

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.09.1997 12.12.1997
25.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/937119 1997/990150
1998/104114**

(33) Země priority: **US US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FI98/00755**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/15523**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 937

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

**C 07 D 407/14
C 07 D 413/14
C 07 D 401/14
C 07 D 417/14
A 61 K 31/37
A 61 K 31/4704
A 61 K 31/41
A 61 P 9/00**

(71) Přihlašovatel:

ORION CORPORATION, Espoo, FI;

(72) Původce:

Pystynen Jarmo, Espoo, FI;
Tiainen Eija, Espoo, FI;
Lönnberg Kari, Routio, FI;
Nore Pentti, Helsinki, FI;
Parhi Seppo, Kiviniemi, FI;
Karjalainen Arto, Espoo, FI;
Haikala Heimo, Espoo, FI;
Levijoki Jouko, Espoo, FI;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

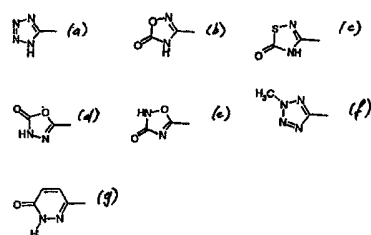
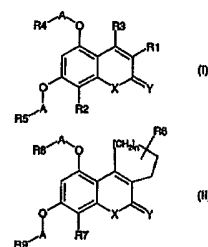
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Bisethery 1-oxa, aza a thianaftalen-2-onu jako
inhibitory fosfolambanu a farmaceutické
prostředky**

(57) Anotace:

Terapeuticky účinné sloučeniny vzorce (I) nebo (II), v němž R¹ je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, alkoxykupina, COR₁₀, CONR₁₀R₁₁, OR₁₀, S(O)_mR₁₀, NR₁₀COR₁₁, nebo NR₁₀R₁₁, kde R₁₀ je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, alkoxykupina nebo hydroxykupina a R₁₁ je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkoxykupina, aryloxykupina, hydroxykupina nebo acyl, nebo v případě, že X je NR₁₁, může také R₁ být karboxyalkyl; R⁶ je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl; R² a R⁷ jsou vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkenyl, COR₁₀, CONR₁₀R₁₁, halogen, CF₃, NO₂ nebo CN; R₃ je vodík, alkyl, aryl nebo arylalkyl; A znamená alkyl nebo substituovaný alkyl, m je 0-2 a n je 1-3; Y znamená O, NR₁₁, nebo S; X znamená O, NR₁₁ nebo S; R₄, R₅, R₈ a R₉ znamenají nezávisle jednu z následujících skupin (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), nebo v případě, kde X je NR₁₁, může také R₄, R₅, R₈ a R₉ nezávisle znamenat HOOC-, R₁₂OOC-, H₂NCCCCO- nebo HOHNCO-, přičemž R₁₂ znamená alkyl,

arylalkyl nebo aryl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery. Sloučeniny mají aktivitu inhibující fosfolamban a jsou vhodné pro léčení srdečních selhání.



01-453-00

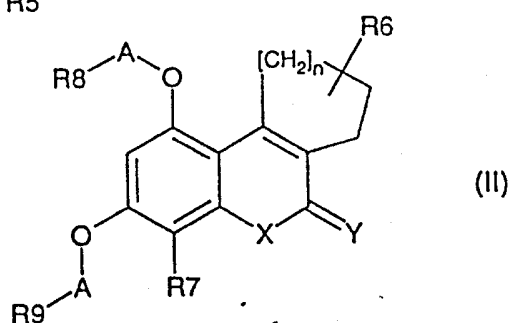
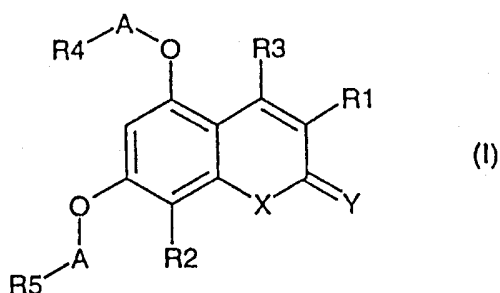
Bisethery 1-oxa-, aza- a thianaftalen-2-onu jako inhibitory fosfolambanu a farmaceutické prostředky

Oblast techniky:

Předložený vynález se týká nových terapeuticky účinných sloučenin a jejich solí a esterů, stejně jako nových meziproduktů. Vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny jako účinné složky. Sloučeniny podle vynálezu mají vlastnosti inhibující fosfolamban a jsou vhodné pro léčení srdečních selhání a ochrnutí myokardu.

Podstata vynálezu:

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají strukturu reprezentovanou vzorcem (I) nebo (II):



v němž

R^1 je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, alkoxykupina, COR_{10} , $CONR_{10}R_{11}$, OR_{10} , $S(O)_mR_{10}$, $NR_{10}COR_{11}$, nebo $NR_{10}R_{11}$, kde R_{10} je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, alkoxykupina nebo hydroxykupina a R_{11} je vodík, alkyl, aryl,

arylalkyl, alkoxykupina, aryloxykupina, hydroxykupina nebo acyl, nebo v případě, že X je NR_{11} , může také R_1 být karboxyalkyl,

R^6 je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl,

R^2 a R^7 znamenají vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkenyl, COR_{10} ,

$\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, halogen, trifluormethyl, nitroskupina nebo kyanoskupina, kde R_{10} a R_{11} jsou definovány stejně jako výše,

R_3 je vodík, alkyl, aryl nebo arylalkyl,

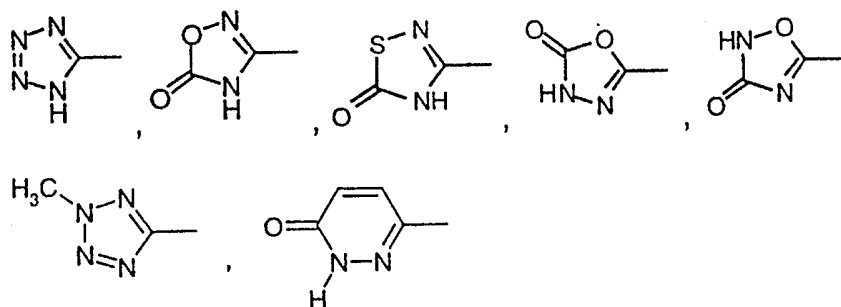
A znamená alkyl nebo substituovaný alkyl,

m je 0-2 a n je 1-3,

Y znamená O, NR_{11} nebo S, kde R_{11} je stejné, jak bylo definováno výše,

X znamená O, NR_{11} nebo S, kde R_{11} je stejné, jako bylo definováno výše,

R_4 , R_5 , R_8 a R_9 znamenají nezávisle jednu z následujících skupin:



nebo v případě, kde X je NR_{11} , může také R_4 , R_5 , R_8 a R_9 nezávisle znamenat HOC- , $\text{R}_{12}\text{OOC-}$, $\text{H}_2\text{NCO-}$ nebo HOHNCO- , přičemž

R_{12} znamená alkyl, arylalkyl nebo aryl,

a kde každý arylový zbytek definovaný výše sám o sobě nebo jako část jiné skupiny může být substituován,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

V jedné třídě výhodných sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů jsou sloučeniny vzorce (I), kde R_2 je vodík. V podtřídě této třídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů R_1 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{7-12} arylalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} halogenalkyl nebo C_{1-6} alkoxykupina. Ve skupině této podtřídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů Y je O nebo S, přednostně O; a X je O. V jiné skupině této podtřídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných

solí a esterů Y je O nebo S a X je NR₁₁, kde R₁₁ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₂arylalkyl, C₁₋₆alkoxyskupina, C₆₋₁₀aryloxyskupina, hydroxyskupina, C₁₋₆alkanoyl nebo C₁₋₆karboxyalkyl. V podskupině této skupiny sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, R₃ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl nebo C₇₋₁₂arylalkyl, přednostně C₁₋₆alkyl, nejvýhodněji methyl. V rodině těchto podskupin sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, A je přednostně přímý řetězec nebo větvený C₁₋₄alkylen.

V jiné výhodné třídě sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů mají sloučeniny vzorec (II), kde R₇ je vodík. V podtřídě této třídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů R₆ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₂arylalkyl; a n je 1, 2 nebo 3, přednostně 1 nebo 2. Ve skupině této podtřídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, Y je O nebo S, přednostně O; a X je O. V jiné skupině této podtřídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, Y je O nebo S, přednostně O; a X je NR₁₁, kde R₁₁ je vodík, C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₇₋₁₂arylalkyl, C₁₋₆alkoxyskupina, C₆₋₁₀aryloxyskupina, hydroxyskupina, C₁₋₆alkanoyl nebo C₁₋₆karboxyalkyl. V podskupině této skupiny sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, A je přednostně přímý řetězec nebo větvený C₁₋₄alkylen.

Každý arylový zbytek v každé z těchto preferovaných tříd sloučenin, sám o sobě nebo jako část jiné skupiny, může být substituován 1 až 3, přednostně 1 nebo 2, nejvýhodněji jedním fluorem, chlorem, bromem, jodem, trifluoromethylem, aminoskupinou, C₁₋₄alkylem, C₁₋₄alkoxyskupinou, fenylem, naftylem, halogenofenylem, halogenonaftylem, benzylem, fenethylem, halogenobenzylem, halogenofenethylem, naftylmethylem, naftylethylem, C₄₋₇cykloalkylem, C₁₋₄alkyl(C₄₋₇)cykloalkylem, hydroxyskupinou, mono-(C₁₋₄)alkylaminoskupinou, di(C₁₋₄)alkylaminoskupinou, C₁₋₆alkanoylaminoskupinou, fenylkarbonylaminoskupinou, naftylkarbonylaminoskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, thiolem, nebo C₁₋₆alkylthioskupinou.

Popis obrázků na výkresech:

OBR. 1 znázorňuje vliv sloučeniny z příkladu 1c (50 a 100 uM) na rychlost odnámání Ca^{2+} v SR měchýřcích srdečního svalu.

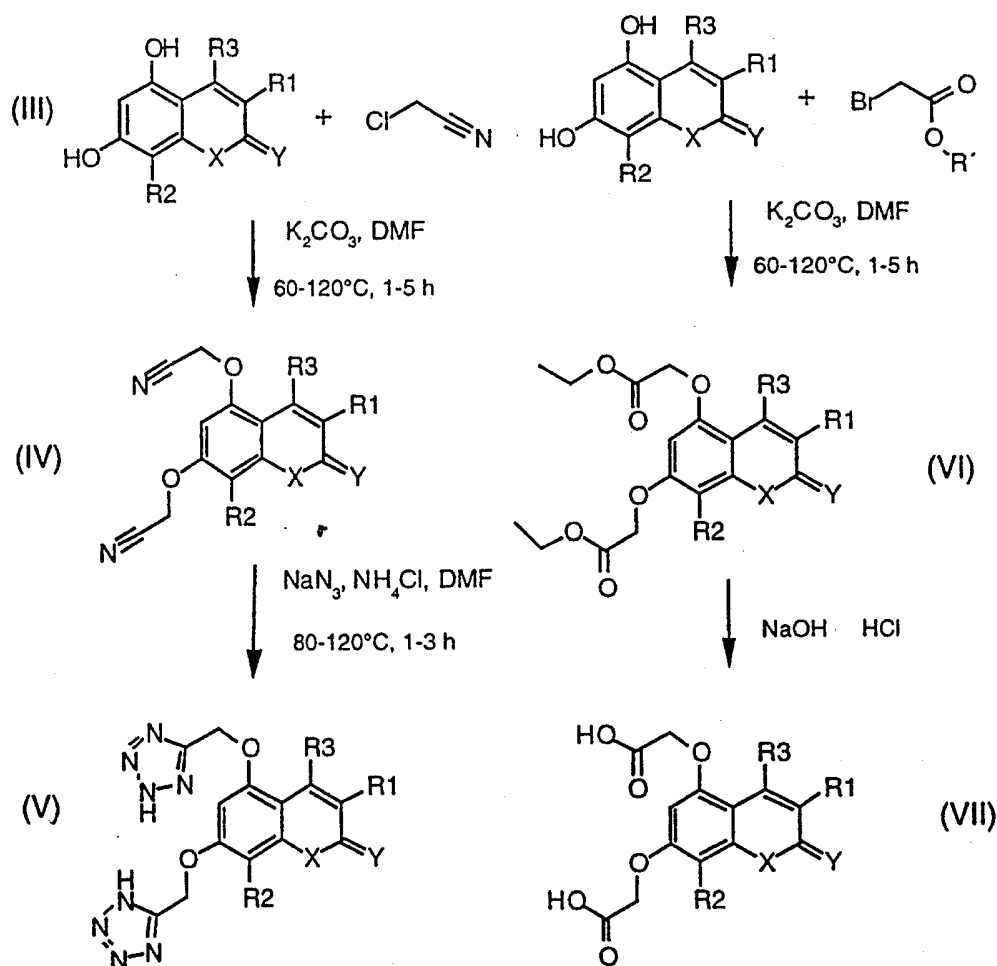
OBR. 1B znázorňuje vliv sloučeniny z příkladu 1c (50 a 100 uM) na rychlost odnámání Ca^{2+} v SR měchýřcích pevného kosterního svalu.

OBR. 2A znázorňuje vývoj ochrnutí myokardu a následný pokles v levém ventrikulárním systolickém tlaku.

OBR. 2B znázorňuje kompletní inhibici rozvoje ochrnutí myokardu sloučeninou z příkladu 8g.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny z 1,3-dihydroxysubstituovaných heteroaromatických látek alkylací dihydroxysloučenin vhodnými alkylačními činidly, například chloracetonitrilem nebo esterem kyseliny bromoctové postupem podle následujícího schematu 1, kde R_1 , R_2 , R_3 , X a Y jsou stejné, jako je definováno výše, R' je chránící skupina pro hydroxyl, jako methyl, benzyl nebo tetrahydropyranyl.

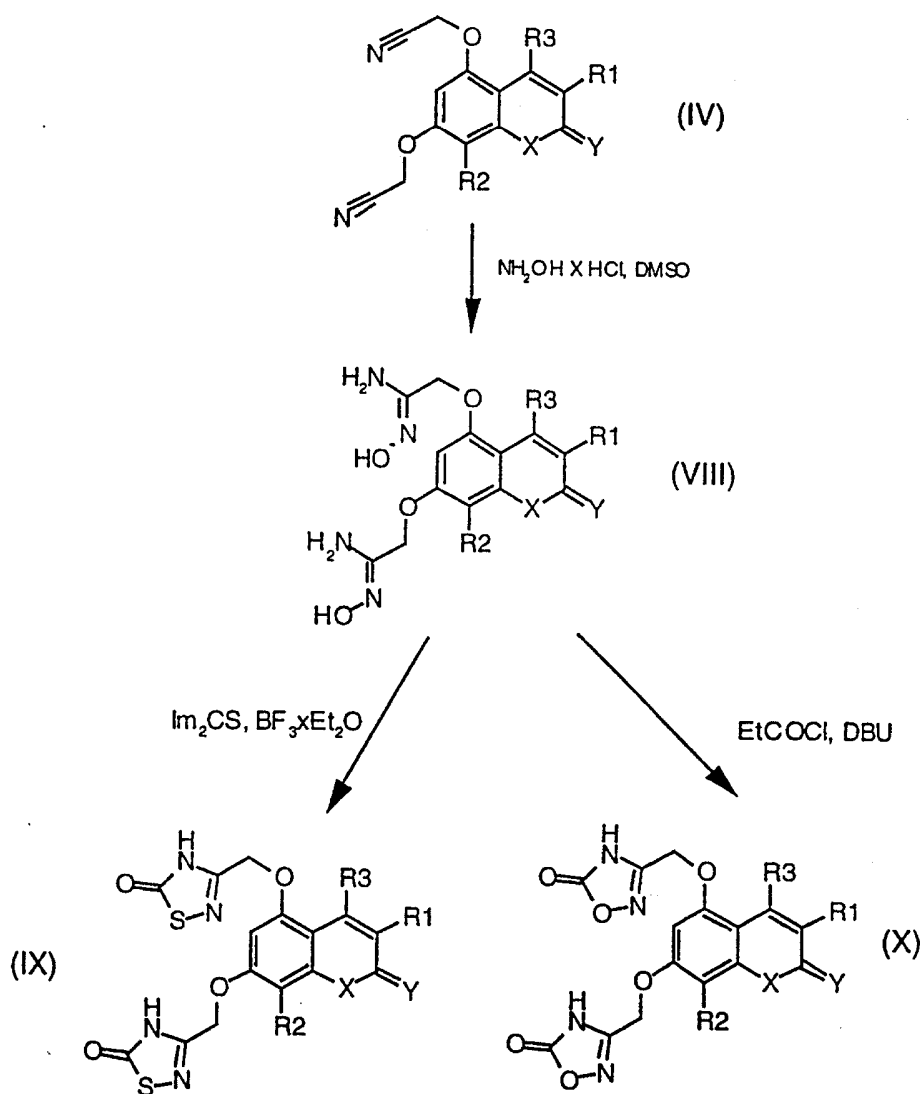
SCHEMA I



Kyano-sloučenina (IV) popsaná výše je použita pro přípravu derivátů 1,2,4-oxadiazolu a 1,2,4-thiadiazolu použitím metody popsané v J.Med. Chem. 1996, 39, 5228-5235.

Syntézy jsou znázorněny ve schematu 2, kde R_1 , R_2 , R_3 , X a Y jsou stejné, jak je definováno výše.

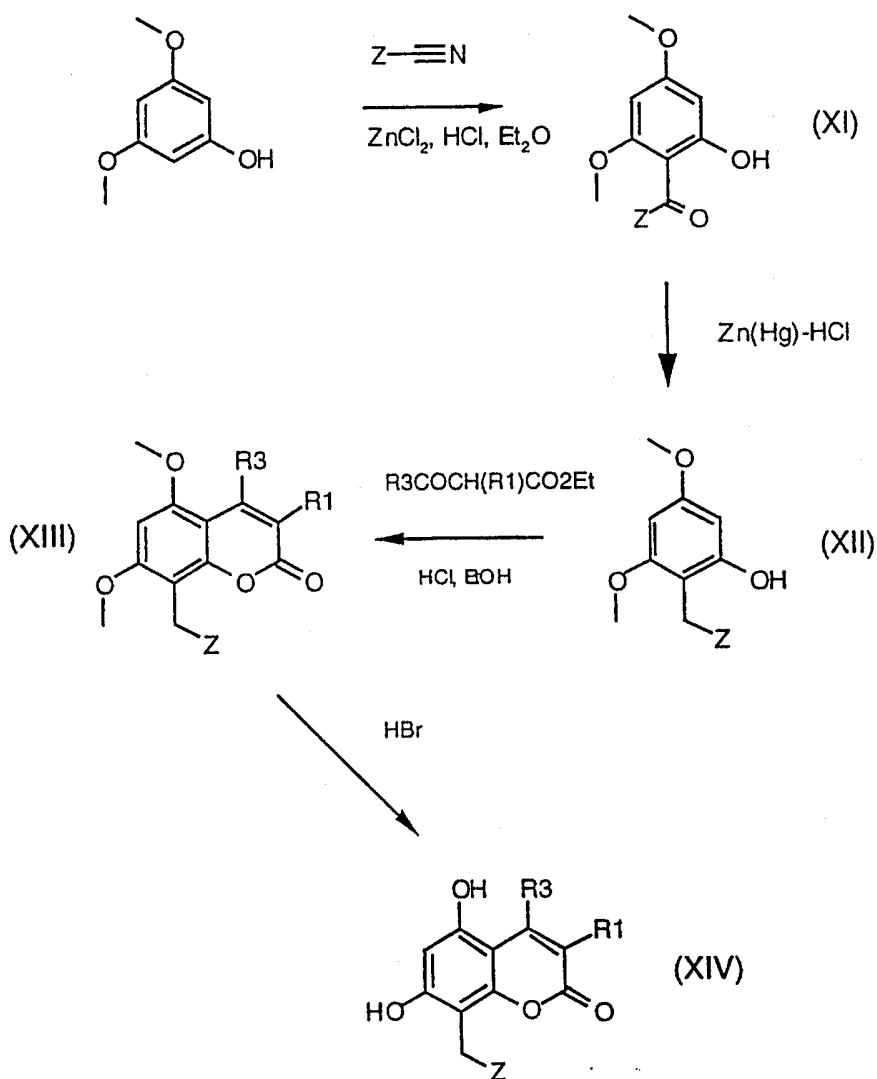
SCHEMA 2



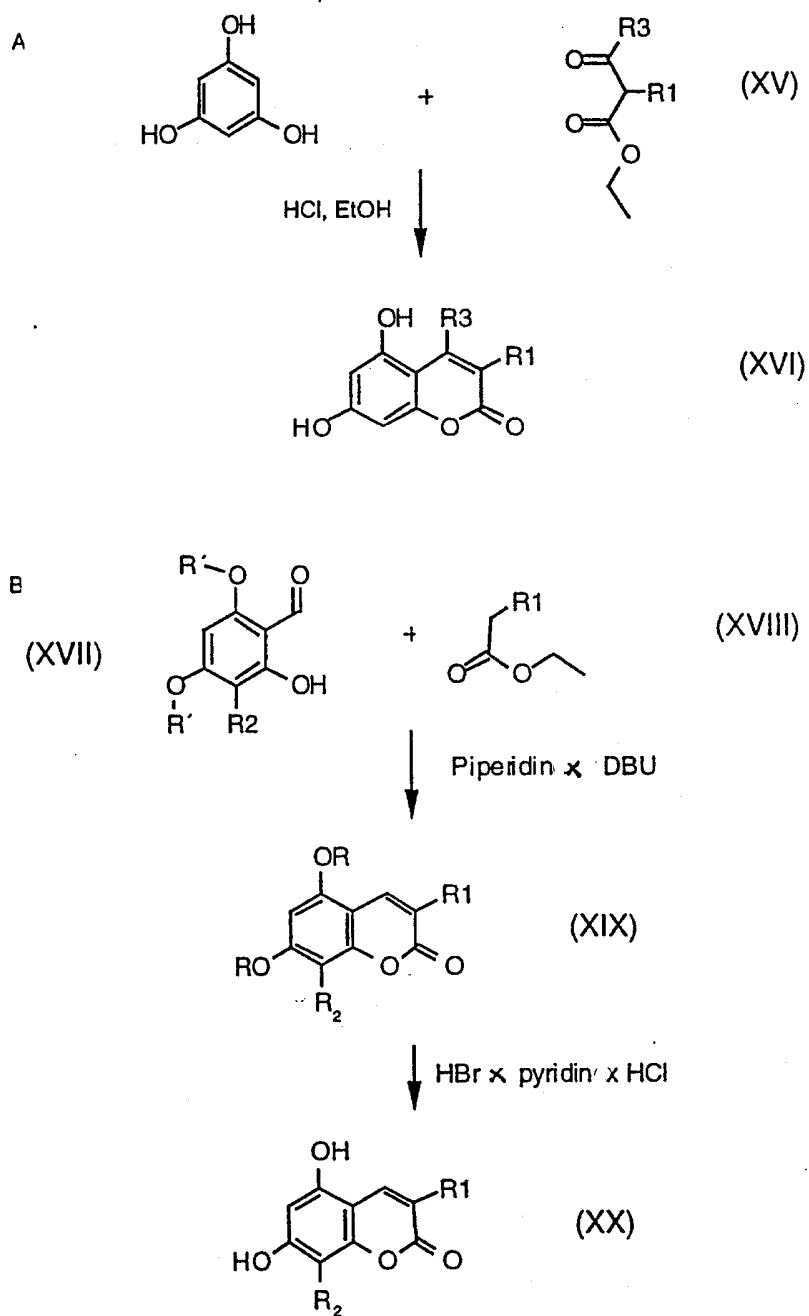
Další heterocyklické sloučeniny jako skupiny R_4 , R_5 , R_8 a R_9 jsou připraveny postupy, popsány v Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 45-50.

Dihydroaromatické látky (III) jsou vyrobeny za použití postupů známých z literatury. Kumariny (XIV), (XVI) a (XX) jsou vyrobeny použitím Knoevenagelovy kondenzace, nebo von Pechmannovy reakce, prezentovaných ve schemech 3 a 4, kde R_1 , R_2 a R_3 jsou stejné jako jsou definovány výše, Z je alkyl, aryl, arylalkyl nebo alkenyl a R' je chránicí skupina pro hydroxyly, jako methyl, benzyl nebo tetrahydropyranyl.

SCHEMA 3

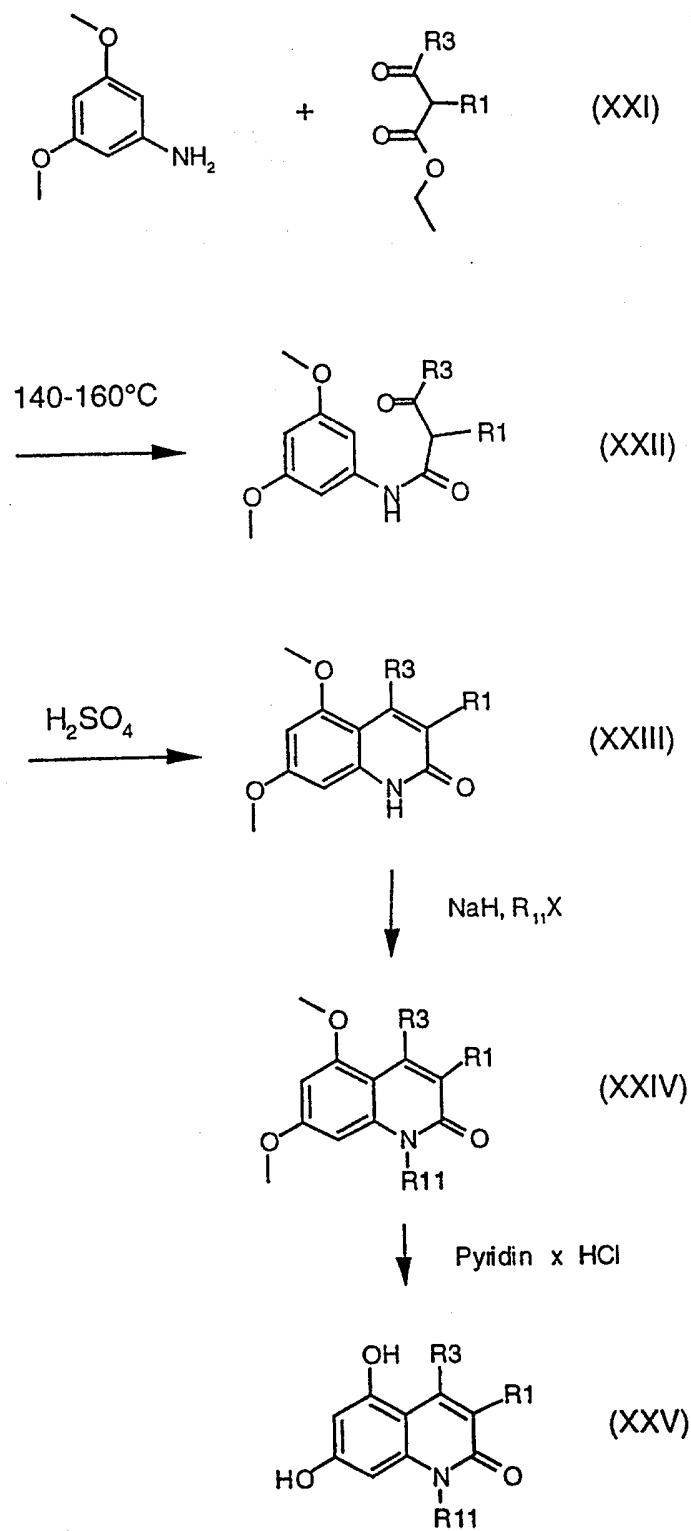


SCHEMA 4



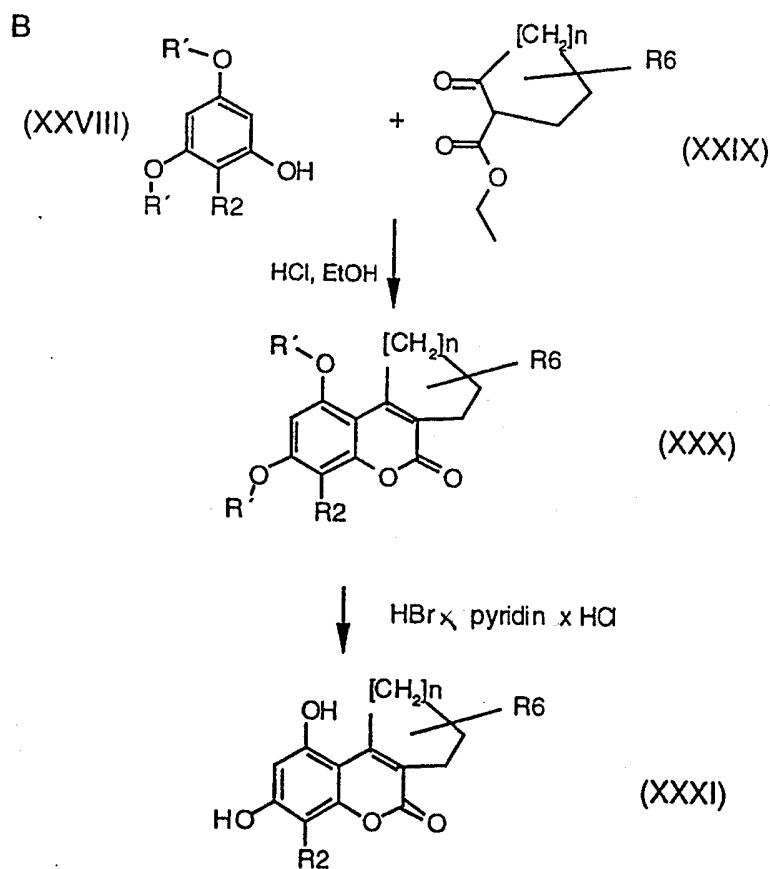
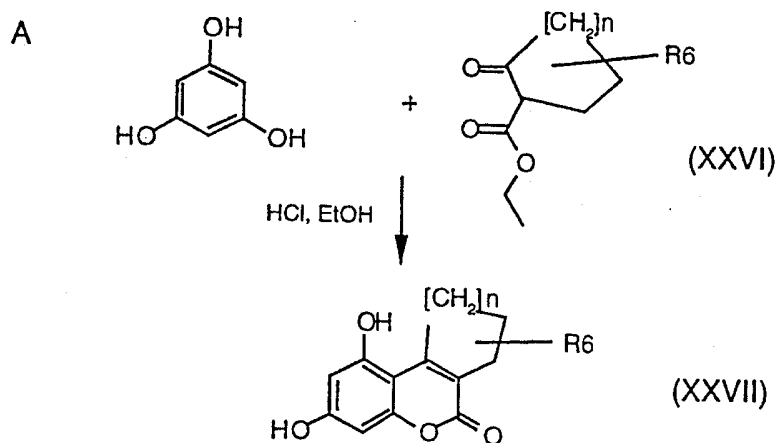
Chinoliny jsou připraveny Knorr-reakcí, jak je popsána ve schématu 5, kde R_1 , R_{11} a R_3 jsou stejné, jako jsou definovány výše, X je halogen.

SCHEMA 5



Cyklické sloučeniny (II) mohou být připraveny odpovídajícím způsobem ze sloučeniny (XXXI), která může být připravena podle schematu 6, kde R_2 a R_6 jsou stejné jako jsou definovány výše, R' je chránicí skupina pro hydroxyly, jako methyl, benzyl nebo tetrahydropyranyl.

SCHEMA 6



Cyklické sloučeniny (II) chinolinu mohou být připraveny odpovídajícím postupem z (XXVI) použitím schematu 5.

Soli a estery sloučenin mohou být připraveny známými postupy, pokud jsou použitelné. Fyziologicky přijatelné soli jsou vhodné jako účinná léčiva, a preferované jsou soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin. fyziologicky přijatelné estery jsou rovněž vhodné jako účinná léčiva. Příklady jsou estery s alifatickými nebo aromatickými alkoholy.

Termín „alkyl“, jak se zde používá sám o sobě nebo jako část jiné skupiny, zahrnuje radikály s přímým, větveným nebo cyklizovaným řetězcem do 18 atomů uhlíku, přednostně s 1 až 8 atomy uhlíku, nejvýhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Termín „nižší alkyl“, jak se zde používá sám o sobě nebo jako část jiné skupiny, zahrnuje radikály s přímým, větveným nebo cyklizovaným řetězcem od 1 do 7 atomů uhlíku, přednostně s 1 až 4 atomy uhlíku, nejvýhodněji 1 až 2 atomy uhlíku. Konkrétními příklady alkylových zbytků a zbytků nižších alkylů jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, cyklopentyl, hexyl, cyklohexyl, oktyl, decyl, a dodecyl včetně jejich různých větvených isomerů.

Termín „acyl“, jak se zde používá sám o sobě nebo jako část jiné skupiny, označuje alkyلكarbonylovou nebo alkenylkarbonylovou skupinu, kde alkylová a alkenylová skupina jsou definovány výše.

Termín „aryl“, jak se zde používá sám o sobě nebo jako část jiné skupiny, označuje monocyklickou nebo bicyklickou skupinu obsahující od 6 do 10 atomů uhlíku v kruhové části. Konkrétními příklady arylových skupin jsou fenyl, naftyl a podobné. „Aroyl“ označuje odpovídajícím způsobem arylkarbonylovou skupinu.

Termín „alkoxy-“, jak se zde používá sám o sobě nebo jako část jiné skupiny zahrnuje alkylovou skupinu, jak je definována výše, navázanou na atom kyslíku. „Aryloxy-“ označuje odpovídajícím způsobem arylovou skupinu navázanou na atom kyslíku.

Termín „substituovaný“, jak se zde používá v souvislosti s různými zbytky, označuje halogenové substituenty, jako jsou skupiny fluor, chlor,

brom, jod nebo trifluormethylová skupina, aminoskupina, alkyl, alkoxykupina, aryl, alkyl-aryl, halogenoaryl, cykloalkyl, alkylcykloalkyl, hydroxyskupina, alkylaminoskupina, alkanoylaminoskupina, arylkarbonylaminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, thiol, nebo alkylthiosubstituenty.

„Substituované“ skupiny mohou obsahovat 1 až 3, přednostně 1 nebo 2, nejvýhodněji 1 z výše zmíněných substituentů.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány pacientovi v terapeuticky účinných množstvích, které obvykle leží v rozmezí od asi 0,1 do 500 mg na den, v závislosti na věku, hmotnosti, stavu pacienta, na cestě podávání a na použitém fosfolambanovém inhibitoru. Sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány do dávkových forem využívajících principů známých ze stavu techniky. Mohou být podávány pacientovi jako takové, nebo v kombinaci s vhodnými farmaceutickými excipienty ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, suspenzí nebo roztoků. Výběr vhodných přísad do přípravků je pro odborníka ze stavu techniky rutinní záležitostí. Je zřejmé, že mohou být použity vhodné nosiče, rozpouštědla, přísady tvořící gel, přísady tvořící disperze, antioxidanty, barviva, sladidla, zvlhčující sloučeniny a další přísady běžně používané v oblasti této technologie. Prostředky obsahující účinnou sloučeninu mohou být podávány enterálně nebo parenterálně, přičemž přednost se dává orálnímu podávání. Obsah účinné sloučeniny v prostředku je od asi 0,5 do 100 %, přednostně od asi 0,5 do asi 20 %, na celkovou hmotnost prostředku.

Příklady provedení vynálezu

Experiment 1:

Vliv na odnávání vápníku v SR měchýřcích připravených ze srdečního svalu a pevného kosterního svalu

Inhibující účinky dané sloučeniny na fosfolamban mohou být doloženy měřením účinku sloučeniny na odnávání vápníku v SR měchýřcích

připravených ze srdeční tkáně a v SR měchýřcích připravených z pevného kosterního svalstva (sval bedrostehenní). Oba typy SR měchýřků obsahují Ca^{2+} -ATPasu, ale měchýřky z pevného kosterního svalu neobsahují fosfolamban (Hoh JFY, „Muscle fiber types and function“, Current Opinion in Rheumatology, 4:801-808, 1992). Zvýšení odnávání vápníku v SR měchýřcích připravených ze srdeční tkáně, ale nikoliv v SR měchýřcích připravených z pevného kosterního svalu indikuje, že sloučenina ovlivňuje inhibiční účinek fosfolambanu na SR Ca^{2+} -ATPasu a takto působí jako inhibitor fosfolambanu. Jelikož fosfolamban omezuje obě rychlosti, relaxace a kontrakce srdce savce prostřednictvím svého inhibičního vlivu na srdeční SR Ca^{2+} -ATPasu, jsou sloučeniny vlivující tyto účinky potenciálně vhodné pro léčení srdečního selhání.

Postup

Morčata (10-12) byla dekapitována. Jejich srdce nebo bederní svaly byly resekovány, promyty ledově chladným 0,9% NaCl a rozřezány na kousky v pufru obsahujícím 20 mM Tris-maleatu, 0,3 M sacharozy, pH 7,0. Potom byly kousky tkáně homogenizovány Polytronem a dále Potterem (10 rázů), homogenáty byly odstředěny při 100 g po 15 min při 4 °C. Supernatant byl spojen a peleta byla resuspendována v 5 ml pufru (20 mM Tris-maleatu, 0,3 M sacharozy, pH 7,0) a opět odstředěna při 1000 g po 10 min při 4 °C. Získaný supernatant byl spojen s dříve shromážděným supernatantem a odstředěn ještě jednou při 10 000 g po 20 min při 4 °C. Výsledný supernatant byl filtrován do lahve vybavené magnetickým míchadlem. Do zfiltrovaného supernatantu byl přidán KCl k dosažení výsledné koncentrace 0,6 M (při 4 °C). Získaný roztok byl odstředěn při 100 000 g po 60 min při 4 °C. Peleta byla suspendována v 5 ml pufru obsahujícího 20 mM Tris-maleatu, 0,3 M sacharozy, pH 7,0, a odstředěna při 100 000 g po 60 min při 4 °C. Získaná peleta byla suspendována v 5 ml pufru obsahujícího 20 mM Tris-maleatu, 0,3M sacharozu, 0,1 M KCl, pH 7,0, a uložena při -80 °C až do použití. Koncentrace proteinu byla měřena také, aby se standardizovaly odděleně připravené měchýřkové preparáty.

V testovací zkoušce rychlosti odnámání vápníku byl použit fluorescenční indikátor, fluo-3, k detekci poklesu extravesikulární Ca^{2+} koncentrace, když SR Ca^{2+} ATPasa transferuje Ca^{2+} z extravesikulárního prostoru do SR-měchýřků (vesikulí).

SR-měchýřky získané výše (50 μg proteinu /ml) byly předem inkubovány s nebo bez testované sloučeniny při 37 °C po 5 min ve zkušebním pufru obsahujícím 40 mM imidazolu, 95 mM KCl, 5 mM NaN_3 , 5 mM MgCl_2 , 0,5 mM EGTA, 5 mM oxalatu draselného, 2 μM rutheniové červeně, 5 μM fluo-3, pH 7,0. Volný vápník byl upraven na 0,1 μM nebo 0,04 μM pomocí CaCl_2 . Reakce byla iniciována přidáním ATP (5 mM). Výsledný reakční objem byl 1,5 ml. Fluorescence v reakční směsi byla měřena po 3 min použitím excitačních a emisních vlnových délek 510 nm a 530 nm.

Výsledky

Obr. 1A a 1B znázorňují vliv sloučeniny z Příkladu 1c (50 a 100 μM) na rychlost odnámání Ca^{2+} v SR měchýřcích srdečního (A) a pevného kosterního svalu (B). Je patrné, že sloučenina podle vynálezu urychlovala odnámání vápníku v srdečních SR měchýřcích, ale neměnila odnámání vápníku v SR měchýřcích připravených z pevného kosterního svalstva.

Tabulka 1 znázorňuje účinky různých dalších fosfolambanových inhibitorů vzorce (I) nebo (II) na rychlost odnámání Ca^{2+} v SR měchýřcích srdečního (A) a pevného kosterního svalu (B). Experimenty byly prováděny při koncentraci volného vápníku 0,1 μM a 0,04 μM .

TABULKA 1: Stimulace (%) Ca^{2+} odstranění v měchýřkových preparátech získaných z ventrikulárního myokardu (A) a pevného kosterního svalu (B) ze srdce morčat.

Sloučenina
z příkladu č.

Stimulace (%) Ca^{2+} odnímání

(100 μM)

A

B

3c**	51	0
2c	26	-1
7c	5	-17
8g*	18	0
11b	28	nd
12	32	nd
13d***	23	nd
14c*	18	nd
18e	13	nd
21	11	nd
23****	20	nd

* 10 μM , ** 20 μM , *** 50 μM , **** 5 μM

nd= nebylo stanoveno

Experiment 2

Účinky derivátů na levý ventrikulární tlak

Postup

Pro studii byla použita morčata jakéhokoliv pohlaví vážící 300-400 g. Po usmrcení morčete úderem do lebky a dekapitaci bylo srdce rychle resekováno. Potom bylo srdce opláchnuto studeným okysličeným promývacím pufrém. Do aorty byla vložena kanyla a zajištěna podvázáním. Retrográdní promývání začalo, jakmile bylo srdce vloženo do termostaticky regulované vlhké komory v Langendorfově zařízení. Jako promývací pufr byl použit modifikovaný Tyrodův roztok (37 °C), vyvážený v termostaticky regulované baňce okysličovače karbogenem (95 % O_2 a 5 % CO_2). Složení

Tyrodova roztoku bylo (v mM): NaCl 135; $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 1; KCl 5; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 2; NaHCO_3 15; $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 1; glukóza 10; pH 7,3 - 7,4.

Experimenty byly prováděny za podmínek konstantního tlaku (50 mm Hg).

Po krátké předstabilizaci (10 min) byl do levé ventrikuly skrz levou pulmonární věnu a levé atrium opatrně vložen latexový balon (velikost 4). Latexový balon byl napojen na kanylu z nerezové oceli spojenou se snímačem tlaku. Latexový balon, kanyla a komora snímače tlaku byly naplněny směsí ethylenglykolu /vody (1:1), aby se zamezilo jakýmkoliv vzduchovým bublinám. Isovolumetrický tlak levé ventrikuly byl zaznamenáván přes snímač tlaku. Na začátku experimentu byl objem balonu upraven pro získání diastolického tlaku průměrně 5 mmHg. Před zahájením experimentu bylo srdce ponecháno stabilizovat dalších 30 až 50 minut s vehikulem (0,1% DMSO) v promývacím pufru.

Po 15 min základního záznamu byly do promývacího pufru v 15 min intervalech přidávány různé koncentrace testované sloučeniny. Byla testována koncentrační rozmezí 0,3 až 30 μM . Koncentrace vehikula (0,1% DMSO) byla udržována konstantní po dobu experimentu.

Výsledky

Hodnoty EC_{50} a maximální účinky (% změny proti základnímu záznamu) pro různé sloučeniny podle vynálezu na levý ventrikulární systolický tlak jsou uvedeny v tabulce 2.

TABULKA 2 : Hodnoty EC_{50} a maximální účinky (% změny proti základnímu záznamu) na levý ventrikulární systolický tlak

Sloučenina z příkladu č.	EC_{50} (μM)	maximální účinek (%)

1c	9	+52 při 30 μM
3c	4	+63 při 10 μM
5c	10	+14 při 30 μM
6c	0,5	+25 při 10 μM
7c	2,5	+29 při 10 μM
8g	2	+64 při 10 μM
9d	5	+50 při 30 μM
12	5	+22 při 10 μM
13d	10	+48 při 30 μM
14c	1,5	+25 při 10 μM
15c	3	+37 při 10 μM
16c	10	+57 při 30 μM
18e	10	+35 při 30 μM
19e	6	+39 při 30 μM

Experiment 3:

Účinky na rozvinutí srdeční slabosti v izolovaném srdci morčete

Langendorff

Postup

Pro studii byla použita morčata jakéhokoliv pohlaví vážící 300-400 g. Po usmrcení morčete úderem do lebky a dekapitaci bylo srdce rychle resekováno. Potom bylo srdce opláchnuto studeným okysličeným promývacím pufrem. Do aorty byla vložena kanyla a zajištěna podvázáním. Retrográdní promývání začalo, jakmile bylo srdce vloženo do termostaticky regulované vlhké komory v Langendorffově zařízení. Jako promývací pufr byl použit modifikovaný Tyrodův roztok (37 °C), vyvážený v termostaticky

regulované baňce okysličovače karbogenem (95 % O_2 a 5 % CO_2). Složení Tyrodova roztoku bylo (v mM): NaCl 135; $MgCl_2 \times 6H_2O$ 1; KCl 5; $CaCl_2 \times 2H_2O$ 2; $NaHCO_3$ 15; $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$ 1; glukóza 10; pH 7,3 - 7,4.

Experimenty byly prováděny za podmínek konstantního tlaku (50 mm Hg). Po krátké předstabilizaci (10 min) byl do levé ventrikuly skrz levou pulmonární věnu a levé atrium opatrně vložen latexový balon, napojený přes kanylu z nerezové oceli na snímač tlaku. Latexový balon, kanyla a komora snímače tlaku byly naplněny směsí ethylenglykolu /vody (1:1), aby se zamezilo jakýmkoliv vzduchovým bublinám. Isovolumetrický tlak levé ventrikuly byl zaznamenáván přes snímač tlaku. Na začátku experimentu byl objem balonu upraven pro získání konečného diastolického tlaku průměrně 5 mmHg. Před zahájením experimentu bylo spontánně tlukoucí srdce ponecháno stabilizovat dalších 30 až 50 minut s vehikulem (0,1% DMSO) v promývacím pufru.

Po 15 min základních záznamů byla do promývacího pufru přidána sloučenina z příkladu 8g (10 μM). Srdce bylo o 15 min později exponováno na 8 min globální ischemii, následované reperfusí. Tento postup byl potom opakován dvakrát v 35 minutových intervalech. Další řada experimentů se prováděla s vehikulem namísto sloučeniny z příkladu 8g. Koncentrace vehikula (0,1% DMSO) byla udržována během experimentů konstantní. Základní hodnotou byl průměr z dvou minutových záznamů získaných právě předtím, než se do promývacího roztoku přidá sloučenina z příkladu 8g nebo vehikulum. Hodnoty preischemie byly průměrem z dvou minutových záznamů získaných právě před každou ischemickou periodou a hodnoty reperfuse byly průměrem dvou minutových záznamů získaných v 8 min během každé reperfusní periody.

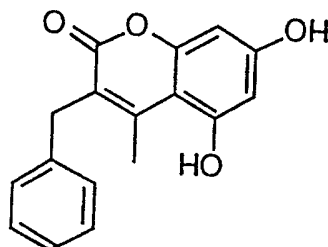
Výsledky jsou znázorněny na obrázcích 2 A a B. Obrázek 2A znázorňuje rozvinutí ochrnutí myokardu a následný pokles levého ventrikulárního systolického tlaku v kontrolní skupině. Obrázek 2B ukazuje, že inhibitor fosfolamban z příkladu 8g zcela inhibuje rozvinutí ochrnutí myokardu. Údaje jsou míněny $\pm SEM$ z 2-3 experimentů.

PŘÍKLADY

Příklad 1.

Příprava 3-benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu

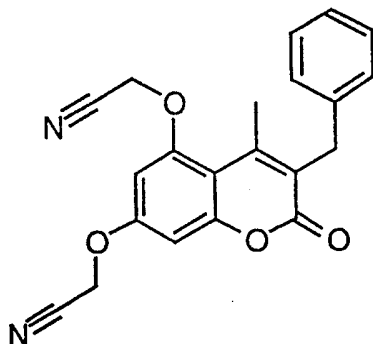
a) 3-Benzyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Roztok floroglucinu dihydratu (20 g) a ethyl-2-benzylacetoacetatu (27,5 ml) v ethanolu (320 ml) byl zpracován se suchým HCl při 0 °C po 5 hodin a roztok byl uchován při této teplotě přes noc. Žlutý roztok byl koncentrován a triturován vodou, pevné látky byly filtrovány, promyty vodou a sušeny. Získaný hydrat byl třikrát odpařen dosucha z toluenu, triturován petroletherem (t.varu 40-60 °C) a filtrován. Výtěžek 33,4 g (96 %). Teplota tání 258-260 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2,525 (s, 3H, CH₃), 3,887 (s, 2 H, CH₂Ph), 6,171 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,274 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,167-7,279 (m, 5H, Ph), 10,2 (s, 1H, OH), 10,47 (s, 1H, OH).

b) 3-Benzyl-5,7-bis(kyanomethoxy)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

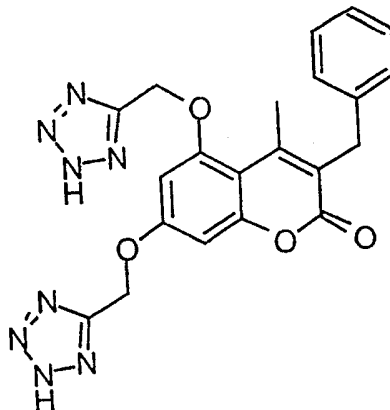


Chloracetonitril (6,86 g), uhličitán draselný (23,9 g) a 12,2 g produktu z příkladu 1a bylo mícháno ve 120 ml DMF při 100 °C pod dusíkem po 2 hodiny. Reakční směs byla ochlazena a nalita do ledové vody. Pevné látky

byly filtrovány a promyty vodou. Výtěžek 13,8 g (88 %). Teplota tání 147-154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 2,525 (s, 3H, CH_3), 3,969 (s, 2 H, CH_2Ph), 5,307 (s, 2H, OCH_2CN), 5,314 (s, 2H, OCH_2CN), 6,814 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,940 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,18-7,292 (m, 5H, Ph).

c) 3-benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



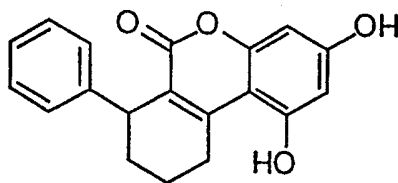
Produkt z příkladu 1b (1 g), azid sodný (0,42 g) a chlorid amonný (0,34 g) byly míchány v DMF (5 ml) pod dusíkem při 100 °C po 5 hodin. Reakční směs byla ponechána ochladit a potom byla nalita do ledové vody. pH roztoku bylo upraveno na 10-11 a potom byl roztok buď jednou extrahován ethylacetatem nebo filtrován přes Celit. Roztok byl okyselen na pH 2 kyselinou chlorovodíkovou, uložen do 5 °C a zfiltrován. Výtěžek 0,96 g (81 %). Teplota tání 229-233 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 2,468 (s, 3H, CH_3), 3,937 (s, 2 H, CH_2Ph), 5,596 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,602 (s, 2H, OCH_2Tet), 6,832 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,851 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,171-7,283 (m, 5H, Ph).

Příklad 2

Příprava 7,8,9,10-tetrahydro-1,3-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-7-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-onu

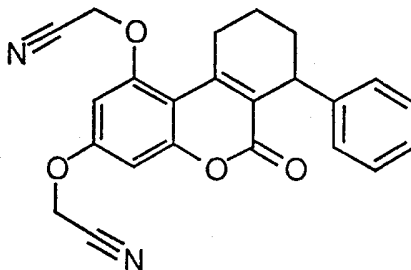
a) 7,8,9,10-tetrahydro-1,3-dihydroxy-7-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on
-on



Roztok floroglucinu (0,7 g) a 2-ethoxykarbonyl-3-fenylcyklohexanonu (1,5 g) v ethanolu byl zpracován se suchým HCl, jak je popsáno v příkladu 1a. Produkt nejprve rekrystalizoval z ethanolu -vody (1:1) a potom byl triturován etherem. Výtěžek 0,61 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 1,38 - 1,52 (m, 1H), 1,57 - 1,66 (m, 1H), 1,69 - 1,78 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,9 - 3,02 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 4,050 (b, 1H), 6,157 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,297 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,076 - 7,265 (m, 5H), 10,153 (s, 1H), 10,456 (s, 1H).

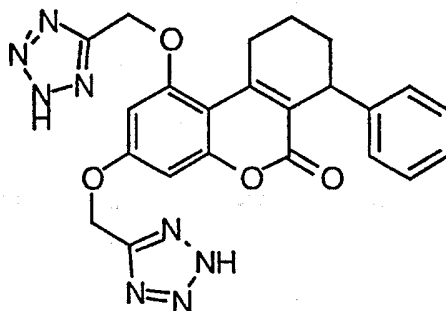
b) 7,8,9,10-tetrahydro-1,3-bis(cyanomethoxy)-7-fenyl-6H-dibenzo-
[b,d]pyran-6-on



Produkt z příkladu 2a (0,5 g) byl zpracován s chloracetonitrilem (0,25 g) a uhličitánem draselným (1,12 g) v DMF (5 ml), jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek 0,6 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 1,38 - 1,58 (m, 1H), 1,6 - 1,7 (m, 1H), 1,7 - 1,76 (m, 1H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 2,9 - 3,03 (m, 1H), 3,2 - 3,28 (m, 1H), 4,111 (b, 1H), 5,314 (s, 2H), 5,349 (s, 2H), 6,840 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,925 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,108-7,274 (m, 5H).

c) 7,8,9,10-tetrahydro-1,3-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-7-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on



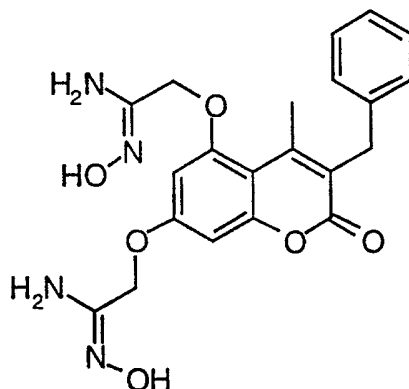
Produkt z příkladu 2b (0,6 g) byl zpracován s azidem sodným (0,2 g) a chloridem amonným (0,17 g) v DMF (5 ml), jako v příkladu 1c. Produkt rekrystalizoval ze směsi DMF, ethanolu a vody (přibližně 1:2:3). Výtěžek 0,41 g. Teplota tání: 153-154 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 1,38 - 1,5 (m, 1H), 1,5 - 1,6 (m, 1H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 2,9 - 3,05 (m, 1H), 3,2 - 3,3 (m, 1H), 4,094 (b, 1H), 5,602 (s, 2H), 5,643 (s, 2H), 6,832 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,851 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,089 - 7,212 (m, 5H).

Příklad 3

Příprava 3-benzyl-5,7-bis[(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu

a) 3-benzyl-5,7-bis[(hydroxyamidino)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

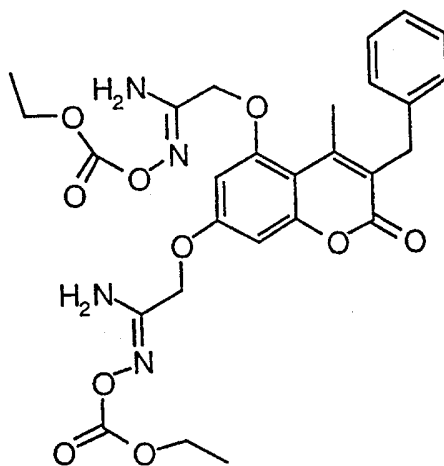


Triethylamin (1,94 ml) byl přidán do suspenze hydroxylamini hydrochloridu (0,97 g) v DMSO (2 ml) a získaná směs byla míchána při teplotě místnosti po

30 minut. Krystaly byly filtrovány a promyty THF. Filtrát byl koncentrován a byl přidán produkt z příkladu 1b (0,5 g). Tento roztok byl udržován při 75 °C přes noc. Reakční směs byla zpracována s sledovou vodozu, pH bylo upraveno na 11 a pevné látky byly odfiltróvány, promyty vodou a sušeny. Výtěžek 0,5 g. Teplota tání : 155-160 °c.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2,56 (s, 3H, CH₃), 3,938 (s, 2H), 4,466 (s, 2H), 4,486 (s, 2H), 5,5675 (s, H, NH₂), 5,709 (s, 2H, NH₂), 6,658 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,692 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,168 - 7,284 (m, 5H, Ph), 9,346 (s, 1H, OH), 9,362 (s, 1H, OH).

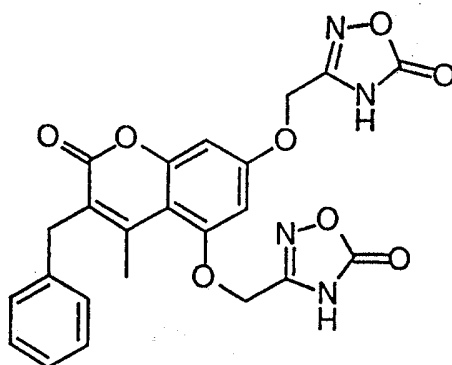
b) 3-benzyl-5,7-bis[(ethoxykarbonyloxyamidino)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Ethyl-chloroformiat (0,45 ml) byl přidán do roztoku produktu z příkladu 3a (1 g) a pyridinu (0,38 ml) v DMF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla udržována při této teplotě po dalších 30 minut a potom byla přidána ledová voda. Pevné látky byly filtrovány a promyty vodou. Výtěžek byl 1,63 g. Teplota tání 87-92 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400mhz): 1,215-1,256 (m, 6H), 2,553 (s, 3H), 3,947 (s, 2H), 4,140-4,198 (m, 4H), 4,566 (s, 2H), 4,599 (s, 2H), 6,688 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,718 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,792 (b, 2H, NH₂), 7,171-7,285 (m, 5H).

c) 3-benzyl-5,7-bis[(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



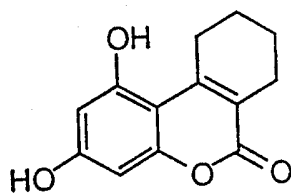
Produkt z předchozího příkladu (1,5 g) a DBU (0,8 ml) v DMF (5 ml) byl míchán při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs byla zpracována s ledem a okyselena. Pevné látky byly filtrovány a promyty vodou. Získaná pevná hmota byla odebrána do 0,1 N roztoku hydroxidu sodného, zpracována s aktivním uhlím a nakonec okyselena. Výtěžek byl 0,64 g. Teplota tání : 130-136 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 2,524 (s, 3H), 3,954 (s, 2H), 5,187 (s, 2H), 5,215 (s, 2H), 6,748 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,834 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,158 - 7,289 (m, 5H), 12,8 (b, 2H).

Příklad 4

Příprava 7,8,9,10-Tetrahydro-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-1,3-dihydroxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-onu

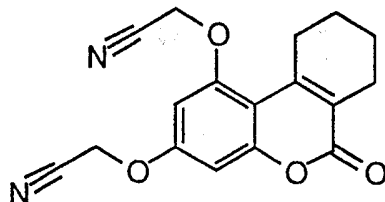
a) 7,8,9,10-Tetrahydro-1,3-dihydroxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on



Floroglucinol (1 g) a ethyl 2-oxocyklohexankarboxylat (1,32 g) byly míchány v 75% kyselině sírové (10 ml) přes noc, směs byla nalita do ledové vody a filtrována. Výtěžek: 1,55 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,65 (b, 4H), 2,345 (b, 2H), 3,037 (b, 2H), 6,138 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,245 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 10,069 (b, 1H, OH), 10,322 (s, 1H, OH).

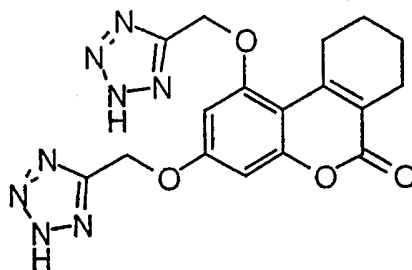
b) 7,8,9,10-Tetrahydro-bis(kyanomethoxy)-1,3-dihydroxy-6H-dibenzo-[b,d]pyran-6-on



Produkt z předchozího příkladu (0,5 g), chloracetonitril (0,34 g) a uhličitán draselný (1,5 g) v DMF (5 ml) reagovaly jako v příkladu 1b. Výtěžek: 0,44 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,68 (b, 4H), 2,41 (b, 2H), 3,00 (b, 2H), 5,297 (s, 2H), 5,309 (s, 2H), 6,797 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,899 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz).

c) 7,8,9,10-Tetrahydro-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-1,3-dihydroxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on



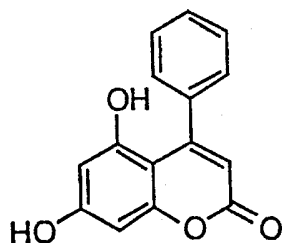
Produkt z předchozího příkladu (0,4 g) byl zpracován s azidem sodným (0,18 g) a chloridem amonným (0,14 g) v DMF (2,5 ml) jako v příkladu 1c. Produkt rekrystalizoval z ethanolu-DMF (1:1). Výtěžek byl 0,17 g. Teplota tání 283-286 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,626 (b, 4H), 2,393 (b, 2H), 2,971 (b, 2H), 5,583 (s, 2H), 5,599 (s, 2H), 6,811 (s, 2H).

Příklad 5

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-fenyl-2H-1-benzopyran-2-onu

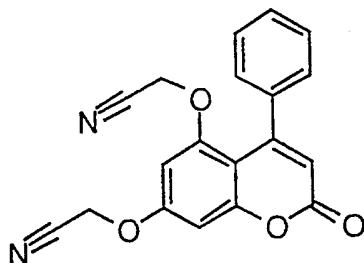
a) 5,7-dihydroxy-4-fenyl-2H-1-benzopyran-2-on



Roztok floroglucinu (2,00 g) a ethyl-benzoylacétatu (3,05 g) v ethanolu (30 ml) byl zpracován se suchým HCl, jak je popsáno v příkladu 1 a. Produkt rekrystalizoval z ethanolu-vody (1:1). Výtěžek 3,0 g. (75 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 5,739 (s, 1H, CH=C), 6,15 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,263 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,305-7,381 (m, 5H, Ph), 10,084 (s, 1H, OH), 10,368 (s, 1H, OH).

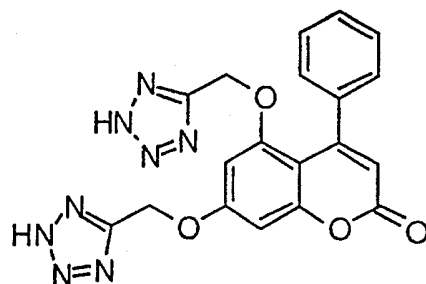
b) 5,7-bis(kyanomethoxy)-4-fenyl-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z předchozího příkladu (1,00 g) byl zpracován s chloracetonitrilem (0,62 g) a uhličitánem draselným (2,72 g) v DMF (5 ml), jak je popsáno v příkladu 1B. Reakční směs byla nalita do ledové vody a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetát byl promyt 1M NaOH, sušen síranem sodným a odpařen. Produkt rekrystalizoval z isopropanolu. Výtěžek 0,41 g (31 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 4,845 (s, 2H, OCH₂CN), 5,344 (s, 2H, OCH₂CN), 6,086 (s, 1H, CH=C), 6,770 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,040 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,320 - 7,443 (m, 5H, Ph).

c) 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-fenyl-2H-1-benzopyran-2-on



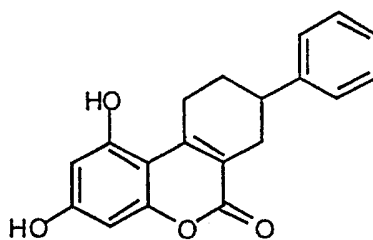
Produkt z předchozího příkladu (0,40 g) byl zpracován s azidem sodným (0,16 g) a chloridem amonným (0,14 g) v DMF (2 ml) při 100 °C po 2 hodiny. Produkt byl izolován, jako je popsáno v příkladu 1C. Výtěžek: 0,40 g (79 %). Teplota tání 222-224 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 5,148 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,649 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,968 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6,811 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,962 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,994-7,185 (m, 5H, Ph).

Příklad 6

Příprava 7,8,9,10-Tetrahydro-1,3-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-8-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-onu

a) 7,8,9,10-Tetrahydro-1,3-dihydroxy-8-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on

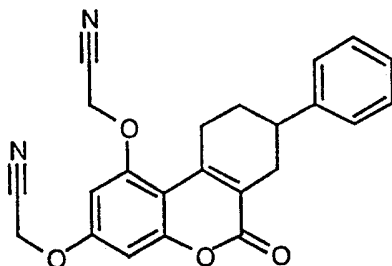


Roztok floroglucinu (1,56 g) a ethyl-2-oxo-5-fenylcyklohexan-karboxylatu (2,52 g) v ethanolu (25 ml) byl zpracován se suchým HCl, jak je popsáno v příkladu 1a. Sraženina byla odfiltrována a promyta vodou a EtOH. Výtěžek byl 1,0 g (32 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,72-1,82 (m, 1H), 2,01 (b, 1H), 2,317-2,387 (m, 1H), 2,707-2,763 (m, 1H), 2,830 (b, 1H), 3,041 (b, 1H), 3,35 a 3,40

(b, 1H), 6,174 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,277 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,200-7,350 (m, 5H, Ph), 10,131 (s, 1H, OH), 10,401 (s, 1H, OH).

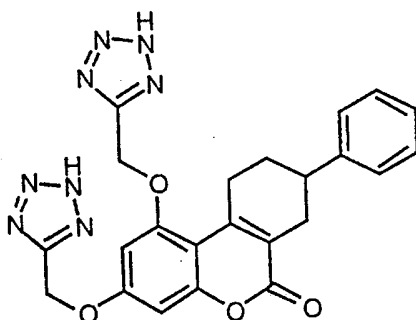
b) 7,8,9,10-Tetrahydro-1,3-bis(kyanomethoxy)-8-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on



Produkt z předchozího příkladu (1,0 g) byl zpracován s chloracetonitrilem (0,57 g) a uhličitánem draselným (1,0 g) v DMF (5 ml), jak je popsáno v příkladu 1b. DMF byl odpařen a zbytek byl rozpuštěn v EtOAc. Ethylacetat byl promyt 1 M NaOH, sušen se síranem sodným a odpařen. Produkt rekrystalizoval z acetonu-isopropanolu (1:3). Výtěžek byl 0,50 g (40 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 1,75 - 1,88 (m, 1H), 2,05 (b, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,77 - 2,85 (m, 1H), 2,90 (b, 1H), 3,07 (b, 1H), 3,22 a 3,28 (b, 1H), 5,316 (s, 2H, OCH_2CN), 5,331 (s, 2H, OCH_2CN), 6,829 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,939 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,210-7,380 (m, 5H, Ph).

c) 7,8,9,10-Tetrahydro-1,3-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-8-fenyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-on



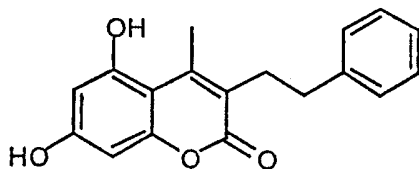
Produkt z předchozího příkladu (0,30 g) byl zpracován s azidem sodným (0,10 g) a chloridem amonným (0,09 g). v DMF (12 ml) při 100 °C po 3,5 hodiny. Produkt byl izolován stejným způsobem, jako v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,30 g (82 %). Teplota tání 235-245 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,70-1,80 (m, 1H), 1,96 (b, 1H), 2,38-2,446 (m, 1H), 2,836 (m, 2H), 3,052 (b, 1H), 3,252 a 3,301 (b, 1H), 5,604 (s, 2H, OCH_2CN), 5,632 (s, 2H, OCH_2CN), 6,827 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,858 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,209-7,351 (m, 5H, Ph).

Příklad 7

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2H-1-benzopyran-2-onu

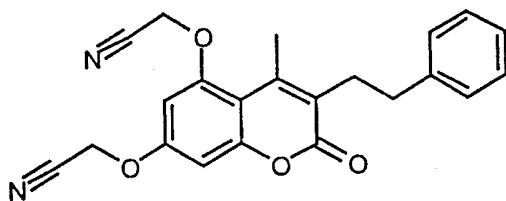
a) 5,7-dihydroxy-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2H-1-benzopyran-2-on



Roztok floroglucinu (0,87 g) a ethyl-2-(2-fenylethyl)-acetoacetátu (1,62 g) v ethanolu (30 ml) byl zpracován se suchým HCl , jak je popsáno v příkladu 1a. Výtěžek byl 1,77 g (87 %). Teplota tání 248-252 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,413 (s, 3H, CH_3), 2,652-2,782 (m, 4H, CH_2CH_2), 6,151 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,256 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,183-7,304 (m, 5H, Ph), 10,137 (s, 1H, OH), 10,369 (s, 1H, OH).

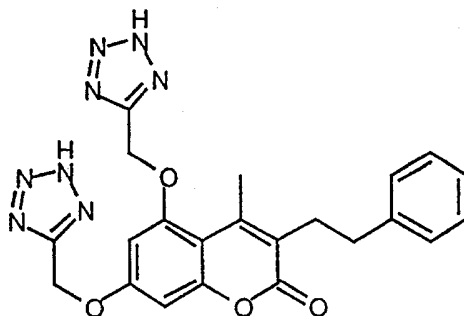
b) 5,7-Bis(kyanomethoxy)-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z předchozího příkladu (0,90 g) byl zpracován s chloracetonitrilem (0,48 g) a uhličitánem draselným (2,1 g) v DMF (5 ml) při 100 °C po 0,5 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 1,00 g (88 %). Teplota tání 179-183 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,384 (s, 3H, CH_3), 2,699-2,754 (m, 2H, CH_2CH_2), 2,805-2,841 (m, 2H, CH_2CH_2), 5,302 (s, 4H, OCH_2CN), 6,790 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,909 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,190 - 7,307 (m, 5H, Ph).

c) 5,7-Bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2H-1-benzopyran-2-on



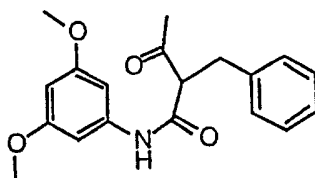
Produkt z předchozího příkladu (0,40 g) byl zpracován s azidem sodným (0,15 g) a chloridem amonným (0,12 g) v DMF (2 ml) při 100 °C po 2,5 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,385 g (78 %). Teplota tání 248-250 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,368 (s, 3H, CH_3), 2,668-2,707 (m, 2H, CH_2CH_2), 2,783-2,822 (m, 2H, CH_2CH_2), 5,593 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,604 (s, 2H, OCH_2Tet), 6,819 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,834 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,161 - 7,291 (m, 5H, Ph).

Příklad 8

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinu

a) 3,5-dimethoxyanilid 2-benzyl-3-oxobutanové kyseliny

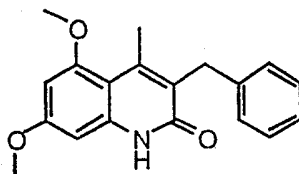


3,5-Dimethoxyanilin (5 g) byl přidán po částech do přehřátého (160 °C) ethyl-2-benzylacetoacetátu (15 ml) pod dusíkem a byl udržován při této

teplotě po 60 minut. Ochlazený roztok byl zředěn heptanethyletherem a filtrován. Výtěžek byl 5,2 g (49 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,183 (s, 3H), 3,069 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,923 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,616 (dd, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,765 (d, 2H, $J = 2,3$ Hz), 7,13-7,3 (m, 5H), 10,123 (s, 1H).

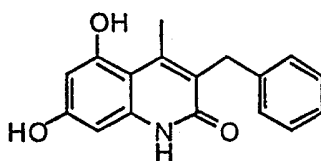
b) 3-Benzyl-5,7-dimethoxy-4-methyl-2-(1H)-chinolinu



Produkt z předchozího příkladu (1,2 g) byl přidán do předehřáté (85 °C) methansulfonové kyseliny (3,5 ml) a udržován při této teplotě po 15 minut. Roztok byl ponechán ochladit a potom byl zpracován s ledovou vodou. Produkt byl filtrován, promyt hydrogenuhlíčitanem sodným a vodou. Výtěžek 1,08 g (95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 2,486 (s, 3H), 3,785 (s, 3H), 3,808 (s, 3H), 3,985 (s, 2H), 6,315 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,472 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,1-7,3 (m, 5H), 11,52 (s, 1H).

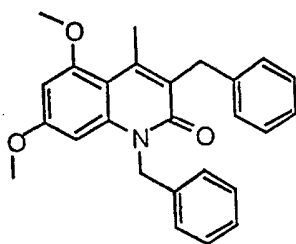
c) 3-Benzyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (1 g) byl refluxován pod dusíkem v pyridinu hydrochloridu (5 g) po dvacet minut. Reakční směs byla zpracována s vodou a produkt byl zfiltrován. Výtěžek byl 0,9 g (100 %). Teplota tání: 307-312 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 2,503 (s, 3H), 3,942 (s, 2H), 6,102 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,187 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,1-7,25 (m, 5H), 9,725 (s, 1H), 9,984 (s, 1H), 11,285 (s, 1H).

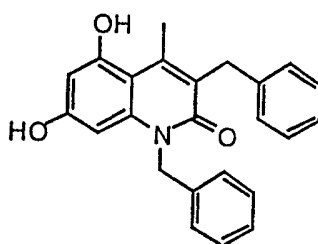
d) 1,3-Dibenzyl-5,7-dimethoxy-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z příkladu 8b (1 g), terc.butoxid draselný (0,62 g) a benzylbromid (0,68 ml) byly míchány v DMSO (10 ml) při 60 °C po 4 hodiny. Reakční směs byla zpracována s vodou, extrahována s toluenem a odpařena. Produkt byl triturován ethyletherem a filtrován. Výtěžek byl 0,5 g (39 %).

¹H-NMR (400 MHz): 2,537 (s, 3H), 3,708 (s, 3H), 3,826 (s, 3H), 4,124 (s, 2H), 5,56 (b, 2H), 6,413-6,434 (m, 2H), 7,154-7,332 (m, 10H).

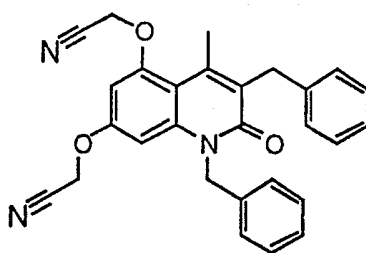
e) 1,3-Dibenzyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (2 g) byl zpracován s pyridinem hydrochloridem (10 g), jak je popsáno v příkladu 8c. Produkt byl extrahován ethylacetatem a odpařen. Výtěžek byl 1,4 g (75 %).

¹H-NMR (400 MHz), 2,570 (s, 3H), 4,076 (s, 2H), 5,450 (b, 2H), 6,135 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,199 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,128 - 7,333 (m, 10H), 9,83 (b, 1H), 10,166 (s, 1H).

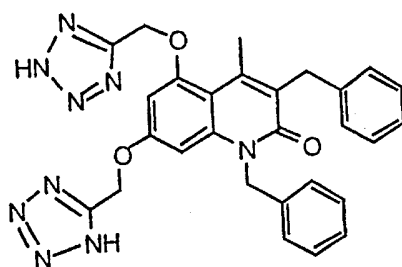
f) 5,7-Bis(kyanomethoxy)-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (1,4 g) byl zpracován s chloracetonitrilem (0,76 g) a K_2CO_3 (2,5 g) v DMF (20 ml), jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 1,5 g (89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) : 2,555 (s, 3H), 4,146 (s, 2H), 5,214 (s, 2H), 5,275 (s, 2H), 5,578 (s, 2H), 6,735 (s, 2H), 7,13-7,33 (m, 10H).

g) 5,7-Bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(H1)-chinolinon



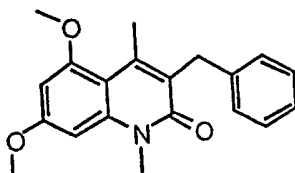
Produkt z předchozího příkladu (1,3 g) byl zpracován s azidem sodným (0,41 g) a chloridem amonným (0,34 g), jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,69 g (45 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 2,471 (s, 3H), 4,113 (s, 2H), 5,477 (s, 2H), 5,55 (b, 2H), 5,574 (s, 2H), 6,670 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,775 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,13-7,32 (m, 10 H).

Příklad 9

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-benzyl-1,4-dimethyl-2(1H)-chinolinonu

a) 3-Benzyl-5,7-dimethoxy-1,4-dimethyl-2(1H)-chinolinon

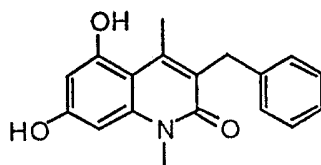


Produkt z příkladu 8b (0,5 g), *tert*.BuOK (0,2 g) a methyljodid (0,4 ml) byly mícháány v DMSO (5 ml) při 35 °C po dva dny. Reakční směs byla zpracována s vodou a extrahována toluenem. Produkt byl purifikován chromatografií na

koloně použitím toluenu-ethylacetatu-kyseliny octové 8:2:1 jako eluens.
Výtěžek byl 0,24 g (46 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): 2,51 (s, 3H), 3,632 (s, 2H), 3,846 (s, 3H), 3,896 (s, 3H), 4,047 (s, 2H), 6,468 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,558 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,1-7,26 (m, 5H),

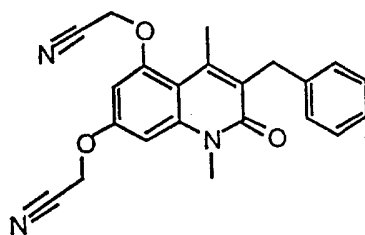
b) 3-Benzyl-5,7-dihydroxy-1,4-dimethyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,2 g) byl zpracován s pyridinem hydrochloridem (2 g), jak je popsáno v příkladu 8c, a produkt byl extrahován ethylacetatem. Výtěžek byl 0,16 g (89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 2,567 (s, 3H), 3,515 (s, 3H), 4,005 (s, 2H), 6,244 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,268 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,08-7,25 (m, 5H), 9,879 (s, 1H), 10,113 (s, 1H).

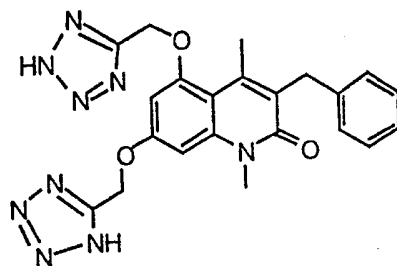
c) 5,7-Bis(kyanomethoxy)-3-benzyl-1,4-dimethyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,15 g), chloracetonitril (0,08 g) a K_2CO_3 (0,28 g) reagovaly v DMF (2 ml), jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,16 g (84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 2,524 (s, 3H), 3,658 (s, 3H), 4,079 (s, 2H), 5,292 (s, 2H), 5,379 (s, 2H), 6,766 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,855 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,13-7,24 (m, 5H).

d) 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-benzyl-1,4-dimethyl-2(1H)-chinolinon

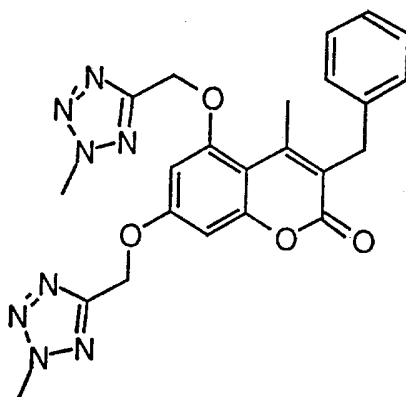


Produkt z předchozího příkladu (0,15 g) byl zpracován s NaN_3 (57 mg) a NH_4Cl (47 mg) v DMF (2 ml), jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,115 g. Teplota tání : 250-253 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): 2,451 (s, 3H), 3,649 (s, 3H), 4,042 (s, 2H), 6,792 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,833 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 7,1 - 7,25 (m, 5H).

Příklad 10

Příprava 3-Benzyl-5,7-bis[(2-methyl-1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu a tři isomery



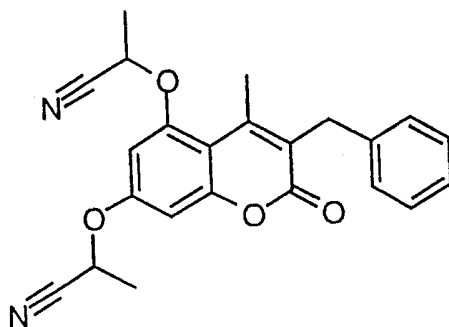
0,07 ml methyljodidu bylo přidáno do roztoku 0,2 g produktu z příkladu 1c a 0,31 g K_2CO_3 ve 2 ml DMF a směs byla míchána při teplotě místnosti po 4 hodiny. Reakční směs byla nalita do ledové vody a filtrována. Výtěžek byl 0,2 g jako směs čtyř regioisomerů, s teplotou tání 71 - 76 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 ; 400 MHz): 2,47 (s, CH_3), 2,48 (s, CH_3), 3,93 (s, CH_2Ph), 4,11 (s, NCH_3), 4,15 (s, NCH_3), 4,38 (s, NCH_3), 4,40 (s, NCH_3), 5,51 (s, OCH_2), 5,52 (s, OCH_2), 5,62 (s, OCH_2), 5,67 (s, OCH_2), 6,84-6,91 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 5H, Ph).

Příklad 11

Příprava 3-benzyl-5,7-bis[1-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu, směsi stereoisomerů

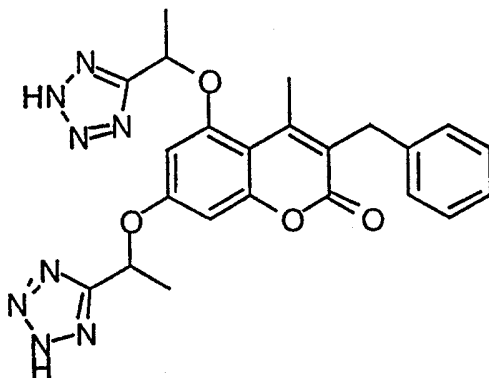
a) 3-Benzyl-5,7-bis[(1-kyano)ethoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z příkladu 1a (1 g), 2-chlorpropionitril (0,7 g) a uhličitán draselný (2 g) byly zahřívány v DMF (15 ml) pod dusíkem při 110 °C po šedesát minut. Směs byla zpracována s vodou, filtrována a promyta 1 N NaOH a vodou. Výtěžek byl 1,2 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): 1,74-1,78 (t + t, 6 H, CH-CH_3), 2,53 (s, 3 H), 3,97 (s, 2H), 5,58-5,66 (m, 2H, CH-CH_3), 6,87 (m, 1H), 6,99 (d, (1H), 7,18-7,31 (m, 5H).

b) 3-Benzyl-5,7-bis[1-(1H-tetrazol-5-yl)ethoxy]-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on, směs stereoisomerů

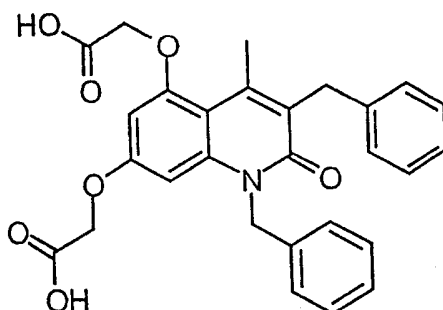


Produkt z předchozího příkladu (0,5 g), azid sodný (0,18 g), a chlorid amonný (0,15 g) byly zahřívány v DMF (7 ml) při 100 °C po 90 minut. Produkt byl zpracován s vodou, extrahován ethylacetatem a odpařen. Výtěžek byl 0,57 g. Teplota tání 91-104 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 1,69-1,77 (m, 6 H, CH-CH₃), 2,54 (s, 3 H), 3,94 (s, 2H), 6,10-6,17 ((m, 2H, CH-CH₃), 6,65 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 7,13-7,30 (m, 5H).

Příklad 12

Příprava 5,7-bis(karboxymethoxy)-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinonu



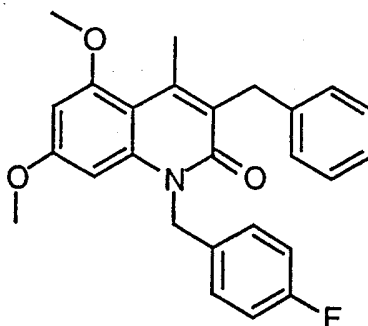
Produkt z příkladu 8f (0,2 g) byl refluxován v roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové (3 ml) a kyseliny octové (2 ml) po jednu hodinu. Produkt byl filtrován při 25 °C. Výtěžek byl 0,14 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,63 (s, CH₃), 4,14 (s, 2H, CH₂Ph), 4,66 (s, 2 H, OCH₂COOH), 4,79 (s, 2H, OCH₂COOH), 5,53 (s, 2H, NCH₂Ph), 6,41 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,13-7,34 (m, 10 H, Ph).

Příklad 13

Příprava 3-benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-1-(4-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon

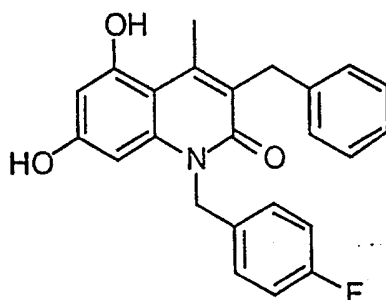
a) 1-Benzyl-5,7-dimethoxy-3-(4-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z příkladu 8b (2 g), terc.butoxid draselný (0,87 g) a 4-fluorbenzylchlorid (1,12 g) byly zahřívány v DMSO (20 ml) při 60 °C po tři hodiny, jako v příkladu 8d. Výtěžek byl 1,28 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,53 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,43 (s, 2H), 7,12-7,2 (m, 5 H), 7,26-7,28 (m, 4H).

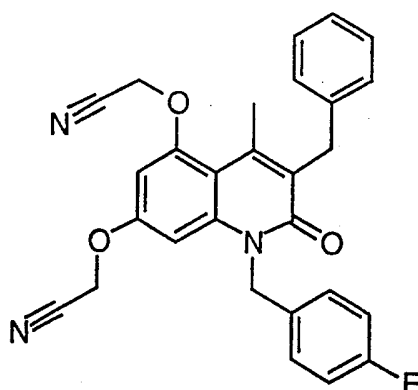
b) 3-Benzyl-5,7-dihydroxy-1-(4-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (1,25 g) byl zahříván v pyridinu hydrochloridu (12,5 g) při asi 225 °C po 9 minut. Výtěžek byl 1 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,56 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,4 (b, 2H), 6,13 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,20 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,12-7,28 (m, 9H), 9,88 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

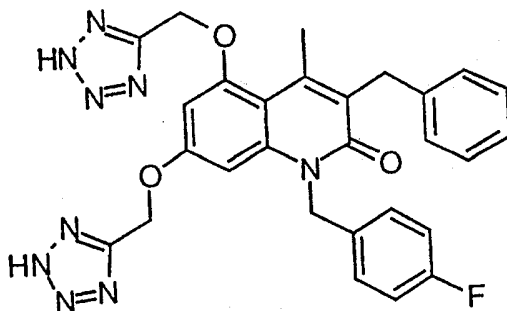
c) 3-Benzyl-5,7-bis(kyanomethoxy)-1-(4-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (1 g), ClCH_2CN (0,43 g) a K_2CO_3 (1,42 g) byly zahřívány v DMF (8 ml) při 120 °C po jednu hodinu. Výtěžek byl 0,94 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,55 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,74 (s, 2H, ArH), 7,1-7,3 (m, 9H).

d) 3-Benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-1-(4-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



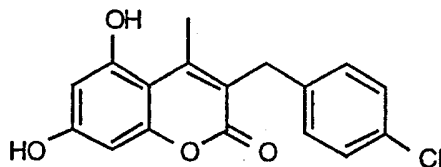
Produkt z předchozího příkladu (0,5 g), azid sodný (0,147 g) a chlorid amonný (0,12 g) byly zahřívány v DMF (5 ml) při 120 °C po 90 minut. Produkt byl triturován s acetonitrilem. Výtěžek byl 0,28 g. Teplota tání: 126-132 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,48 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,67 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz).

Příklad 14

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-(4-chlorbenzyl)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu

a) 3-(4-Chlorbenzyl)-5,7-dihydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

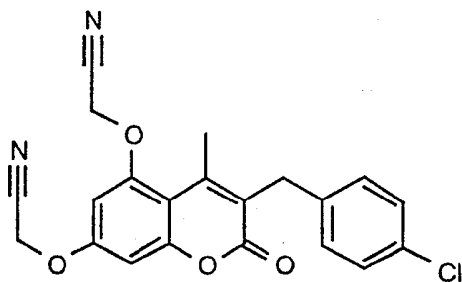


Roztok florglucinu (1,57 g) a ethyl-2-(4-chlorbenzyl)acetoacetátu (3,18 g) v ethanolu (25 ml) byl zpracován se suchým HCl při 0 °C po 1,5 hodiny a roztok byl uchován při této teplotě přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno a

sraženina byla triturována vodou. Výtěžek byl 3,87 g (98 %). Teplota tání 270-278 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,52 (s, 3H, CH_3), 3,87 (s, 2H, CH_2), 6,17 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,18-7,34 (m, 4H, Ph), 10,21 (s, 1H, OH), 10,48 (s, 1H, OH).

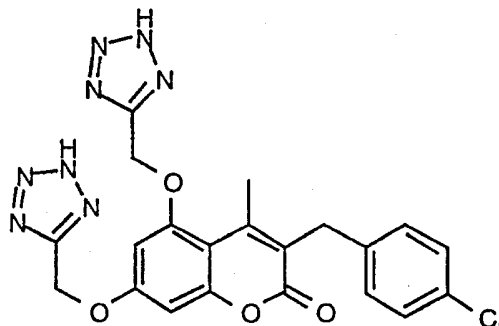
b) 5,7-Bis(kyanomethoxy)-3-(4-chlorbenzyl)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z předchozího příkladu (1,00 g), chloracetonitril (0,50 g) a uhličitán draselný (2,18 g) byly zahřívány v DMF (5 ml) při 100 °C po 30 minut. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,90 g (72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,52 (s, 3H, CH_3), 3,95 (s, 2H, CH_2), 5,308 (s, 2H, OCH_2CN), 5,312 (s, 2H, OCH_2CN), 6,81 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,22-7,33 (m, 4H, Ph).

c) 5,7-Bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-(4-chlorbenzyl)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



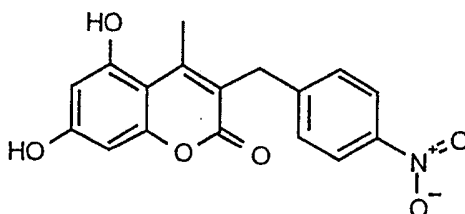
Produkt z předchozího příkladu (0,40 g), azid sodný (0,14 g) a chlorid amonný (0,11 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při 100 °C po 2 hodiny. Produkt byl izolován, jako v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,40 g (82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,46 (s, 3H, CH_3), 3,92 (s, 2H, CH_2), 5,602 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,609 (s, 2H, OCH_2Tet), 6,83 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,20-7,33 (m, 4H, Ph).

Příklad 15

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-(4-nitrobenzyl)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu

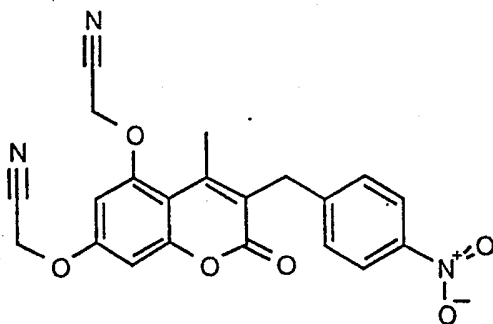
a) 5,7-Dihydroxy-4-methyl-3-(4-nitrobenzyl)-2H-1-benzopyran-2-on



Roztok florglucinu (0,48 g) a ethyl-2-(4-nitrobenzyl)acetoacetatu (1,00 g) v ethanolu (150 ml) byl zpracován se suchým HCl při 0 °C po 7,5 hodiny, a roztok byl uchován při této teplotě přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno a sraženina byla promyta vodou. Výtěžek byl 0,63 g (51 %). Teplota tání 280-285 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,53 (s, 3H, CH_3), 4,03 (s, 2H, CH_2), 6,19 (d, 1H, $j = 2,4$ Hz), 6,29 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,40-7,51 a 8,11 a 8,17 (m, 4 H, Ph), 10,25 (s, 1H, OH), 10,52 (s, 1H, OH).

b) 5,7-Bis(kyanomethoxy)-3-(4-nitrobenzyl)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on

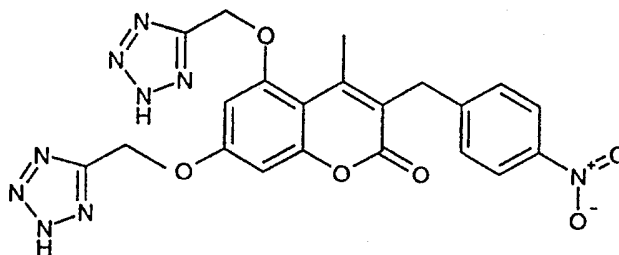


Produkt z předchozího příkladu (0,57 g), chloracetonitril (0,27 g) a uhličitán draselný (1,20 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při 100 °C po 50 minut.

Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,47 g (67 %). Teplota tání 178-185 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,53 (s, 3H, CH_3), 4,11 (s, 2H, CH_2), 5,319 (s, 2H, OCH_2CN), 5,323 (s, 2H, OCH_2CN), 6,83 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,48 - 7,53 a 8,12 - 8,16 (m, 4H, Ph).

c) 5,7-Bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-(4-nitrobenzyl)-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



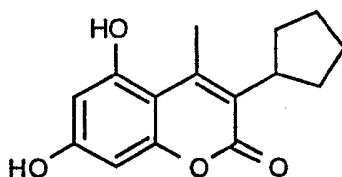
Produkt z předchozího příkladu (0,38 g), azid sodný (0,12 g) a chlorid amonný (0,11 g) byly zahřívány v DMF (3 ml) při 100 °C po 2 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,25 g (54 %). Teplota tání 240-244 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,47 (s, 3H, CH_3), 4,08 (s, 2H, CH_2), 5,611 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,623 (s, 2H, OCH_2Tet), 6,85 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,87 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,46-7,50 a 8,12 a 8,16 (m, 4H, Ph).

Příklad 16

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-cyklopentyl-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-onu

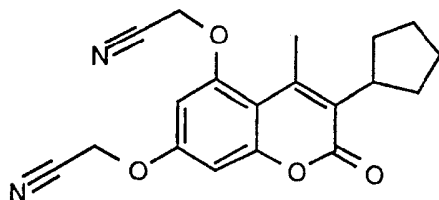
a) 3-Cyklopentyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Roztok florglucinolu (2,00 g) a ethyl-2-cyklopentylacetoacetatu (3,14 g) v ethanolu (40 ml) byl zpracován se suchým HCl při 0°C po 2,5 hodiny a roztok byl uchován při této teplotě přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno a sraženina byla purifikována mžikovou chromatografií promýváním toluenem-EtOAc-AcOH (8:1:1). Výtěžek byl 1,22 g (29 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 1,50-1,88 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4-$), 2,57 (s, 3H, CH_3), 3,25 (m, 1H, CH), 6,11 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 10,25 (b, 2H, OH).

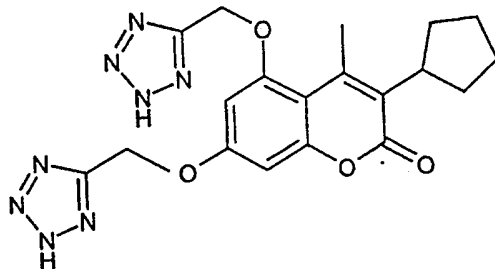
b) 5,7-bis(kyanomethoxy)-3-cyklopentyl-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z předchozího příkladu (0,50 g), chloracetonitril (0,31 g) a uhličitán draselný (0,61 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při 80 °C po 40 minut. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,56 g (86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 1,55-1,90 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4-$), 2,56 (s, 3H, CH_3), 3,37 (m, 1H, CH), 5,29 (s, 2H, OCH_2CN), 5,31 (s, 2H, OCH_2CN), 6,75 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz).

c) 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-cyklopentyl-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z předchozího příkladu (0,30 g), azid sodný (0,13 g) a chlorid amonný (0,11 g) byly zahřívány v DMF (1 ml) při 100 °C po 1,5 hodiny.

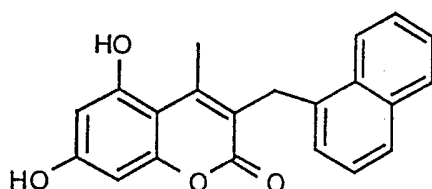
Produkt byl izolován, jak bylo popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,30 g (80 %). Teplota tání 248-252 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,53-1,89 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4-$), 2,51 (s, 3H, CH_3), 3,34 (m, 1 H, CH), 5,59 (s, 2H, OCH_2Tet), 5,61 (s, 2H, OCH_2Tet), 6,80 (s, 2H).

Příklad 17

Příprava 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-3-(1-naftylmethyl)-2H-1-benzopyran-2-onu

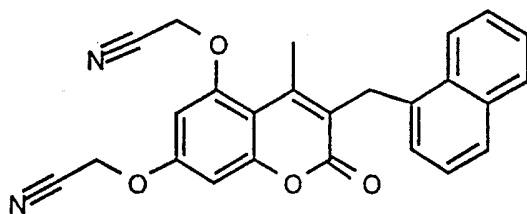
a) 5,7-Dihydroxy-4-methyl-3-(1-naftylmethyl)-2H-1-benzopyran-2-on



Roztok florglucinolu (0,47 g) a ethyl-2-(1-naftylmethyl)acetoacetátu (1,00 g) v ethanolu (20 ml) byl zpracován se suchým HCl při 0 °C po 3 hodiny a roztok byl uchován při této teplotě přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno a sraženina byla promyta vodou a rekrystalizovala z isopropanolu-vody (1:1). Výtěžek byl 0,96 g (78 %). Teplota tání 275-280 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,45 (s, 3H, CH_3), 4,32 (s, 2H, CH_2), 6,23 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,97-8,25 (m, 7H, Naph), 10,26 (s, 1H, OH), 10,53 (s, 1H, OH).

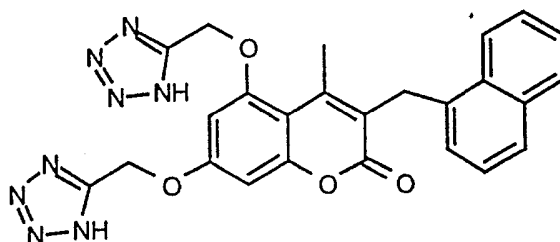
b) 5,7-Bis(kyanomethoxy)-4-methyl-3-(1-naftylmethyl)-2H-1-benzopyran-2-on



Produkt z předchozího příkladu (0,80 g), chloracetonitril (0,36 g) a uhličitán draselný (0,66 g) byly zahřívány v DMF (4 ml) při 100 °C po 1 hodinu. Produkt byl izolován, jako v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,30 g (30 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,45 (s, 3H, CH₃), 4,40 (s, 2H, CH₂), 5,34 (s, 2H, OCH₂CN), 4,36 (s, 2H, OCH₂CN), 6,86 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,010 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,016-8,27 (m, 7H, Naph).

c) 5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-3-(1-naftylmethyl)-2H-1-benzopyran-2-on



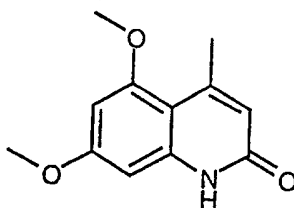
Produkt z předchozího příkladu (0,25 g), azid sodný (0,080 g) a chlorid amonný (0,072 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při 100 °C po 2,5 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,11 g (36 %). Teplota tání 164-174 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,40 (s, 3H, CH₃), 4,37 (s, 2H, CH₂), 5,63 (s, 2H, OCH₂Tet), 5,65 (s, 2H, OCH₂Tet), 6,87 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,98-8,26 (m, 7H, Naph).

Příklad 18

Příprava 1-benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-chinolinonu

a) 5,7-Dimethoxy-4-methyl-2(1H)-chinolinon

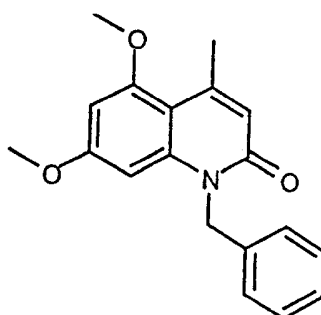


Terc.butylacetoacetat (1,58 g) byl zahřát na 120 °C a byl přidán 3,5-dimethoxyanilin (1,53 g) rozpuštěný v xylenu (4 ml). Směs byla zahřívána

na 120-130 °C po 20 minut a potom byla ochlazena na teplotu místnosti .
Byla přidána methansulfonová kyselina (2 ml) a směs byla míchána při teplotě okolí po 10 minut. Byla přidána voda (40 ml) a sraženina byla filtrována a sušena. Výtěžek byl 1,31 g (60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,50 (s, 3H, CH_3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 6,03 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6,31 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 11,4 (b, 1H, NH).

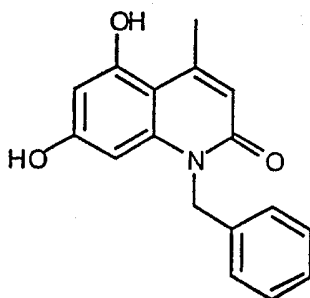
b) 1-Benzyl-5,7-dimethoxy-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (1,20 g) byl suspendován v DMSO (15 ml) a byly přidány *tert*.BuOK (0,68 g) a benzylbromid (1,03 g). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí přes noc. Byla přidána voda a produkt byl extrahován do EtOAc. EtOAc byl sušen a odpařen dosucha. Produkt rekrystalizoval z toluenu. Výtěžek byl 0,80 g (47 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,55 (d, 3H, $J = 1,1$ Hz, CH_3), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 5,48 (b, 2H, NCH_2), 6,29 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz, $\text{CH}=\text{C}$), 6,4 (s, 2H), 7,18 -7,33 (m, 5H, Ph).

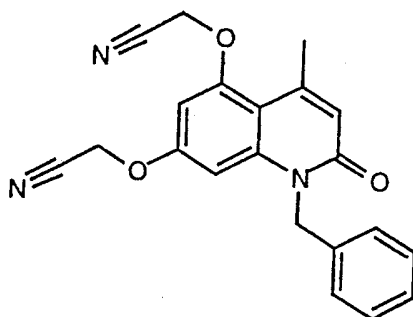
c) 1-Benzyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-2(H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,69 g) byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (14 ml) a reakční směs byla ochlazena na $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Byl přidán BBr_3 (2,4 g) v CH_2Cl_2 (1M roztok) a směs byla ponechána ochladit na teplotu okolí během noci. Sraženina byla odfiltrována, promyta CH_2Cl_2 a rozpuštěna v EtOAc. EtOAc byl promyt zředěnou HCl, sušen a odpařen dosucha. Výtěžek byl 0,34 g (54 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): 2,56 (d, 3H, $J = 1,0\text{ Hz}$, CH_3), 5,33 (b, 2H, NCH_2), 6,11 (d, 1H, $J = 2,1\text{ Hz}$), 6,13 (d, 1H, $J = 1,0\text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{C}$), 6,17 (d, 1H, $J = 2,1\text{ Hz}$), 7,12 - 7,34 (m, 5H, Ph), 9,90 (b, 1H, OH), 10,22 (s, 1H, OH).

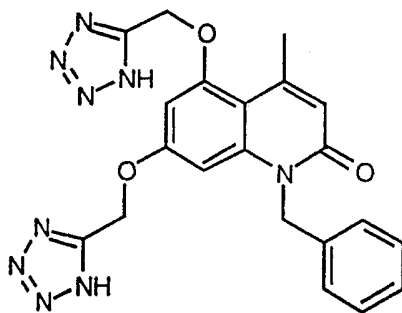
d) 1-Benzyl-5,7-bis(kyanomethoxy)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,34 g), chloracetonitril (0,13 g) a uhlíčitan draselný (0,34 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při $100\text{ }^\circ\text{C}$ po 1,5 hodiny. Byla přidána voda a sraženina byla odfiltrována a sušena. Produkt rekrystalizoval z isopropanolu. Výtěžek byl 0,20 g (46 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 2,57 (s, 3H, CH_3), 5,22 (s, 2H, OCH_2CN), 5,30 (s, 2H, OCH_2CN), 5,50 (b, 2H, NCH_2), 6,42 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6,70 (d, 1H, $J = 2,1\text{ Hz}$), 6,73 (d, 1H, $J = 2,1\text{ Hz}$), 7,21-7,32 (m, 5H, Ph).

e) 1-Benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-2H-1-chinolinon



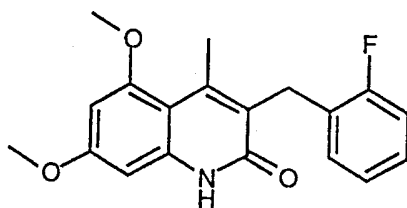
Produkt z předchozího příkladu (0,20 g), azid sodný (0,072 g) a chlorid amonný (0,060 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při 100 °C po 3 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,21 g (85 %). Teplota tání 246-249 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,50 (s, 3H, CH₃), 5,48 (b, 4H, OCH₂Tet, NCH₂), 5,60 (s, 2H, OCH₂Tet), 6,34 (s, 1H, CH=C), 6,64 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,18-7,32 (m, 5H, Ph).

Příklad 19

Příprava 1-benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-(2-fluorobenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinonu

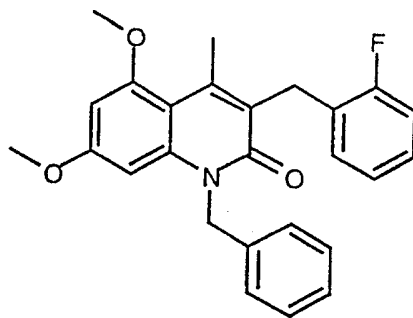
a) 5,7-Dimethoxy-3-(2-fluorobenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Ethyl-2-(2-fluorobenzyl)acetoacetat (2,5 g) v xylenu (1 ml) byl zahřát na 150 °C a v malých částech byl přidáván během 30 minut 3,5-dimethoxyanilin (1,46 g) v xylenu. Reakční směs byla ohřívána na 160 °C po 3 hodiny a potom byla ochlazená na teplotu místnosti. Byla přidána methansulfonová kyselina (1,7 ml) a směs byla míchána při teplotě okolí po 30 minut. Byla přidána voda a sraženina byla odfiltrována a sušena. Produkt byl promyt horkým ethanolem. Výtěžek byl 0,64 g (21 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 2,45 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,33 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,90-7,25 (m, 4H), 11,61 (s, 1H).

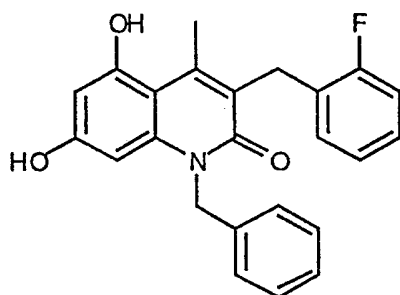
b) 1-Benzyl-5,7-dimethoxy-3-(2-fluorobenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,62 g) byl zpracován s *tert*.BuOK (0,23 g) a benzylbromidem (0,36 g) v DMSO (12 ml) při 60 °C po 2,5 hodiny. Produkt byl izolován, jak je posáno v příkladu 18b. Výtěžek byl 0,39 g (49 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,51 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 5,55 (b, 2H), 6,433 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,443 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,97-7,33 (m, 9H).

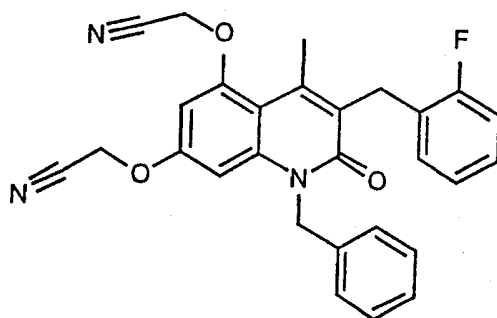
c) 1-Benzyl-5,7-dihydroxy-3-(2-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,34 g) byl zpracován s BBr_3 (8,48 g) v CH_2Cl_2 (7 ml), jak je popsáno v příkladu 18c. Výtěžek byl 0,30 g (82 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,55 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 5,40 (b, 2H), 6,13 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,97-7,33 (m, 9H), 10,3 (b, 2H).

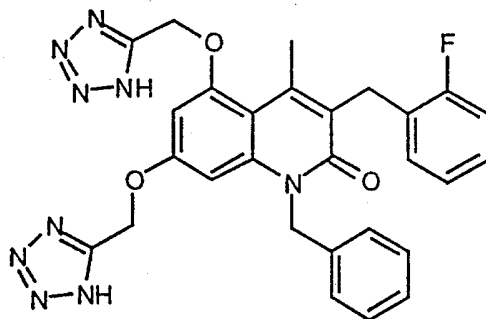
d) 1-Benzyl-5,7-bis(kyanomethoxy)-3-(2-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,21 g), chloracetonitril (0,086 g) a uhličitan draselný (0,37 g) byly zahřívány v DMF (2 ml) při 100 °C po 2 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,18 g (71 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,53 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,57 (b, 2H), 6,746 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,756 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,00-7,32 (m, 9H).

e) 1-Benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-3-(2-fluorbenzyl)-4-methyl-2(1H)-chinolinon



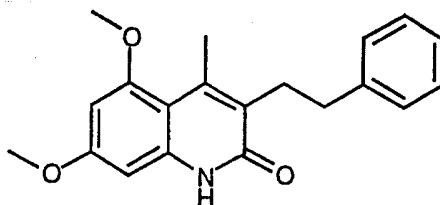
Produkt z předchozího příkladu (0,17 g), azid sodný (0,051 g) a chlorid amonný (0,042 g) byly zahřívány v DMF při 100 °C po 3 hodiny. produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,17 g (85 %). Teplota tání 135-140 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,46 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,51 (b, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,99-7,32 (m, 9H).

Příklad 20

Příprava 1-benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2(1H)-chinolinonu

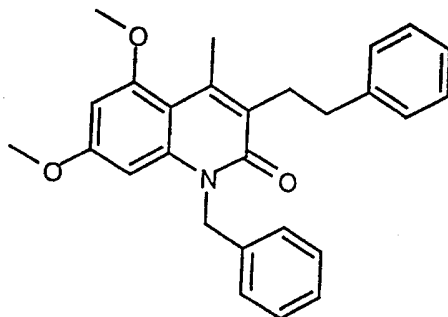
a) 5,7-Dimethoxy-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2(1H)-chinolinon



Ethyl-2-(2-fenylethyl)acetoacetat (2,70 g) v xylenu (5 ml) byl zpracován s 3,5-dimethoxyanilinem (1,60 g) při 150 °C, jak je popsáno v příkladu 19a. Byla přidána při teplotě místnosti methansulfonová kyselina (4,0 ml) a směs byla zahřívána na 80 °C po 1 hodinu. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 19a. (Výtěžek byl 1,38 g (41 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,45 (s, 3H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,30 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,454 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,18-7,30 (m, 5H), 11,45 (s, 1H).

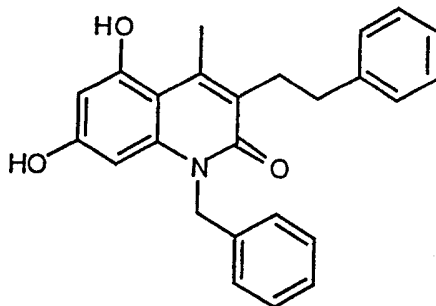
b) 1-Benzyl-5,7-dimethoxy-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,61 g), terc.BuOK (0,24 g) a benzylbromid (0,36 g) byly zahřívány v DMSO (12 ml) při 60 °C po 2 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 18b. Výtěžek byl 0,31 g (40 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,51 (s, 3H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,55 (b, 2H), 6,40 (s, 2H), 7,17-7,33 (m, 10 H).

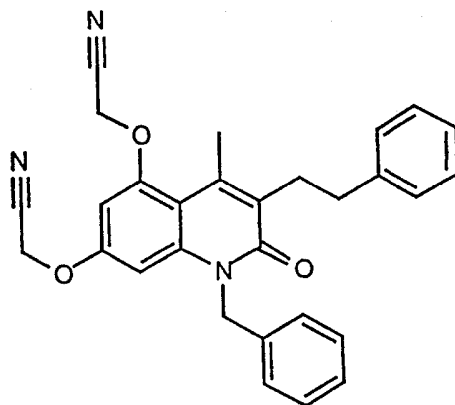
c) 1-Benzyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,31 g) byl zpracován s BBr_3 (0,75 g) v CH_2Cl_2 (5 ml), jako v příkladu 18c. Výtěžek byl 0,26 g (89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): 2,56 (s, 3H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 5,39 (b, 2H), 6,08 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,11-7,33 (m, 10H), 10,2 (b, 2H).

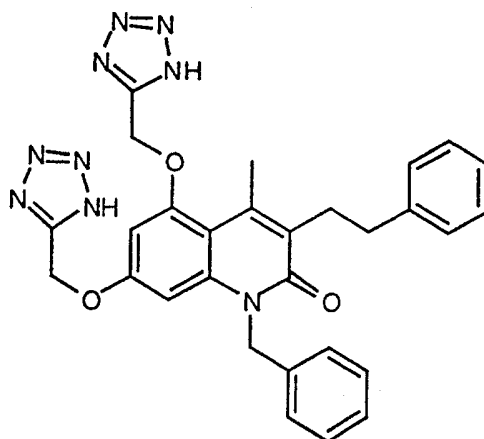
d) 1-Benzyl-5,7-bis(kyanomethoxy)-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2(1H)-chinolinon



Produkt z předchozího příkladu (0,22 g), chloracetonitril (0,091 g) a uhličitán draselný (0,39 g) byly zahřívány při 100°C po 2 hodiny. Produkt byl izolován, jako v příkladu 1b. Výtěžek byl 0,20 g (76 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 2,50 (s, 3H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,98-3,02 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,56 (b, 2H), 6,70 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,18-7,33 (m, 10H).

e) 1-Benzyl-5,7-bis[(1H-tetrazol-5-yl)methoxy]-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-2(1H)-chinolinon

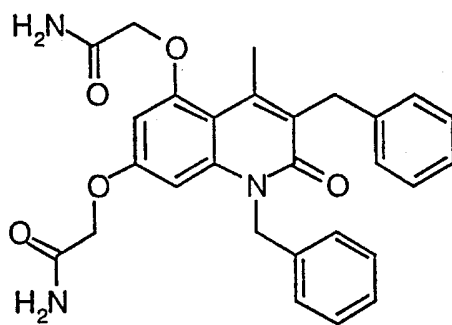


Produkt z předchozího příkladu (0,19 g), azid sodný (0,057 g) a chlorid amonný (0,047 g) byly zahřívány v DMF při 100 °C po 3 hodiny. Produkt byl izolován, jak je popsáno v příkladu 1c. Výtěžek byl 0,18 g (78 %). Teplota tání 215-218 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,46 (s, 3H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,95-2,99 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,54 (b, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,64 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,16-7,33 (m, 10H).

Příklad 21

Příprava 5,7-bis(aminokarbonylmethoxy)-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinonu

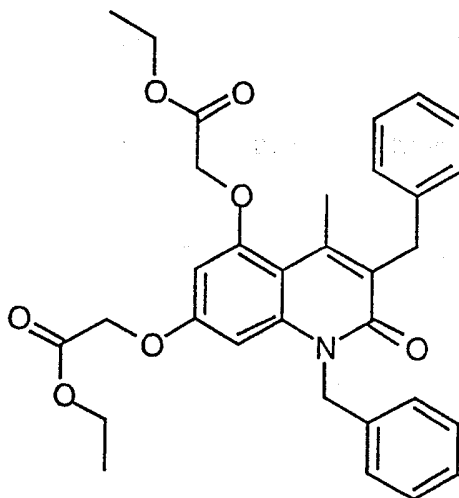


Směs 5,7-dihydroxy-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinonu (0,5 g), uhličitanu draselného (0,9 g) a 2-chloracetamidu (0,25 g) v DMF (6,5 ml) reagovala při 100 °C po dvě hodiny. Reakční směs byla zpracována s ledovou vodou a filtrována. Produkt byl promyt horkým ethanolem. Výtěžek byl 0,32 g. Teplota tání 252-253 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2,63 (s, 3H, CH₃), 4,13 (s, 2H, PhCH₂), 4,37 (s, 2H, OCH₂), 4,55 (s, 2H, OCH₂), 5,54 (s, 2H, NCH₂Ph), 6,40 (d, 1H, J = 2 Hz, ArH), 6,53 (d, 1H, J = 2 Hz, ArH), 7,13 - 7,33 (m, 10 H, Ph), 7,44 (d, 2H, J = 65 Hz, CONH₂), 7,47 (d, 2H, J = 68 Hz, CONH₂).

Příklad 22

Příprava 5,7-bis(ethoxykarbonylmethoxy)-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinonu

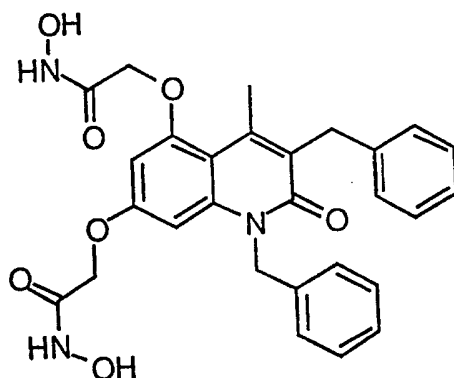


Směs 5,7-dihydroxy-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinonu (1 g), ethyl-2-bromacetátu (0,63 ml) a uhličitanu draselného (1,49 g) v DMF (5 ml) byla zahřívána pod dusíkem při 110 °C po tři hodiny, nalita do ledové vody a filtrována. Získaný pevný materiál byl promyt etherem a opět filtrován. Výtěžek byl 1,03 g, teplota tání 113-116 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,15 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 1,20 (t, CH_3CH_2 , $J = 7,1$ Hz), 2,63 (s, 3H, CH_3), 4,03 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 4,13 (s, 2H, CH_2Ph), 4,17 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7,1$ Hz), 4,78 (s, 2H, OCH_2), 4,90 (s, 2H, OCH_2), 6,41 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,44 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,13-7,33 (m, 10H, Ph).

Příklad 23

Příprava 5,7-bis(hydroxyaminokarbonylmethoxy)-1,3-dibenzyl-4-methyl-2-(1H)-chinolinonu



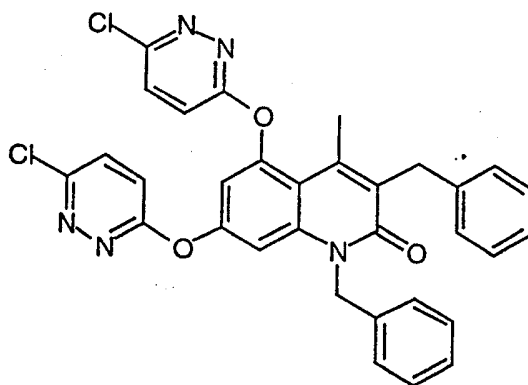
Produkt z předchozího příkladu (0,3 g), hydroxylamin hydrochlorid (0,32 g) a 5 N NaOH (1,05 ml) reagovaly v ethynolu (8 ml) při 50 °C po 6 hodin. Reakční směs byla zpracována s vodou, upravena na zásadité pH (pH 10) a filtrována. Filtrát byl okyselen na pH 2 a filtrován. Výtěžek byl 0,2 g, teplota tání 121-127 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): tatutomerní formy hydroxamové kyseliny jsou zjevné v OCH₂-signálech: 2,63 (s, 3H, CH₃), 4,13 (s, 2H, CH₂Ph), 4,41 (s, 2H, OCH₂), 4,54 (s, 2H, OCH₂), 4,64 (s, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 4,65 (s, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 4,77 (s, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 4,78 (s, 2H, HON=C(OH)CH₂O), 5,54 (s, 2H, NCH₂Ph), 6,38-6,54 (m, 2H, ArH), 7,14-7,34 (m, 10 H, Ph), 9,05 (b, 2H, NOH), 10,84 (s, 1H, HONHCO), 10,88 (s, 1H, HONHCO).

Příklad 24

Příprava 5,7-bis[1-(6-hydroxypyridazinyl)]oxy-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinonu

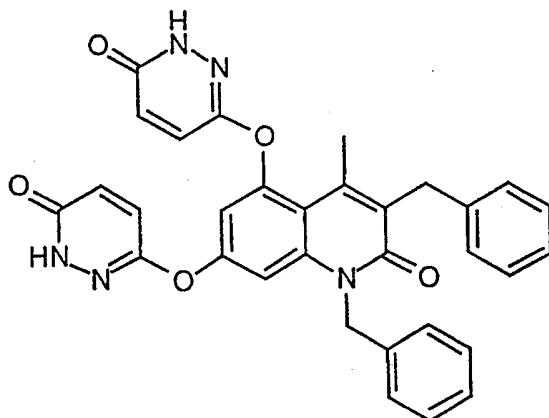
a) 5,7-bis[1-(6-chlorpyridazinyl)]oxy-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinon



Směs 1,3-dibenzyl-5,7-dihydroxy-4-methyl-2(1H)-chinolinonu (0,5 g), 3,6-dichlorpyridazinu (0,83 g) a uhličitanu draselného (0,75 g) v DMF (12,5 ml) byla míchána při 80 °C po 4 hodiny. Reakční směs byla zpracována s vodou při pH 8 a filtrována. Pevné látky rekrystalizovaly z ethanolu-DMF (2:1). Výtěžek byl 0,5 g. Teplota tání 208-218 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,43 (s, 3H, CH_3), 4,16 (s, 2H, CH_2Ph), 5,58 (s, 2H, NCH_2Ph), 7,09-7,33 (m, 12H, $\text{ArH} + \text{Ph}$), 7,55 (d, 1H, PyridH , $J = 9,2$ Hz), 7,70 (d, 1H, PyridH , $J = 9,2$ Hz), 7,93 (d, 1H, PyridH , $J = 9,2$ Hz), 7,98 (d, 1H, PyridH , $J = 9,2$ Hz).

b) 5,7-bis[1-(6-hydroxypyridazinyl)]oxy-1,3-dibenzyl-4-methyl-2(1H)-chinolinon

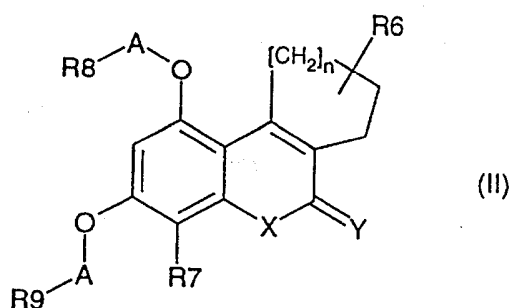
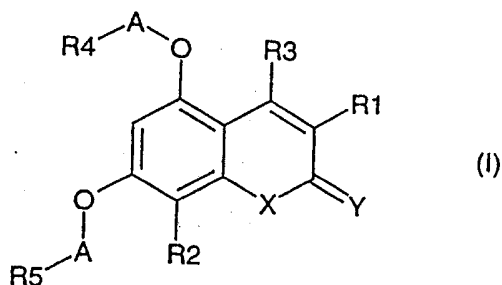


Produkt z předchozího příkladu (0,2 g) a acetat sodný (0,13 g) v kyselině octové (5 ml) byly refluxovány po 4 hodiny. Směs byla odpařena, zpracována s vodou při pH 10 a filtrována. Filtrát byl okyselen na pH 6 a filtrován. Výtěžek byl 70 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2,47 (s, 3H, CH_3), 4,15 (s, 2H, CH_2Ph), 5,55 (s, 2H, NCH_2), 6,93-7,34 (m, 15 H, $\text{PyridH} + \text{ArH} + \text{Ph}$), 7,47 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 12,25 (s, 1H, NH), 12,38 (s, 1H, NH).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny vzorce (I) nebo (II):



v němž

R^1 je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxykupina, COR_{10} , $CONR_{10}R_{11}$, OR_{10} , $S(O)_mR_{10}$, $NR_{10}COR_{11}$, nebo $NR_{10}R_{11}$, kde R_{10} je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl, alkoxykupina nebo hydroxykupina a R_{11} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkoxykupina, aryloxykupina, hydroxykupina nebo acyl, nebo v případě, že X je NR_{11} , může také R_1 být karboxyalkyl,

R^6 je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl,

R^2 a R^7 znamenají vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkenyl, COR_{10} , $CONR_{10}R_{11}$, halogen, trifluormethyl, nitroskupina nebo kyanoskupina, kde R_{10} a R_{11} jsou definovány stejně jako výše,

R_3 je vodík, alkyl, aryl nebo arylalkyl,

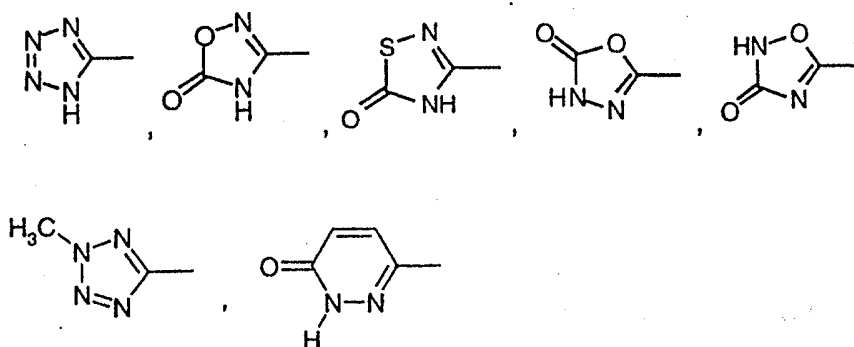
A znamená alkyl nebo substituovaný alkyl,

m je 0-2 a n je 1-3,

Y znamená O, NR_{11} nebo S, kde R_{11} je stejné, jak bylo definováno výše,

X znamená O, NR_{11} nebo S, kde R_{11} je stejné, jako bylo definováno výše,

R_4 , R_5 , R_8 a R_9 znamenají nezávisle jednu z následujících skupin:



nebo v případě, kde X je NR_{11} , může také R_4 , R_5 , R_8 a R_9 nezávisle znamenat HOOC- , $\text{R}_{12}\text{OOC-}$, $\text{H}_2\text{NCO-}$ nebo HOHNCO- , přičemž R_{12} znamená alkyl, arylalkyl nebo aryl, a kde každý arylový zbytek definovaný výše sám o sobě nebo jako část jiné skupiny může být substituován, a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde uvedená sloučenina má vzorec (I) a R^2 je vodík.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R^1 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{7-12} arylalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} halogenalkyl nebo C_{1-6} alkoxy-skupina.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde Y je O nebo S, a X je O.

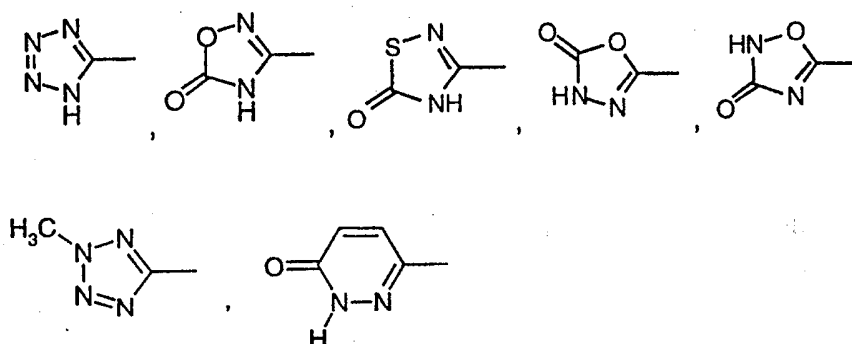
5. Sloučenina podle nároku 3, kde Y je O nebo S; a X je NR_{11} , kde R_{11} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-12} arylalkyl, C_{1-6} alkoxyskupina, C_{6-10} aryl-oxyskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkanoyl nebo C_{1-6} karboxyalkyl.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde R_3 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl nebo C_{7-12} arylalkyl.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R_3 je C_{1-6} alkyl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde A je přímý řetězec nebo větvený

C_{1-4} alkylen a R^4 a R^5 jsou každý



; nebo kde X je X je NR_{11} , potom může také být R_4 a R_5 $HOOC-$, $R_{12}OOC-$, H_2NCO- nebo $HOHNCO-$, přičemž R_{12} je C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, nebo C_{7-12} arylalkyl.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde uvedená sloučenina má vzorec (II) a R_7 je vodík.

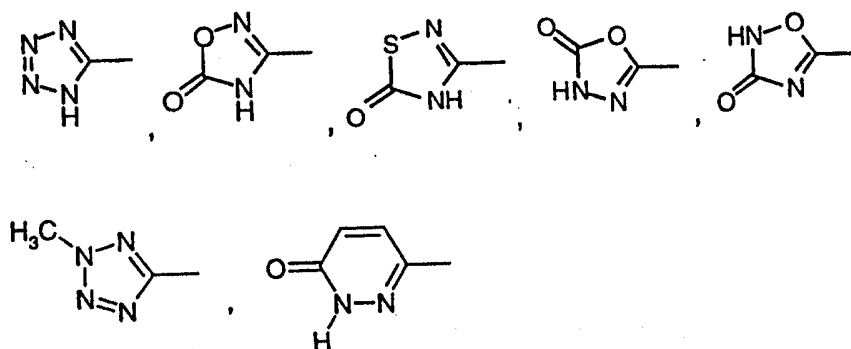
10. Sloučenina podle nároku 9, kde R_6 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-12} arylalkyl; a n je 1, 2 nebo 3

11. Sloučenina podle nároku 10, kde Y je O nebo S, a X je O.

12. Sloučenina podle nároku 10, kde Y je O nebo S; a X je NR_{11} , kde R_{11} je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{7-12} arylalkyl, C_{1-6} alkoxyskupina, C_{6-10} aryl-oxyskupina, hydroxyskupina, C_{1-6} alkanoyl nebo C_{1-6} karboxyalkyl.

13. Sloučenina podle nároku 11, kde A je přímý řetězec nebo větvený C_{1-4} alkylen.

14. Sloučenina podle nároku 13, kde R_4 a R_5 jsou každý



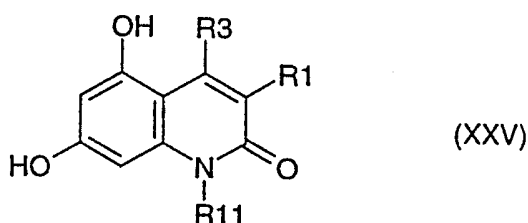
; nebo kde X je X je NR_{11} , potom může také být R_4 a R_5 HOOC- , $\text{R}_{12}\text{OOC-}$, $\text{H}_2\text{NCO-}$ nebo HOHNCO- , přičemž R_{12} je C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, nebo C_{7-12} arylalkyl.

15. Farmaceutický prostředek *vyznačující se tím*, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 jako účinnou složku, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

16. Způsob léčení srdečního selhání zahrnující podávání subjektu, který to potřebuje, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

17. Způsob léčení a prevence ochrnutí myokardu zahrnující podávání subjektu, který to potřebuje, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

18. Sloučenina vzorce (XXV):



kde

R^1 je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, alkoxykupina, COR_{10} , $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, OR_{10} , $\text{S(O)}_m\text{R}_{10}$, $\text{NR}_{10}\text{COR}_{11}$, nebo $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, kde R_{10} je vodík, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, alkoxykupina nebo hydroxykupina a R_{11} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkoxykupina, aryloxykupina, hydroxykupina nebo acyl, nebo karboxyalkyl,

R^3 je vodík, alkyl, aryl nebo arylalkyl,

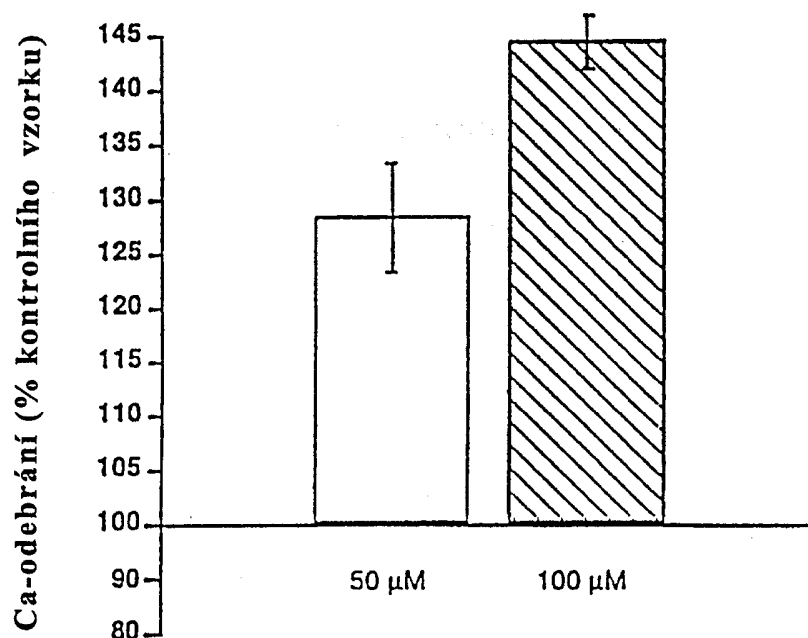
R^{11} je vodík, alkyl, aryl, arylalkyl, alkoxykupina, aryloxykupina, hydroxykupina nebo acyl, nebo karboxyalkyl,

a kde každý arylový zbytek definovaný výše, sám o sobě nebo jako část jiné skupiny, může být substituován.

1/3

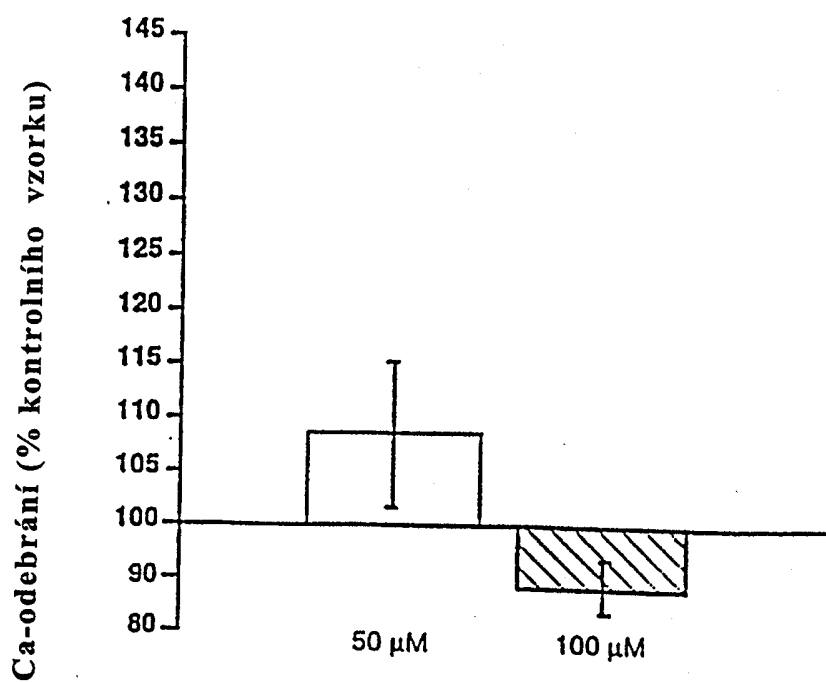
OBR. 1A

Preparát ze srdečního svalu



OBR. 1B

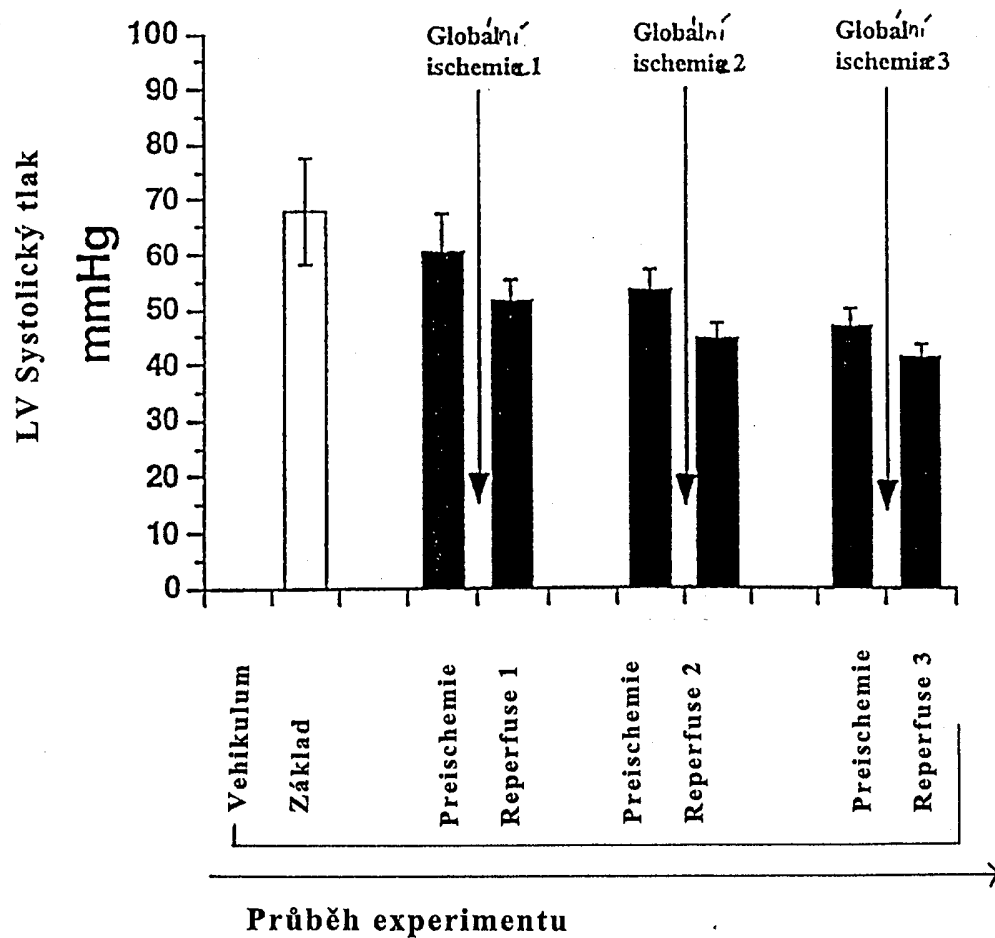
Preparát z pevného kosterního svalu



72

2/3

OBR. 2A



754

3/3

OBR. 2B

