotizovaných ošípaných.

Antihypertenzívna aktivita sa meria po intravenózne aplikácii na SHR-krysách.

Na stanovenie cyklických nukleotidov sa odoberie tkanivo srdca a aorty a bezprostredne potom sa hlboko zmrazí. Vzorky sa pod kvapalným dusíkom rozomelú na prášok, extrahujú sa 70 % etylalkoholom a stanoví sa obsah cGMP a cAMP pomocou komerčných rádioimunoassay (Amersham).

Erekciu vyvolávajúci účinok sa meria na narkotizovaných králikoch (C. G. Stief a kol., World Journal Urology, str. 233 - 236).

Substancie sa aplikujú v dávkach 0,1 až 10 mg/kg buď priamo do corpus cavernosum, alebo intraduodenálne, rektálne, orálne, transdermálne alebo intravenózne.

Nové účinné látky sa môžu pomocou známych spôsobov previesť na bežné prípravky, ako sú tabletky, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztoky, za použitia inertných, netoxických, farmaceuticky vhodných nosičov alebo rozpúšťadiel. Pri tom by mala byť prítomná terapeuticky účinná zloženie v koncentrácii asi 0,5 až 90 % hmotnostných celkovej zmesi, to znamená v množstve, ktoré je dostatočné na to, aby sa dosiahol udávaný účinok.

Prípravky sa napríklad vyrobia rozptýlením účinnej látky v rozpúšťadlách a/alebo nosných látkach, prípadne za použitia emulgačných a/alebo dispergačných činidiel, pričom napríklad v prípade vody ako zriedovacieho činidla sa prípadne môžu použiť ako pomocné rozpúšťacie prostriedky organické rozpúšťadlá.

Aplikácia sa vykonáva zvyčajnými spôsobmi, výhodne orálne, parenterálne, transdermálne, perlinguálne alebo intravenózne.

Všeobecne sa ukázalo na dosiahnutie požadovaných výsledkov ako výhodné podávať účinné látky všeobecného vzorca I pri

intravenózne aplikácii v celkovom množstve asi 0,01 až asi 10 mg/kg, výhodne asi 0,1 mg/kg až 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

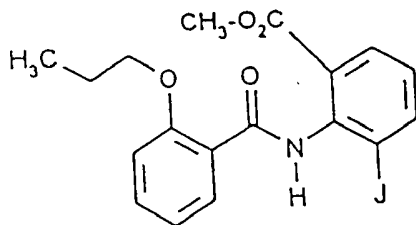
Môže byť prípadne potrebné od vyššie uvádzaných množstiev upustiť, a síce v závislosti od telesnej hmotnosti, prípadne od typu aplikácie, od závažnosti ochorenia, ale tiež od individuálnej znášanlivosti voči lieku, prípadne od druhu a typu prípravku a od okamihu, prípadne intervalu, pri ktorom aplikácia prebieha. Tak môže byť v niektorých prípadoch dostatočné vychádzať z nižších ako vyššie uvedených minimálnych množstiev, zatiaľ čo v iných prípadoch sa musí uvedená horná hranica prekročiť. V prípade aplikácie väčších množstiev je možné odporučiť rozdelenie tejto dávky na niekoľko jednotlivých dávok v priebehu dňa.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Východiskové látky

Príklad I

Metylester kyseliny 2-(2-n-propoxybenzamido)-3-jód-benzoovej



27,9 g (0,1 mól) metylesteru kyseliny 2-amino-3-jód-benzoovej a 15,4 ml (0,11 mól) trietylamínu sa rozpustí v 170 ml absolútneho dichlórmetánu a pri teplote 0 °C sa prikvapká roztok 20 g (0,1 mól) chloridu kyseliny

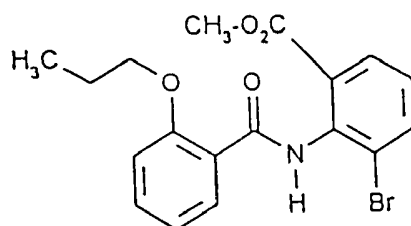
2-n-propoxybenzoovej v 80 ml absolútneho dichlórmétánu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote 20 °C, vytvorená zrazenina sa odfiltruje a vytrepe sa 100 ml 1 n kyseliny chlorovodíkovej, 100 ml 1 n hydroxidu sodného a 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, odparí sa vo vákuu a získaný zvyšok sa čistí chromatografiou na silikageli (eluačné činidlo : toluén/etylacetát 95 : 5).

Výťažok: 36 g (81,4 %)

$R_f = 0,25$ (toluén/etylacetát 10 : 1).

Príklad II

Metylester kyseliny 2-(2-n-propoxybenzamido)-3-bróm-benzoovej



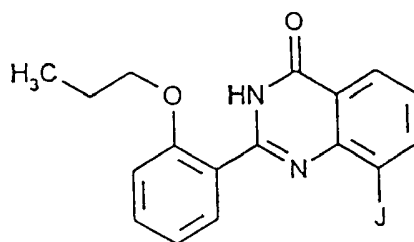
Analogicky ako je popísané v príklade I sa v názve uvedená zlúčenina vyrobí z metylesteru kyseliny 2-amino-3-bróm-benzoovej.

Výťažok: 60,4 %

$R_f = 0,19$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad III

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-jód-chinazolín-4-(3H)-ón



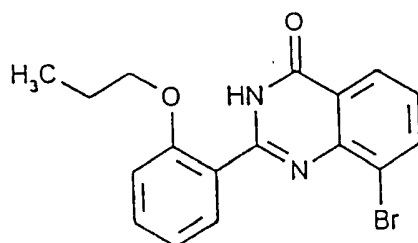
19,4 g (44,17 mmól) zlúčeniny z príkladu I sa mieša po dobu 10 hodín pri teplote 180 °C v 216 ml formamidu. Po ochladení sa pridá 500 ml vody a štyrikrát sa extrahuje vždy 300 ml dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou síranu horečnatého, rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa rozmieša v zmesi 100 ml dietyléteru a 50 ml petroléteru. Produkt sa potom odsaje (17,8 g) a prekryštalizuje sa z 250 ml absolútneho etylalkoholu.

Výťažok: 14,56 g (81,2 %)

t.t.: 174 °C.

Príklad IV

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-bróm-chinazolín-4-(3H)-ón



Analogicky ako je popísané v príklade III sa vyrobí v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu II.

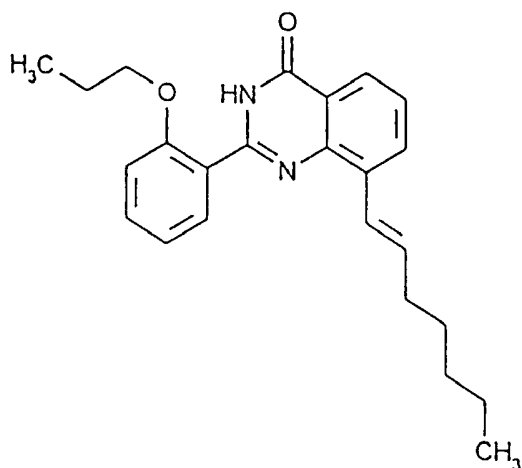
Výtazok: 60 %

$R_f = 0,7$ (toluén/etylacetát 10 : 1).

Výrobné príklady

Príklad 1

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(1-heptén-1-yl)-chinazolín-
4-(3H)-ón



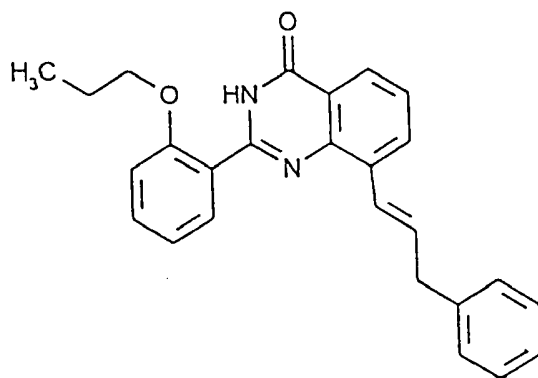
5 g (12,31 mmól) zlúčeniny z príkladu III, 3,7 ml (15,4 mmól) tributylamínu, 6,6 ml (46,2 mmól) 1-hepténu, 375 mg (1,23 mmól) tri-*o*-tolylfosfínu a 138 mg octanu paladnatého (0,6 mmól) sa mieša v 50 ml vysušeného dimetylformamidu po dobu 2,5 hodiny pri teplote 100 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a po prídavku 50 ml etylesteru kyseliny octovej sa premyje trikrát vždy 50 ml vody. Po vysušení pomocou síranu horečnatého sa organická fáza vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia eluačného činidla toluén/etylacetát 95 : 5. Produkt obsahujúci frakcie sa spojí a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Sprvu olejovitý zvyšok po rozmiešaní so 35 ml petroléteru kryštalizuje.

Výtazok: 2,2 g (47,5 %)

t.t.: 94 °C.

Príklad 2

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(3-fenyl-1-propén-1-yl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



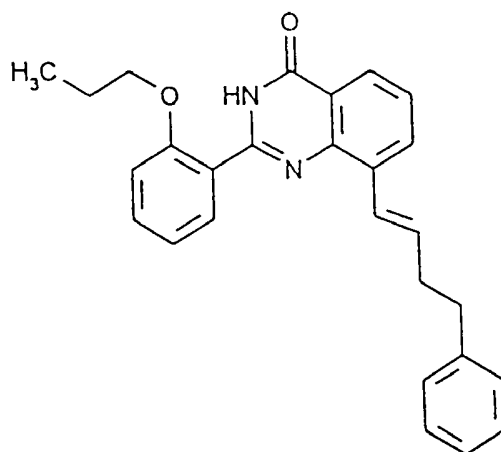
Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu III a z 3-fenyl-1-propénu.

Výtazok: 63,9 %

t.t.: 123 - 126 °C (z dietyléteru).

Príklad 3

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(4-fenyl-1-butén-1-yl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



Analogicky ako je popísané v príklade 2 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu III a zo 4-fenyl-1-buténu.

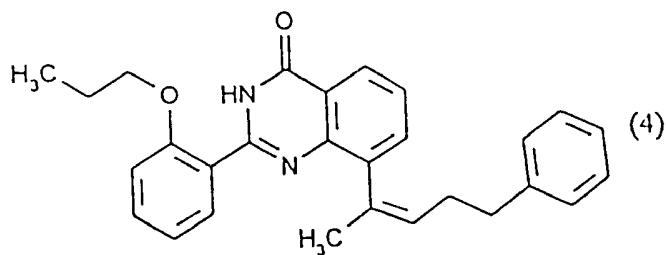
Výtazok: 49,9 %

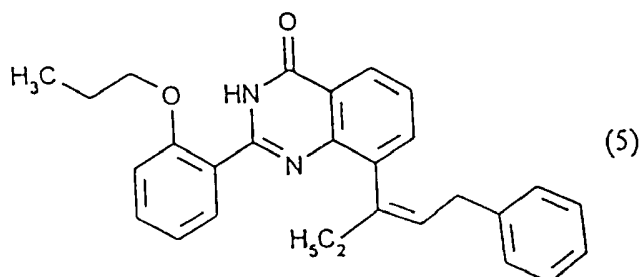
$R_f = 0,27$ (toluén/etylacetát 10 : 1).

Príklad 4 a 5

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(5-fenyl-2-pentén-2-yl)-chinazolín-4-(3H)-ón a

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(5-fenyl-3-pentén-3-yl)-chinazolín-4-(3H)-ón





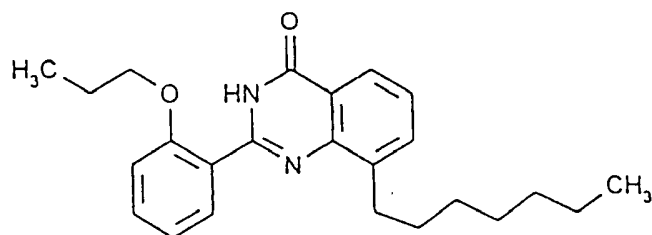
Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu III a z 5-fenyl-2-penténu.

Výtazok: 64,6 %

Zmes oboch izomérov, ktorá sa bez delenia hydrogenuje (pozri príklad 8).

Príklad 6

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(1-heptyl)-chinazolín-4-(3H)-ón



20 mg Pd/C (10 %) sa predhydrogenuje v 2 ml absolútneho metylalkoholu. K tejto zmesi sa pridá 200 mg (0,53 mmól) zlúčeniny z príkladu 1 v zmesi z 2 ml absolútneho metylalkoholu a 0,8 ml etylesteru kyseliny octovej a hydrogenuje sa po dobu

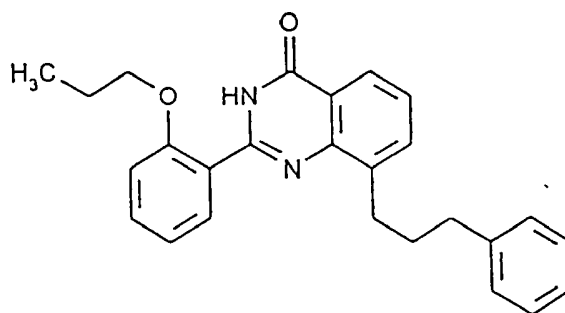
jednej hodiny pri teplote 20 °C. Katalyzátor sa potom odfiltruje a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Získaný zvyšok sa vyčistí pomocou chromatografie na tenkej vrstve, vykryštalizuje sa a usuší za vysokého vákua.

Výťažok: 180 mg (89,6 %)

t.t.: 73 °C.

Príklad 7

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(3-fenyl-1-propyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



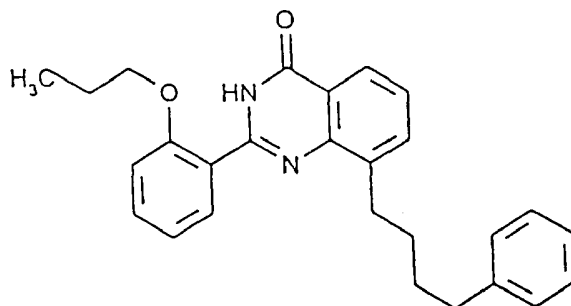
Analogicky ako je popísané v príklade 6 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 2.

Výťažok: 79,7 %

t.t.: 89 °C.

Príklad 8

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(4-fenyl-1-butyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



Analogicky ako je popísané v príklade 6 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 3.

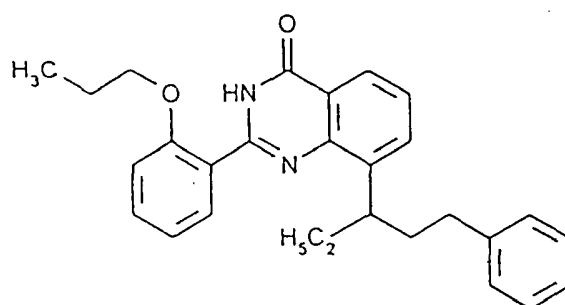
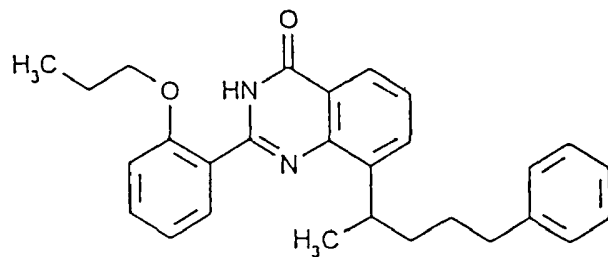
Výtazok: 86,2 %

t.t.: 82 °C.

Príklad 9 a 10

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(5-fenyl-2-pentyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón a

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(5-fenyl-3-pentyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



Analogicky ako je popísané v príklade 6 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zmesi izomérov z príkladu 4. Delenie sa vykonáva strednotlakovou chromatografiou na silikageli za použitia zmesi dichlórmetán/etylacetát (20 : 5) ako eluačného činidla.

Výťažok pr. 9: 9 %

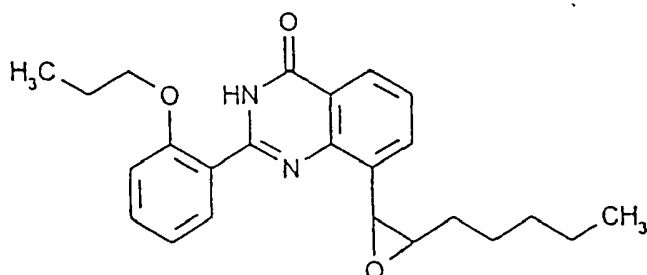
Výťažok pr. 10: 7,8 %

R_f pr. 9 = 0,49 (dichlórmetán/etylacetát 10 : 1)

R_f pr. 10 = 0,51 (dichlórmetán/etylacetát 10 : 1)

Príklad 11

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(1,2-epoxy-1-heptyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



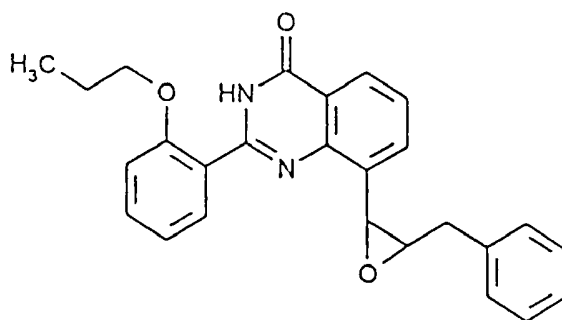
1,5 g (3,98 mmól) zlúčeniny z príkladu 1 sa rozpustí pri teplote 0 °C v 40 ml vysušeného chloroformu a k tomuto roztoku sa pridá 0,98 g (3,98 mmól) 70 % kyseliny m-chlórperbenzoovej. Teplota sa nechá prejsť na teplotu miestnosti a potom sa mieša ešte po dobu 3 hodiny. Potom sa premyje trikrát vždy 30 ml 10 % roztoku hydrogénsiričitanu sodného a dvakrát vždy 30 ml 1 n roztoku hydroxidu sodného, vysuší sa pomocou síranu horečnatého a vo vákuu sa odparí. Získaný zvyšok (1,6 g) sa chromatografuje na silikageli za použitia zmesi toluén/etylacetát 95 : 5 ako eluačného činidla.

Výtazok: 1,06 g (67,8 %)

t.t.: 78 °C.

Príklad 12

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(3-fenyl-1,2-epoxy-1-propyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



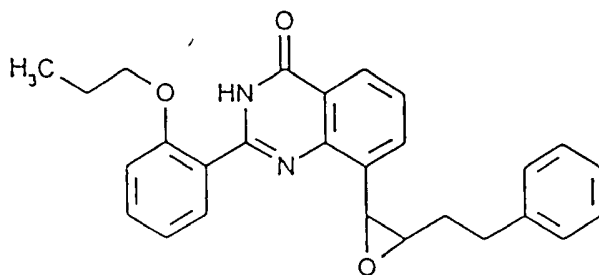
Analogicky ako je popísané v príklade 11 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 2.

Výtazok: 47 %

$R_f = 0,27$ (toluén/etylacetát 10 : 1).

Príklad 13

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(4-fenyl-1,2-epoxy-1-butyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



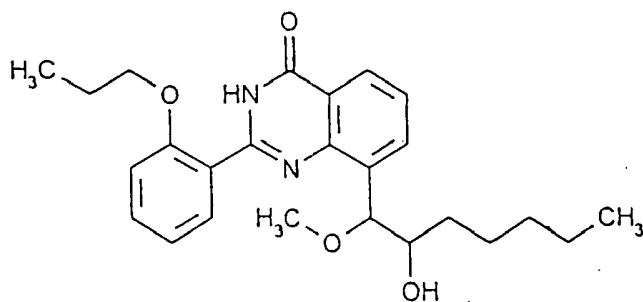
Analogicky ako je popísané v príklade 11 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 3.

Výťažok: 61,4 %

R_f = 0,29 (toluén/etylacetát 1 : 1).

Príklad 14

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(1-metoxy-2-hydroxy-1-heptyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



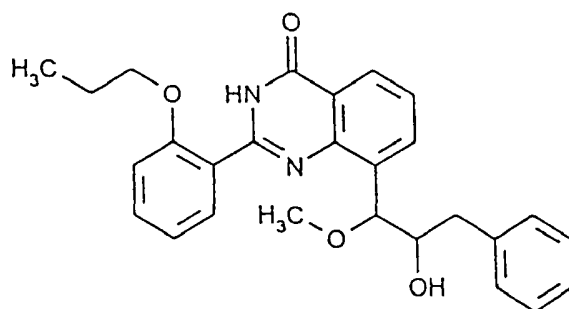
K roztoku 0,2 g (0,51 mmól) zlúčeniny z príkladu 11 v 6 ml metylalkoholu sa pri teplote 0 °C prikvapká 0,1 ml (0,76 mmól) bórtrifluorid-eterátu. Po 20 minútach pri teplote 0 °C sa pridá 75 ml etylesteru kyseliny octovej a trikrát sa vytrepe vždy 50 ml vody. Organická fáza sa chromatografuje na silikageli za použitia zmesi toluén/etylacetát 5 : 1 ako eluačného činidla.

Výťažok: 160 mg (73 %)

R_f = 0,19 (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 15

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(3-fenyl-1-metoxy-2-hydroxy-
1-propyl)-chinazolín-4-(3H)-ón



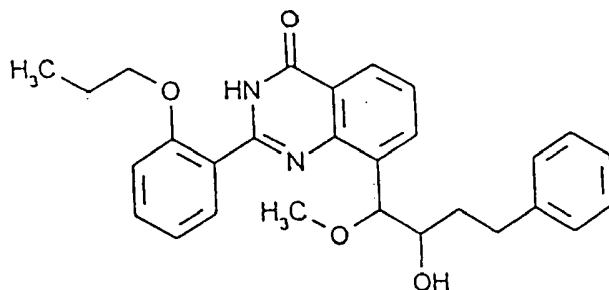
Analogicky ako je popísané v príklade 14 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 12.

Výťažok: 32,5 %

$R_f = 0,20$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 16

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(4-fenyl-1-metoxi-2-hydroxy-1-butyl)-chinazolín-4-(3H)-ón



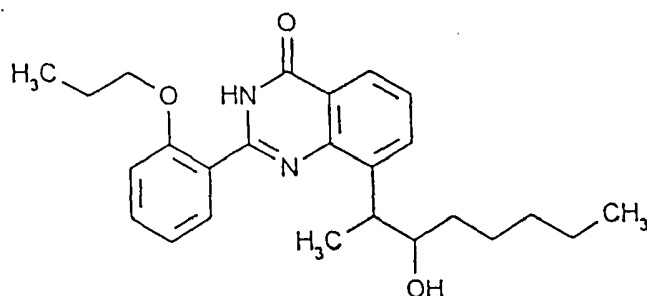
Analogicky ako je popísané v príklade 14 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 10.

Výťažok: 74,4 %

$R_f = 0,17$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 17

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(3-hydroxy-2-oktyl)-chinazolín-
4-(3H)-ón

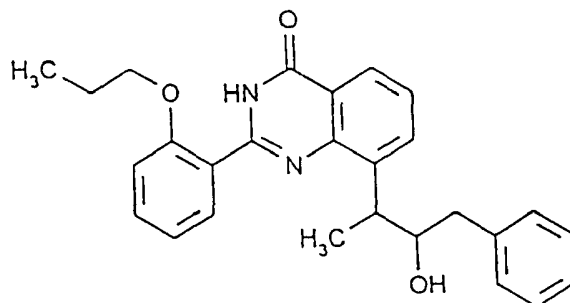


K suspenzii 0,14 g (1,53 mmól) kyanidu meďného v 3 ml absolútneho dietyléteri sa pri teplote -78°C prikvapká 1,6 molárny roztok metyllítia v dietyléteri (3,06 mmól). Po jednej hodine pri teplote -78°C sa reakčná zmes zahreje na teplotu -45°C a prikvapká sa 200 mg (0,51 mmól) zlúčeniny z príkladu 11 v 2 ml absolútneho dietyléteri. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0°C a potom pri teplote 20°C až do ukončenia reakcie (DC-kontrola, asi 1 hodina). Po prídavku 50 ml etylesteru kyseliny octovej sa trikrát premyje vždy 30 ml vody, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustí. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi toluén/etylacetát 7 : 1 ako eluačného činidla. Výťažok: 80 mg (38,4 %)

$R_f = 0,22$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 18

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(4-fenyl-3-hydroxy-2-butyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



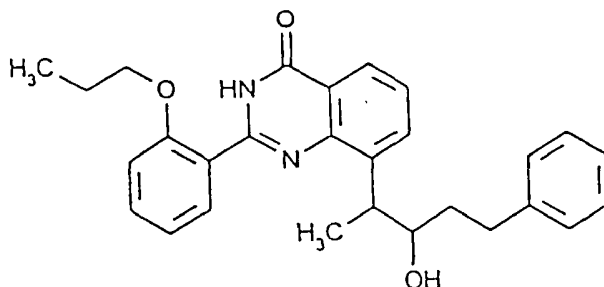
Analogicky ako je popísané v príklade 14 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 9.

Výťažok: 38,5 %

$R_f = 0,21$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 19

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(5-fenyl-3-hydroxy-2-pentyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



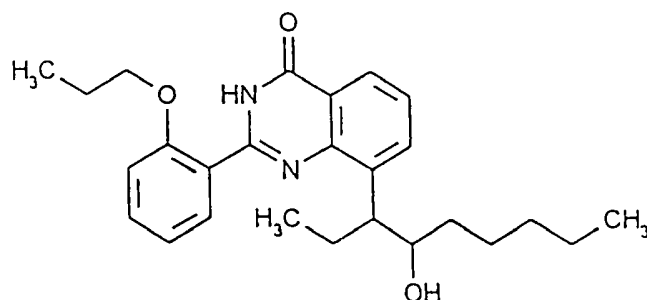
Analogicky ako je popísané v príklade 17 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 13.

Výťažok: 51,4 %

R_f (zmes diastereomérov) = 0,18 a 0,24 (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 20

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(4-hydroxy-3-nonyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



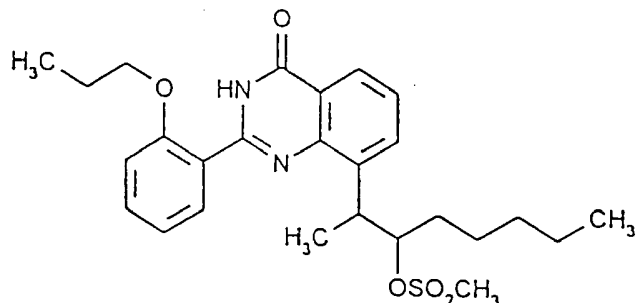
1,02 ml 3 M roztoku C_2H_5MgBr (3,05 mmól) v dietyléteri sa prikvapká pri teplote $-20\text{ }^{\circ}C$ k roztoku 240 mg (0,61 mmól) zlúčeniny z príkladu 11 a reakčná zmes sa mieša po dobu 45 minút pri teplote $-20\text{ }^{\circ}C$ a potom po dobu 20 minút pri teplote miestnosti. Prídavkom 4 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa olejovitá zrazenina rozpustí a ešte raz sa kvôli úplnému prebehnutiu reakcie pridá 1,02 ml 3 M roztoku C_2H_5MgBr . Po 15 minútach pri teplote $20\text{ }^{\circ}C$ sa pridá 75 ml etylesteru kyseliny octovej a trikrát sa vytrepe vždy 50 ml vody. Po vysušení organickej fázy pomocou síranu horečnatého sa rozpúšťadlo vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi toluén/etylacetát 10 : 1 ako eluačného činidla.

Výťažok: 40 mg (15,5 %)

R_f = 0,24 (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 21

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(3-metánsulfonyloxy-2-oktyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



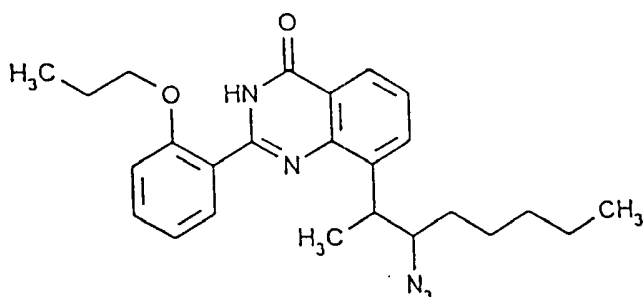
740 mg (1,81 mmól) zlúčeniny z príkladu 17 a 0,3 ml (2,17 mmól) trietylamínu v 18 ml absolútneho dichlórmetánu sa pri teplote 0 °C zmieša s 0,17 ml (2,17 (mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej. Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a potom sa mieša ešte po dobu 30 minút. Vytrepe sa potom dvakrát vždy 30 ml 1 n hydroxidu sodného s dvakrát vždy 30 ml 1 n kyseliny chlorovodíkovej, organická fáza sa vysuší pomocou síranu horečnatého a rozpúšťadlo sa vo vákuu odparí. Pevný zvyšok sa rozmieša v zmesi 30 ml etylesteru kyseliny octovej a 30 ml petroléteru a produkt sa odfiltruje.

Výtěžok: 650 mg (73,8 %)

t.t.: 195 °C.

Príklad 22

2-(2-n-propylfenyl)-8-(3-azido-2-oktyl)-chinazolin-
4-(3H)-ón



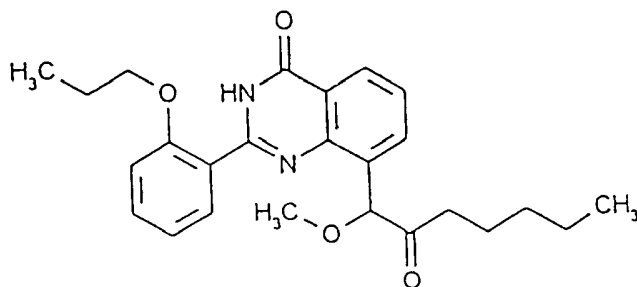
50 mg (0,103 mmól) zlučieniny z príkladu 18 a 13,4 ml (0,206 mmól) azidu sodného sa mieša v 2 ml absolútneho dimetylformamidu cez noc pri teplote 40 °C. Potom sa pridá 5 ml etylesteru kyseliny octovej a trikrát sa vytrepe vždy 50 ml vody. Po vysušení organickej fázy pomocou bezvodého síranu sodného sa rozpúšťadlo vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa čistí pomocou okamihovej chromatografie na silikagéli (eluačné činidlo : toluén/etylacetát 5 : 1).

Výťažok: 31 mg (67 %)

$R_f = 0,59$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 23

2-(2-n-propoxyfenyl)-8-(1-metoxi-2-oxo-1-heptyl)-
chinazolín-4-(3H)-ón



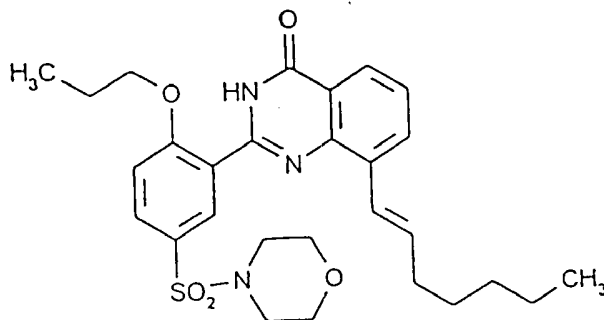
K 0,21 ml (2,46 mmól) oxalylchloridu v 13 ml absolútneho dichlórmetánu sa pri teplote -70°C prikvapká 0,38 ml (5,41 mmól) absolútneho dimetylsulfoxidu v 4 ml absolútneho dichlórmetánu. Po 30 minútach sa prikvapká 870 mg (2,05 mmól) zlúčeniny z príkladu 14 v 6 ml absolútneho dichlórmetánu a po ďalších 30 minútach 1,42 ml (10,24 mmól) trietylazidu $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$. Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a zmieša sa po 10 minútach so 100 ml vody. Vodná fáza sa trikrát extrahuje vždy 50 ml dichlórmetánu, spojené dichlórmetánové fázy sa vysušia pomocou síranu horečnatého a odparia sa. Získaný zvyšok sa rozpustí v 10 ml etylalkoholu a po prídavku 3 ml 1 n kyseliny chlorovodíkovej sa mieša po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti. Etylalkohol sa potom vo váku odparí, získaný zvyšok sa vyberie do 30 ml etylesteru kyseliny octovej a dvakrát sa premyje vodou. Po vysušení pomocou síranu horečnatého sa roztok vo vákuu odparí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi toluén/etylacetát 98 : 2 ako eluačného činidla.

Výťažok: 510 mg (58,9 %)

$R_f = 0,26$ (toluén/etylacetát 5 : 1).

Príklad 24

2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-(1-heptén-1-yl)-chinazolín-4-(3H)-ón



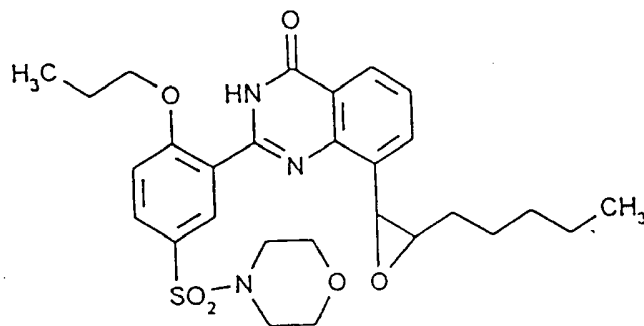
Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa v názve uvedená zlúčenina vyrobí, keď sa vychádza zo 2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-bróm-chinazolín-4-(3H)-ónu a 1-hepténu.

Výťažok: 53,2 %

t.t.: 112 °C (dietyléter).

Príklad 25

2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-(1,2-epoxy-1-heptyl)-chinazolín-4-(3H)-ón



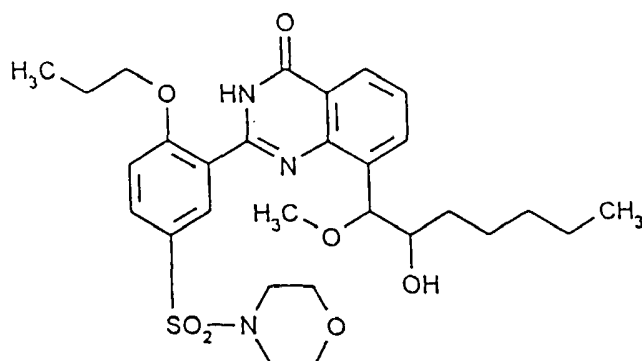
Analogicky ako je popísané v príklade 11 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 24.

Výťažok: 90,7 %

t.t.: 96 °C.

Príklad 26

2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-(1-metoxy-2-hydroxy-1-heptyl)-chinazolín-4-(3H)-ón



Analogicky ako je popísané v príklade 14 sa získa v názve uvedená zlúčenina, keď sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 25.

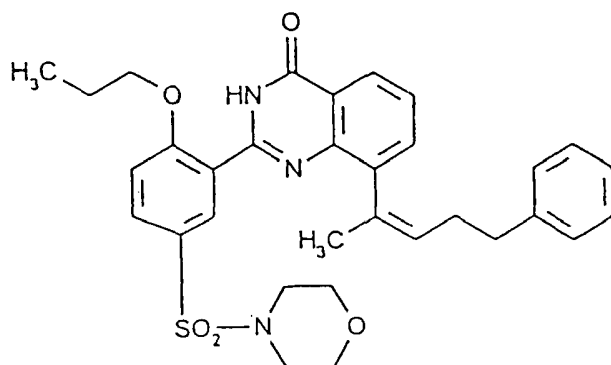
Výtazok: 20,3 %

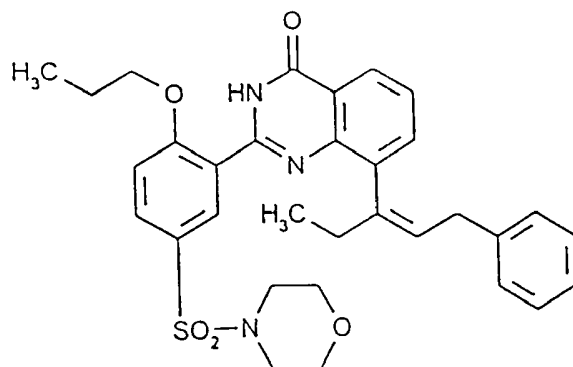
$R_f = 0,42$ (toluén/etylacetát 2 : 1).

Príklad 27 a 28

2-(2-n-propoxy-5-morfolinosulfonylfenyl)-8-(5-fenyl-2-pentén-2-yl)-chinazolín-4-(3H)-ón a

2-(2-n-propoxy-5-morfolinosulfonylfenyl)-8-(5-fenyl-3-pentén-3-yl)-chinazolín-4-(3H)-ón





28

Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa v názve uvedená zlúčenina vyrobí, keď sa vychádza zo 2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-bróm-chinazolín-4-(3H)-ónu a 5-fenyl-2-penténu.

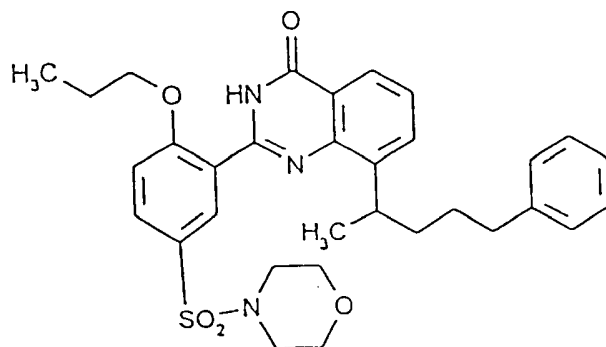
Výťažok: 53,2 %

Zmes obidvoch izomérov sa bez delenia hydrogenuje.

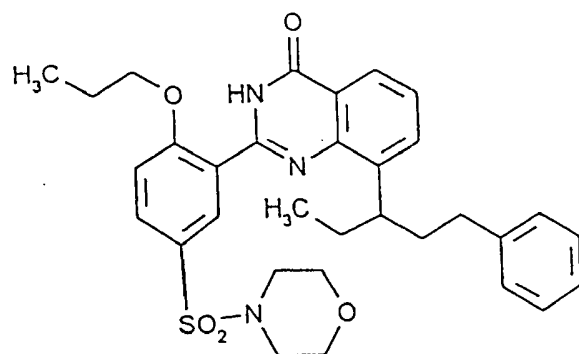
Príklad 29 a 30

2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-(5-fenyl-2-pentyl)-chinazolín-4-(3H)-ón a

2-(2-n-propoxy-5-morfolínosulfonylfenyl)-8-(5-fenyl-3-pentyl)-chinazolín-4-(3H)-ón



29



30

Analogicky ako je popísané v príklade 6 sa v názve uvedená zlúčenina vyrobí, keď sa vychádza zo zmesi izomérov z príkladu 27. Delenie sa vykonáva pomocou strednotlakovej chromatografie na silikageli za použitia zmesi dichlórmetán/etylacetát 2 : 1 ako eluačného činidla.

Výťažok pr. 29 : 36,3 %

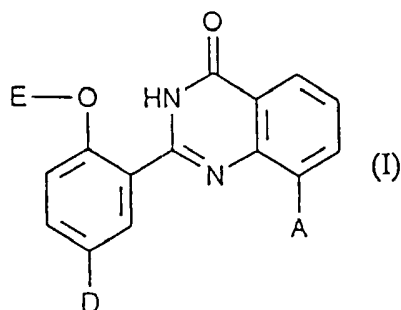
Výťažok pr. 30 : 18,4 %

R_f pr. 29 = 0,44 (dichlórmetán/etylacetát 4 : 1)

R_f pr. 30 = 0,49 (dichlórmetán/etylacetát 4 : 1)

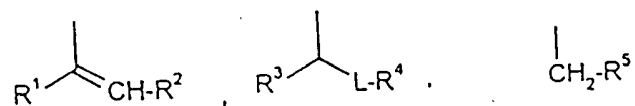
PATENTOVÉ NÁROKY

1. 2,8-disubstituované chinazolinóny všeobecného vzorca I



v ktorom

A znamená oxiranylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná fenylovou skupinou, alebo zvyšok vzorca



pričom

R^1 znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R² znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR⁶,

pričom

R⁶ znamená vodíkový atóm, ochrannú skupinu hydroxyskupiny alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R⁴ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 10 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

L znamená zvyšok vzorca -CO-, -CH(OH)-, -CH₂-, -CH(N₃)- alebo -CH(OSO₂R⁷)-,

pričom

R⁷ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

R⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, benzylovú skupinu alebo 2-fenyletylovú skupinu,

D znamená vodíkový atóm alebo skupinu vzorca -SO₂-NR⁸R⁹,

pričom

R⁸ a R⁹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne

substituovaná hydroxyskupinou,
alebo spoločne s dusíkovým atómom tvorí päťčlenný až
šesťčlenný heterocyklus s až dvoma ďalšími heteroatómami
zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a/alebo kyslík, ktorý
je prípadne tiež cez voľnú N-funkciu substituovaný
priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6
uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná
hydroxyskupinou a

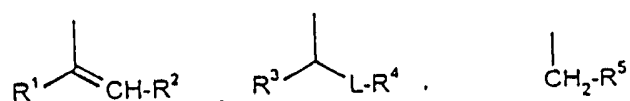
E znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8
uhlíkovými atómami

a ich tautoméry a soli.

2. 2,8-disubstituované chinazolinóny podľa nároku 1
všeobecného vzorca I

v ktorom

A znamená oxiranylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná
priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 7
uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná
fenylovou skupinou, alebo zvyšok vzorca



pričom

R¹ znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú
alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami,

R² znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až
6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná
fenylovou skupinou,

R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca $-OR^6$,

pričom

R^6 znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R^4 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

L znamená zvyšok vzorca $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-$, $-CH(N_3)-$ alebo $-CH(OSO_2R^7)-$,

pričom

R^7 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

R^5 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, benzylovú skupinu alebo 2-fenyletylovú skupinu,

D znamená vodíkový atóm alebo skupinu vzorca $-SO_2-NR^8R^9$,

pričom

R^8 a R^9 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 5 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná hydroxyskupinou, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvorí morfolinylový, piperidinylový alebo piperazinylový kruh, ktorý je

prípadne tiež cez voľnú N-funkciu substituovaný priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou a

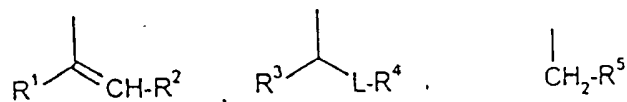
E znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami

a ich tautoméry a soli.

3. 2,8-disubstituované chinazolinóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I

v ktorom

A znamená oxiranylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná fenylovou skupinou, alebo zvyšok vzorca



pričom

R¹ znamená vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

R² znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR⁶,

pričom

R^6 znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

R^4 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 7 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou,

L znamená zvyšok vzorca $-CO-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-$, $-CH(N_3)-$ alebo $-CH(OSO_2R^7)-$,

pričom

R^7 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

R^5 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, benzylovú skupinu alebo 2-fenyletylovú skupinu,

D znamená vodíkový atóm alebo skupinu vzorca $-SO_2-NR^8R^9$,

pričom

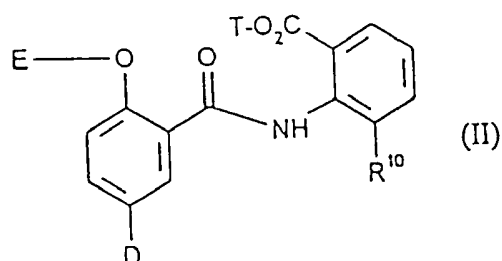
R^8 a R^9 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami, alebo spoločne s dusíkovým atómom tvoria morfolinylový alebo piperidinylový kruh a

E znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami

a ich tautoméry a soli.

4. 2,8-disubstituované chinazolinóny podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I na terapeutické použitie.

5. Spôsob výroby 2,8-disubstituovaných chinazolinónov všeobecného vzorca I podľa nároku 1 až 3, vyznačujúci sa tým, že sa najprv zlúčeniny všeobecného vzorca II

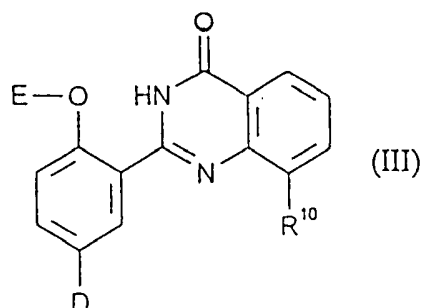


v ktorom má D a E vyššie uvedený význam a

T znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

R¹⁰ znamená atóm halogénu, výhodne brómu alebo jódu,

cyklizujú s formamidom na zlúčeniny všeobecného vzorca III



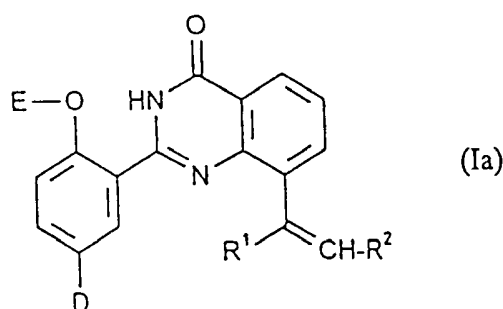
v ktorom majú D, E a R¹⁰ vyššie uvedený význam,

a v druhom stupni sa prevedú so zlúčeninami všeobecného vzorca IV



v ktorom majú R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

v inertných rozpúšťadlách, za prítomnosti bázy a v systéme tri-o-tolylfosfín/octan paladnatý na zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



v ktorom majú D, E, R^1 a R^2 vyššie uvedený význam

a prípadne sa hydrogenuje dvojité väzba,

alebo, ak A = substituovaný oxiranyl, sa prípadne dvojité väzba zvyčajnými metódami oxiduje pomocou oxidačných činidiel v inertných rozpúšťadlách na zodpovedajúce epoxyzlúčeniny a tieto sa reakciami na otvorenie kruhu prevádzajú na zodpovedajúce hydroxylzúčeniny,

a keď sa vychádza z hydroxylzúčenín, vykonávajú sa po prípadnej aktivácii nukleofilné substitučné reakcie,

alebo sa hydroxylzúčeniny oxidujú na oxozlúčeniny.

6. Liek, vyznačujúci sa tým, že obsahuje aspoň jeden 2,8-disubstituovaný chinazolinón podľa nároku 1 až 3.

7. Liek podľa nároku 6 na ošetrovanie zápalov, trombo-

embolických ochorení, ako i ochorení srdca a krvného obehu.

8. Liek podľa nároku 6 a 7 na ošetrovanie impotencie.

9. Použitie 2,8-disubstituovaných chinazolinónov podľa nároku 1 až 3 na výrobu liekov.

10. Použitie podľa nároku 9, vyznačujúce sa tým, že lieky sa používajú na ošetrovanie zápalov, tromboembolických ochorení, ako i ochorenia srdca a krvného obehu.