

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207672

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/14

(22) Přihlášeno 02 11 78
(21) (PV 1183-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 05 11 77
(46128/77) Velká Británie

(40) Zveřejněno 15 09 80

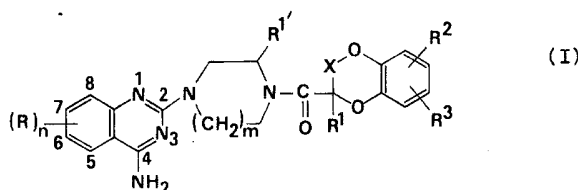
(45) Vydáno 15 06 84

(72) Autor vynálezu CAMPBELL SIMON FRASER, DEAL (VELKÁ BRITÁNIE)
(73) Majitel patentu PFIZER CORPORATION, COLON (PANAMA) s obchodním sídlem v Bruselu (Belgie)

(54) Způsob výroby piperazinylochinasolinových derivátů

Vynález se týká způsobu výroby terapeuticky účinných nových derivátů 4-amino-2-(1-piperazinylochinasolinu. Zmíněné sloučeniny jsou užitečné jako regulátory kardiovaskulárního systému a zejména pak pro léčbu hypertenze.

Nové sloučeniny podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,



ve kterém

(R)_n představuje 6,7-dialkoxysestupy, v němž každá alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo 6,7,8-trialkoxysestupy, v němž každá alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,

m má hodnotu 1 nebo 2,

X znamená zbytek -CHR¹₁- nebo -CH₂CH₂-,

každý ze symbolů R¹, R¹ a R¹, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

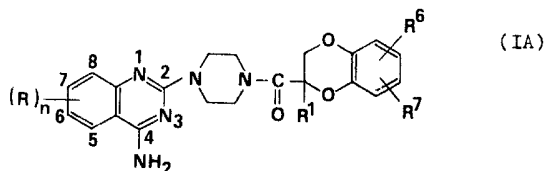
každý ze symbolů R² a R³, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo zbytek vzorce -SO₂NR⁴R⁵, kde každý ze symbolů R⁴ a R⁵, které mohou být stejné nebo rozdílné představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Vynález rovněž zahrnuje farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Atomy halogenů se v tomto textu míní atomy fluoru, chloru, bromu a jodu. Všechny alkylové, alkoxylové a alkanoylové skupiny mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují s výhodou do 4 atomů uhlíku.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou soli odvozené od kyselin tvořících netoxické adiční soli obsahující farmaceuticky upotřebitelné anionty, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty nebo bisulfáty, fosfáty nebo kyselé fosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, sukcináty, laktáty, tartráty, citráty, glukonáty, sacharáty a p-toluensulfonáty.

Jednu z výhodných skupin sloučenin podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce IA,



ve kterém

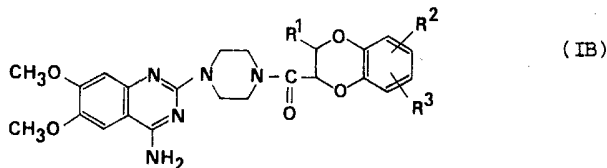
(R)_n znamená 6,7-dialkoxysestupy, v němž každá alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo 6,7,8-trialkoxysestupy, v němž každá alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,

R¹ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a každý ze symbolů R⁶ a R⁷, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce -SO₂NR⁴R⁵, kde každý ze symbolů R⁴ a R⁵, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří látky shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

(R)_n představuje 6,7-dimethoxy-, 6,7-diethoxy- nebo 6,7,8-trimethoxysestupy, n má hodnotu 1 nebo 2, jednotlivé symboly R¹, R² a R³ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu a každý ze symbolů R² a R³, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo zbytek -SO₂N(CH₃)₂.

Nejvýhodnější sloučeniny podle vynálezu odpovídají obecnému vzorce IB,



ve kterém

R¹ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a každý ze symbolů R² a R³ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo alkanoylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku.

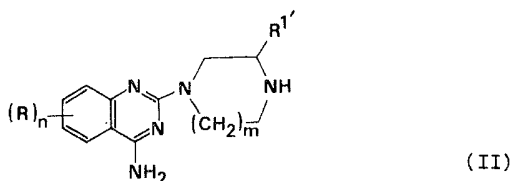
Nejvýhodnější individuální sloučeninou podle vynálezu je 4-amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-karbonyl)-1-piperaziny]-6,7-dimethoxychinazolin.

Sloučeniny podle vynálezu, obsahující jedno nebo několik center asymetrie, mohou existovat v jednom nebo několika párech enantiomerů a tyto páry, jakož i individuální isomery, je možno separovat fyzikálními metodami, například frakční krystalizací vhodných solí. Vynález zahrnuje oddělené páry, jakož i jejich směsi, racemické směsi a rozdělené opticky aktivní d- a l-isomerní formy.

Jestliže X představuje zbytek $-\text{CHR}^{11}$, kde R^{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, je možná cis- a trans-isomerie, přičemž do rozsahu vynálezu spadají obě tyto isomerní formy, jakož i jejich směsi.

Jeden z možných způsobů výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I je popsán v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 207 671.

V souhlase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich soli připravují tak, že se chinazolin obecného vzorce II,



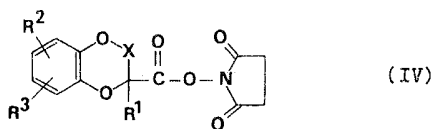
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III,



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo s jejím funkčním kvivalentem jako acylačním činidlem, například s chloridem nebo bromidem, "aktivovaným" esterem nebo smíšeným anhydridem sloučeniny obecného vzorce III, a získaný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s netoxickou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

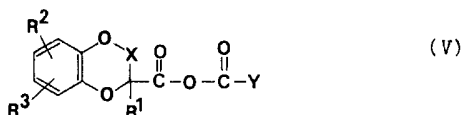
Chloridy nebo bromidy výše zmíněné kyseliny je možno připravit obvyklým způsobem, například reakcí volné kyseliny s thionylchloridem, resp. thionylbromidem.

Výhodným "aktivovaným" esterem je sukcinimidoester obecného vzorce IV



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam. Tento ester je možno připravit běžným způsobem, například reakcí odpovídající volné kyseliny s N-hydroxysukcinimidem v přítomnosti dehydratačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu. Dalším výhodným "aktivovaným" esterem je ftalimidoester.

Vhodné smíšené anhydridy odpovídají obecnému vzorci V,



ve kterém

Y znamená nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu, nejvýhodněji terc.butylovou skupinu nebo isobutyloxy skupinu, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

Tyto smíšené anhydridy je možno připravit běžným způsobem, například reakcí volné kyseliny s příslušným nižším alkanoylchloridem nebo nižším chlormravenčanem alkylnatým, například s pivaloylchloridem nebo chlormravenčanem isobutylatým, v přítomnosti báze, jako triethylaminu.

Jestliže se používá volná kyselina obecného vzorce III, má se reakce obecně provádět v přítomnosti dehydratačního činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu.

S výhodou se sloučeniny obecného vzorce III nasazují k reakci ve formě svých chloridů nebo bromidů.

V souhlase s typickým provedením, při němž se používá chlorid kyseliny obecného vzorce III, se postupuje tak, že se chlorid kyseliny ve vhodném rozpouštědle, například v methylenchloridu, přiklepává k míchané suspenzi chinazolinu obecného vzorce II ve vhodném rozpouštědle, například v methylenchloridu. Reakční směs je pak možno několik hodin míchat při teplotě místnosti, výsledný pevný produkt odfiltrovat a vyčistit obvyklým způsobem.

Jestliže X představuje zbytek $-\text{CHR}^{11}-$, kde R^{11} představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, je možná cis- a trans-isomerie, zmíněná již výše.

Výchozí látky obecných vzorců II a III je možno připravit běžným způsobem.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami je možno připravit obvyklým způsobem, například reakcí volné báze s příslušnou kyselinou v inertním organickém rozpouštědle, a odfiltrováním vysrážené soli. Je-li to potřebné, lze získaný produkt vyčistit překrystalováním. Produkty připravené způsobem podle vynálezu rezultují často ve formě adičních solí s kyselinami.

Antihypertenzivní účinnost sloučenin podle vynálezu dokládá jejich schopnost snižovat při orálním podání v dávkách do 5 mg/kg krevní tlak bdících, spontánně hypertenzivních krys a bdících, renálně hypertenzivních psů.

V následující části jsou uvedeny výsledky testů antihypertenzivní účinnosti řady sloučenin podle vynálezu.

Při těchto testech byly sloučeniny podle vynálezu podávány orálně (obvykle ve směsi dimethylacetamidu a vody) v dávce 5 mg/kg spontánně hypertenzivním krysám. Krevní tlak byl snímán a měřen pomocí manžety na ocasu zvířete. Výsledky byly vypočítávány za použití následujícího vzorce:

$$\text{pokles krevního tlaku v \%} = \frac{\text{skutečný pokles krevního tlaku (Pa)} \times 100}{\text{krevní tlak před aplikací testované látky (Pa)} - 17\,392}$$

Dosažené výsledky jsou shrnuty do následující tabulky:

sloučenina z příkladu č.	maximální pokles krevního tlaku (%)	doba potřebná k do- sažení maximálního poklesu (h)
1	119	1
2	81	6
3	22	1
4	67	6
5	116	2
6	58	1
7	100	1
8	33	6
9	83	6
10	109	2
11	102	6
12	72	1
13	90	6
14	40	4
15	92	1
16	85	4
17	40	1
18	79	1
19	56	1
20	47	6
21	30	4

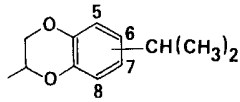
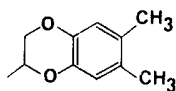
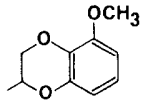
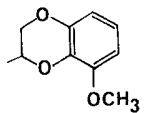
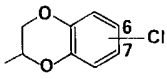
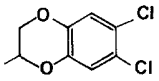
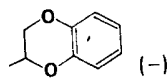
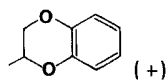
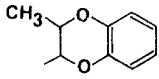
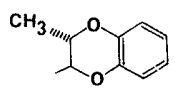
Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno aplikovat samotné, obecně se však aplikují ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto látky podávat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosiče například škrob nebo laktózu, nebo ve formě kapslí, které obsahují účinné látky buď samotné, nebo ve směsi s nosnými nebo/a pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů nebo suspenzí obsahujících chuťové přísady nebo barviva. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu lze dále podávat parenterálně ve formě injekcí, například intramuskulárních, intravenózních nebo subkutánních injekcí.

K parenterální aplikaci se popisované sloučeniny nejlépe používají ve formě sterilních vodných roztoků, které mohou obsahovat další rozpustné látky, například příslušné množství chloridu sodného nebo glukózy k zajištění isotonického charakteru roztoku.

Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou, spolu s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno k léčbě hypertenze aplikovat lidem buď orálně, nebo parenterálně. Při orální aplikaci se průměrnému dospělému pacientovi (70 kg) podává dávka zhruba v rozmezí 1 až 20 mg/den, a to jednorázově, nebo rozdělená až do tří dílčích dávek. Očekává se, že intravenózně podávaná látka bude činit zhruba 1/5 až 1/10 denní orální dávky. Tak pro průměrného dospělého pacienta se bude individuální orální dávka ve formě tablety nebo kapsle pohybovat zhruba od 1 do 50 mg účinné látky. V daném případě pochopitelně nutně dojde k odchylkám v závislosti na hmotnosti a stavu ošetřované osoby a na zvoleném způsobu podání, jak se v daném oboru běžně děje.

Vynález dále popisuje způsob léčení hypertensivních živočichů, včetně lidí, vyznačující se tím, že se příslušnému živočichovi podá antihypertenzivně účinné množství slou-

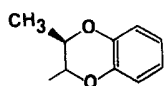
příklad číslo	Z	R ¹	izolovaná forma a teplota tání (°C)	analýza (%)		
				nalezeno (vypočteno) C	H	N
3		H	hydrochlorid- -hemihydrát 225 až 230°	58,0 (57,9)	6,2 6,2	13,3 13,0
	(směs 8- a 5-isomerů)					
4		H	hydrochlorid- -hemihydrát 286 až 288°	57,5 (57,2)	5,8 6,0	13,3 13,3
5		H	hydrochlorid- -hemihydrát 268 až 270°	54,1 (54,7)	5,5 5,5	13,9 13,3
6		H	hydrochlorid- -hydrát 230° (rozklad)	53,4 (53,8)	5,3 5,6	12,8 13,1
7		H	hydrochlorid- hydrát 280 až 281	52,3 (52,0)	4,8 4,9	12,8 13,2
	(směs 6- a 7-isomerů)					
8		H	hemihydrát 242 až 243°	52,5 (52,2)	4,3 4,6	13,2 13,2
9		H	hydrochlorid 279 až 280° $\alpha_D = -99,3^\circ$ (0,4 % v dimethyl- formamidu)	56,5 (56,6)	5,6 5,4	14,1 14,4
10		H	hydrochlorid 284 až 286° $\alpha_D = +95^\circ$ (0,4 % v dimethyl- formamidu)	56,2 (56,6)	5,4 5,4	14,5 14,4
11		H	hydrochlorid- -hydrát 237 až 240°	55,0 (55,4)	5,5 5,8	13,6 13,5
	směs cis, trans					
12		H	hydrochlorid- -hydrát 242 až 243°	55,8 (55,4)	5,7 5,8	13,1 13,5
	trans					

příklad
číslo

Z

R¹izolovaná forma
a teplota tání
(°C)analýza (%)
nalezeno (vypočteno)
C H N

13

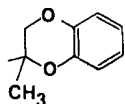


cis

H

hydrochlorid-
-dihydrát
214 až 215°54,0 5,5 12,7
(53,6 6,0 13,0)

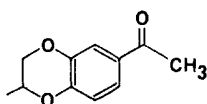
14



H

hydrochlorid-
-hydrát
234 až 237°55,6 5,4 13,3
(55,4 5,8 13,5)

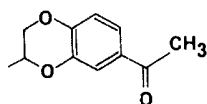
15



H

hydrochlorid-
-hemihydrát
272°55,6 5,2 13,0
(55,7 5,4 13,0)

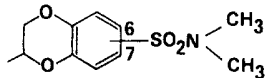
16



H

hydrochlorid-
-hydrát
230°54,4 5,2 12,8
(54,8 5,5 12,8)

17

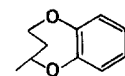


(směs 6- a 7-isomerů)

H

hydrochlorid-
-hydrát
232 až 234°
(rozklad)48,6 5,3 13,5
(49,0 5,4 13,7)

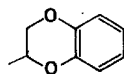
18



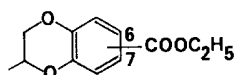
H

-hydrochlorid-
-seskvimethanolát
205 až 207°55,3 6,1 12,9
(55,7 6,2 12,7)

19

CH₃oxalát-seskvi-
hydrát
176 až 179°53,8 5,4 11,6
(53,6 5,5 12,0)

20



(směs 6- a 7-isomerů)

H

hydrochlorid-
-dihydrát
208 až 210°
(hygroskopický)52,2 5,2 11,4
(52,4 5,8 11,8)

P ř í k l a d 21

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(6- a 7-karbamoyl-1,4-benzodioxan-2-karbonyl)piperazino]chinazolinhydrochlorid

K roztoku 2,23 g směsi 6- a 7-karbamoyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny v 70 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C za míchání přidá 2,06 g dicyklohexylkarbodiimidu a 1,15 g N-hydroxysukcinimidu.

Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se k ní přidá 2,8 g 4-amino-6,7-dimethoxy-2-piperazinochinazolinu, reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje, filtrát se zředí 500 ml etheru a vysrážený olejovitý produkt se shromáždí. Produkt se rozdělí mezi chloroform, isopropanol a roztok kyselého uhličitanu sodného, chloroformová vrstva se oddělí, promyje se vodou a odpaří se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití chloroformu obsahujícího 3 % methanolu jako elučního činidla. Získá se surový produkt, na který se působí etherickým roztokem chlorovodíku. Následujícím překrystalováním nejprve ze směsi methanolu, vody, etheru a dimethylformamidu a pak ze směsi methanolu, vody a dimethylformamidu se získá 4-amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(6- a 7-karbamoyl-1,4-benzodioxan-2-karbonyl)piperazino]chinazolin-hydrochlorid-hydrát, tající za rozkladu při 228 až 235 °C.

Po dalším překrystalování se získá analytický vzorek o teplotě tání 245 až 248 °C.

Analýza: pro $C_{24}H_{26}N_6O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$

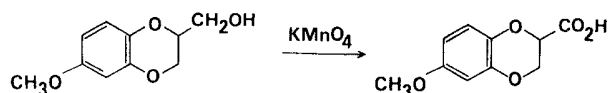
vypočteno: C 52,5 %, H 5,3 %, N 15,3 %;
nalezeno: C 52,6 %, H 5,5 %, N 14,6 %.

Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie je produkt tvořen směsí 6- a 7-isomerů v poměru 7:3.

Následující přípravy ilustrují výrobu určitých výchozích látek.

P ř í p r a v a 1

6-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina



K suspenzi 4,52 g 2-hydroxymethyl-6-methoxy-1,4-benzodioxanu v roztoku hydroxidu draselného (1,47 g hydroxidu ve 42 ml) vody) se za míchání při teplotě 5 °C přidá ve 4 dávkách 5,02 g jemně rozmělněného manganistanu draselného. V průběhu reakce se teplota udržuje na 5 až 15 °C, po skončení přidávání se reakční směs 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se nechá přes noc stát.

Kysličník manganičitý se odfiltruje, pevný zbytek se promyje vodou, spojené vodné fáze se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1 a po ochlazení se extrahuje chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se promyjí dvakrát vždy 40 ml 5N roztoku hydroxidu sodného, alkalická fáze se dále promyje chloroformem, ochladí se, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a znovu se extrahuje chloroformem. Tento poslední zmíněný chloroformový roztok se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se na zbytek o hmotnosti 2,33 g, tvořený surovou 6-methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxylovou kyselinou. Vzorek produktu taje po překrystalování z vody vždy 120 až 121 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_{10}O_5$

vypočteno: C 57,1 %, H 4,8 %;
nalezeno: C 57,1 %, H 4,8 %.

P ř í p r a v a 2

Směs 8- a 5-isopropyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny

(A) Roztok 23 g 3-isopropylkatecholu ve 250 ml acetonu se zahřeje k varu pod zpětným chladičem, načež se k němu přidá 28 g uhličitany draselného. Heterogenní směs se 15 minut vaří pod zpětným chladičem, načež se k ní přikape 10 g methyl-2,3-dibrompropionátu. Obdobným způsobem se přidají ještě 3 další dávky uhličitany draselného (28 g) a methyl-2,3-dibrompropionátu (10 g), výsledná směs se 12 hodin vaří za míchání pod zpětným chladičem, pak se odpaří, odparek se zředí 700 ml vody, extrahuje se chloroformem, spojené extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Destilací olejovitého zbytku se získá 29,3 g methyl-8(5)-isopropyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylátu o teplotě varu 115 až 120 °C/67 Pa. Podle NMR spektroskopie (C^{13}) je produkt tvořen směsí 8- a 5-isomerů (71 % a 29 %).

(B) 29,0 g shora připraveného produktu se ve 160 ml 2,5N roztoku hydroxidu sodného 0,5 hodiny zahřívá na 100 °C, výsledný roztok se ochladí a okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje třikrát vždy 200 ml chloroformu, spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek o hmotnosti 18 g, který stáním ztuhne. Po překrystalování z methanolu se získá směs 8- a 5-isopropyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 86 až 88 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{14}O_4$

vypočteno: C 64,9 %, H 6,3 %;
nalezeno: C 64,7 %, H 6,3 %.

Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie je produkt tvořen směsí 8-isomeru (86 %) a 5-isomeru (13 %).

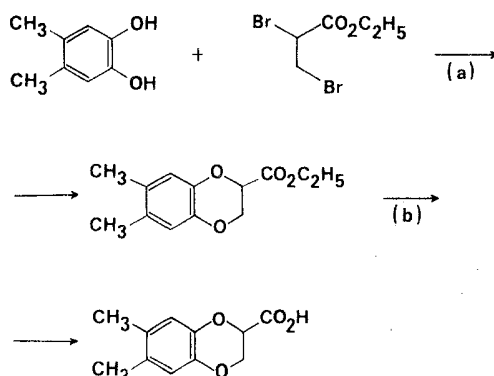
P ř í p r a v a 3

Směs 8- a 5-methyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny

K suspenzi 20 g směsi 8- a 5-methyl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanu v roztoku hydroxidu draselného (6,5 g hydroxidu draselného ve 187 ml vody) se za míchání při teplotě 5 °C přidá ve 3 dávkách 23,15 g manganistanu draselného. Během přidávání se reakční teplota udržuje pod 15 °C a po skončeném přidávání se reakční směs 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Kysličník manganitý se odfiltruje, filtrát se ochladí, okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a olejovitý produkt, který se vyloučí po dalším ochlazení, se extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se promyjí 5N roztokem hydroxidu sodného, zásaditá vrstva se promyje chloroformem a pak se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 1. Kyselý roztok se extrahuje chloroformem, spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 7,3 g směsi 8- a 5-methyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny ve formě sirupovitého zbytku s odpovídajícími spektroskopickými charakteristikami. Malý vzorek produktu se esterifikuje diazomethanem a výsledný produkt je podle plynové chromatografie tvořen směsí shora uvedených isomerů v poměru 5:2.

P ř í p r a v a 4

6,7-Dimethyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina



(A) Roztok 7,0 g 4,5-dimethylcatecholu ve 45 ml suchého acetonu se za míchání zahřeje k varu pod zpětným chladičem, načež se k němu přidá nejprve 5 g uhličitanu draselného a pak se k němu přikape 3,5 g ethyl-dibrompropionátu.

Toto přidávání se opakuje ještě třikrát během 1 1/4 hodiny, načež se reakční směs míchá za varu pod zpětným chladičem ještě další 3/4 hodiny. Po ochlazení se směs zfiltruje, pevné podíly se důkladně promyjí acetonem a spojené filtráty se zahustí ve vakuu. K odparce se přidá 35 ml vody, vyloučený pevný materiál se shromáždí, promyje se petroletherem a vyjme se etherem. Etherický roztok se promyje vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu. Získá se 10,17 g ethyl-6,7-dimethyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylátu o teplotě tání 70 až 71 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$

vypočteno: C 66,1 %, H 6,8 %;

nalezeno: C 65,7 %, H 6,8 %.

(B) Hydrolyzou 5,0 g shora připraveného esteru 13 ml 10% hydroxidu sodného ve 125 ml ethanolu postupem popsaným pro příbuzné sloučeniny [viz J. A. C. S., 77, 5374 (1956)] se získá 4,04 g surové 6,7-dimethyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny. Vzorek produktu táje po překrystalování z vody při 150 až 151 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$

vypočteno: C 63,5 %, H 5,8 %;

nalezeno: C 63,9 %, H 6,0 %.

P ř í p r a v a 5

6,7-Dichlor-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina

Hydrolyzou 5,0 g ethyl-6,7-dichlor-1,4-benzodioxan-2-karboxylátu 10,9 ml 10% hydroxidu sodného v 50 ml ethanolu se získá 3,4 g 6,7-dichlor-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 155 až 158 °C, která má odpovídající NMR-spektrum a při chromatografii na tenké vrstvě má stejnou hodnotu R_f jako autentický vzorek.

P ř í p r a v a 6

8-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina

2,41 g 8-methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxamidu ve 35 ml 50% kyseliny chlorovodíkové se 1 hodinu míchá při teplotě 100 °C. Výsledný roztok se ochladí, zředí se 200 ml vody, extrahuje se třikrát vždy 100 ml chloroformu, extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Pevný zbytek o hmotnosti 1,8 g se překrystaluje z vody (teplota tání 75 až 78 °C) a pak ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 8-methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina o teplotě tání 131 až 132 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_{10}O_5$

vypočteno: C 57,1 %, H 4,8 %;

nalezeno: C 56,9 %, H 4,8 %.

P ř í p r a v a 7

5-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina

Tato sloučenina se připraví postupem popsáným v přípravě 6 za použití 5-methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxamidu jako výchozí látky. Produkt se krystaluje nejprve z vody (teplota tání 85 až 87 °C) a pak ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 5-methoxy-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina o teplotě tání 139 až 141 °C.

Analýza pro $C_{10}H_{10}O_5$

vypočteno: C 57,1 %, H 4,8 %;

nalezeno: C 56,9 %, H 4,8 %.

P ř í p r a v a 8

6-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina

K roztoku 4,0 g 6-acetyl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanu v 70 ml acetonu se za míchání při teplotě 10 až 15 °C přikape 11,6 ml Jonesova činidla. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí směsí isopropanolu, vody a chloroformu, organická vrstva se oddělí a odpaří se ve vakuu. Zbytek se znovu rozpustí v chloroformu, roztok se extrahuje dvakrát vždy 30 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného, zásaditá fáze se promyje chloroformem, ochladí se a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se okyselí na pH 1.

Kyselý roztok se extrahuje chloroformem, spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu. Získá se 1,56 g 6-acetyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 159 až 162 °C. Vzorek produktu taje po překrystalování ze směsi ethanolu a ethylacetátu při 174 až 175 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{10}O_5$

vypočteno: C 59,5 %, H 4,5 %;

nalezeno: C 59,0 %, H 4,8 %.

P ř í p r a v a 9

7-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina

(A) K suspenzi 15,1 g 3,4-dihydroxyacetofenonu a 28 g bezvodého uhličitanu draselného ve 100 ml acetonu se za míchání a varu pod zpětným chladičem přikape během 0,5 hodiny roztok 13 ml methyl-1,3-dibrompropionátu v 50 ml acetonu. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Chloroformové extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek o hmotnosti 18 g je tvořen směsí methylesterů 6- a 7-acetyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylových kyselin v poměru 2:1 [jak vyplývá z NMR spektroskopie (C^{13})]. Vzorek tohoto surového produktu taje po překrystalování z isopropanolu při 68 až 80 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{12}O_5$

vypočteno: C 61,0 %, H 5,1 %;

nalezeno: C 60,7 %, H 4,9 %.

(B) K roztoku 7 g produktu připraveného v odstavci (A) ve 25 ml ethanolu se za míchání při teplotě 15 °C přidá vodný roztok hydroxidu sodného (1,2 g hydroxidu sodného v 5 ml vody). Po dobu 0,5 hodiny se reakční teplota udržuje pod 25 °C, pak se směs odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje s vodou, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se ve vakuu a odpařek o hmotnosti 1,46 g se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a methanolu. Získá se 7-acetyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina o teplotě tání 167 až 168 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{10}O_5$

vypočteno: C 59,5 %, H 4,5 %;

nalezeno: C 59,0 %, H 4,5 %.

Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie činí čistota isomeru cca 96 %.

Kyselá vodná fáze se odpaří ve vakuu, zbytek se extrahuje methanolem, spojené extrakty se odpaří ve vakuu a produkt o hmotnosti 5,5 g se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a methanolu. Získá se 6-acetyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina. Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje produkt pouze jedinou komponentu, odpovídající autentickému vzorku připravenému postupem popsáním v přípravě 8.

P ř í p r a v a 10

(A) (+)-1,4-Benzodioxan-2-karboxylová kyselina

21,6 g 1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny a 34,26 g (+)-dehydroabietylaminu se smísí v 1 000 ml horkého ethanolu denaturovaného methanolem a směs se nechá 24 hodiny stát při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se shromáždí (20 g), filtrát se zahustí na objem 600 ml a nechá se 48 hodin stát, přičemž se z něho vyloučí další 4 g pevného produktu. Spojené produkty (24 g, teplota tání 204 až 210 °C) se opakovaně krystalují ze směsi denaturovaného ethanolu a methanolu do konstantní teploty tání 229 až 230 °C, čímž se získá 3,0 g produktu o této teplotě tání. Matečné louhy z posledních dvou krystalizací se spojí, zahustí se a vyloučený pevný produkt o hmotnosti 4,6 g se shromáždí. Získaná sůl se převede standardním způsobem na volnou karboxylovou kyselinu o hmotnosti 5,5 g a optické rotaci $\alpha_D^{20} = +60,1^\circ$ (1% roztok v chloroformu). Tento produkt poskytne po dvojnásobném překrystalování z toluenu 0,23 g (+)-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 98 až 99 °C a optické rotaci $\alpha_D^{20} = +62,1^\circ$ (1% roztok v chloroformu).

Analýza: pro $C_9H_8O_4$

vypočteno: C 60,0 %, H 4,5 %;
nalezeno: C 60,3 %, H 4,4 %.

(B) (-)-1,4-Benzodioxan-2-karboxylová kyselina

První matečné louhy z předcházejícího pokusu (610 ml) se odpaří ve vakuu, olejovitý zbytek se vyjme 250 ml acetonu a roztok se nechá stát až do ukončení krystalizace. Izoluje se 10,0 g pevného produktu, který se překrystaluje z acetonu. Získá se 6,0 g soli, která se standardním postupem za použití zředěné kyseliny sírové, převede na volnou kyselinu. Surový produkt se vyjme chloroformem a chromatografuje se na sloupci silikagelu (sloupec o rozměrech 10 x 50 mm) za použití chloroformu jako elučního činidla. Eluát se odpaří ve vakuu a zbytek se krystaluje z toluenu, čímž se získá 0,90 g (-)-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 98 až 99 °C a optické rotaci $[\alpha]_D^{20} = -66,1^\circ$ (1% roztok v chloroformu).

Analýza: pro $C_9H_8O_4$

vypočteno: C 60,0 %, H 4,5 %;
nalezeno: C 59,9 %, H 4,5 %.

P ř í p r a v a 11

Směs 6- a 7-chlor-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny

(A) Do ledově chladného roztoku 10 g methyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylátu ve 100 ml chloroformu se v přítomnosti 0,06 g chloridu hlinitého uvádí plynný chlor. Reakce se po 20 minutách přeruší, roztok se propláchne dusíkem, promyje se vodou, roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a znovu vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Získá se 12,0 g směsi methylesterů 6- a 7-chlor-1,4-benzodioxan-2-karboxylových kyselin [v poměru 1:1 podle NMR spektroskopie (C^{13})].

(B) K 1,4 g shora připraveného produktu ve 20 ml ethanolu se při teplotě místnosti přidá roztok 0,25 g hydroxidu sodného v 1 ml vody, přičemž se reakční směs černě zbarví. Směs se nechá 48 hodin reagovat při teplotě místnosti, pak se zehustí ve vakuu, odparek se zředí vodou, extrahuje se chloroformem a chloroformová vrstva se odloží. Vodná fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se chloroformem, spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 1,0 g směsi 6- a 7-chlor-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny, tající při 145 až 146 °C a mající odpovídající spektroskopické charakteristiky.

P ř í p r a v a 12

2-Methyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylová kyselina

K roztoku 5 g 2-hydroxymethyl-2-methyl-1,4-benzodioxanu se 300 ml acetonu se za míchání při teplotě 5 °C přikape 33,3 ml Jonesova činidla, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, načež se k ní přidá nejprve 10 ml isopropanolu a pak 200 ml vody. Výsledný roztok se extrahuje chloroformem, extrakty se odpaří ve vakuu, olejovitý zbytek se vyjme 200 ml chloroformu, roztok se extrahuje zředěným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného a vodná fáze se promyje chloroformem. Vodná fáze se pak okyslí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Spojené extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,7 g 2-methyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny. Vzorek produktu taje po překrystalování z toluenu při 133 až 134 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_{10}O_4$

vypočteno: C 61,9 %, H 5,2 %;

nalezeno: C 61,8 %, H 5,2 %.

P ř í p r a v a 13

Směs 6- a 7-N,N-dimethylsulfamoyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny

(A) K 138,5 ml kyseliny sírové se za míchání po částech přidá 180 g katecholu takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržela pod 25 °C. Po skončeném přidávání se polotuhá směs 60 minut zahřívá na 45 °C, načež se ochladí na teplotu místnosti a vylije se do 700 ml vody s ledem. Roztok se neutralizuje pevným uhlíčitánem barnatým, vyloučený síran barnatý se odfiltruje, filtrát se okyslí koncentrovanou kyselinou sírovou na pH 1 a znovu se zfiltruje. Odpařením tohoto druhého filtrátu se získá 182,40 g surové 3,4-dihydroxybenzensulfonové kyseliny, která se používá bez dalšího čištění.

(B) 182,40 g shora připraveného produktu se standardním způsobem acetyluje za použití 300 ml acetanhydridu v 800 ml pyridinu a vzniklý surový diacetoxyderivát o hmotnosti 302,49 g se přímo používá dále.

(C) K roztoku pyridinové soli 3,4-diacetoxybenzensulfonové kyseliny (302,49 g) v 1 000 ml chloroformu, ochlazenému na 0 °C, se za míchání po částech přidá 378 g chloridu fosforečného takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 15 °C. Po skončeném přidávání se směs přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje, chloroformový roztok se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se vylije do vody s ledem.

Vodná fáze se extrahuje chloroformem, spojené extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu na polotuhý zbytek, který se překrystaluje z tetrachlormethanu. K 26,74 g takto získaného produktu se při teplotě 20 °C přidá 265 ml 15% vodného roztoku dimethylaminu, reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se odpaří ve vakuu. Tmavě zbarvený zbytek se zředí 250 ml acetonu, roztok se oddekantuje, odpaří se ve vakuu a olejovitý zbytek se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti se stejným objemem roztoku hydroxidu sodného. Roztok se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a vzniklý produkt se krystaluje z vody. Získá se N,N-dimethyl-3,4-dihydroxybenzensulfonamid, tající při 142 °C.

(D) K suspenzi 3,0 g shora připraveného produktu a 1,43 ml epichlorhydrinu v 15 ml vody se za míchání přikape roztok 0,61 g hydroxidu sodného v 5 ml vody, reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá na 80 °C, pak se ochladí a extrahuje se methylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří.

Získá se 2,84 g směsi 6- a 7-N,N-dimethylsulfamoyl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanu ve formě hustého oleje s odpovídajícími spektroskopickými charakteristikami.

(E) K suspenzi 2,8 g shora připraveného alkoholu v roztoku hydroxidu draselného (0,59 g hydroxidu draselného ve 20 ml vody) a 10 ml acetonu, ochlazené na 5 °C, se za míchání ve 3 dávkách přidá 2,15 g manganistanu draselného tak, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 10 °C. Směs se nechá 3 hodiny stát při teplotě místnosti, pak se aceton odpaří, k odparku se přidá dalších 1,5 g manganistanu draselného, směs se přes noc míchá, načež se k ní přidá dalších 3,0 g manganistanu draselného a reakční směs se pod dusíkem přes noc míchá při teplotě 35 až 40 °C. Vyloučený kysličník manganičitý se odfiltruje, promyje se vodou, spojené filtráty se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahují se chloroformem.

Spojené extrakty se promyjí dvakrát vždy 40 ml 5N roztoku hydroxidu sodného, alkalická fáze se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se chloroformem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. 0,46 g surového produktu se spojí s 0,21 g analogického materiálu získaného opakovanou extrakcí původně vysráženého kysličníku manganického, čímž se získá 0,67 g směsi 6- a 7-N,N-dimethylsulfamoyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 156 až 162 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_{13}NO_6S$

vypočteno: C 46,0 %, H 4,6 %, N 4,9 %;
nalezeno: C 45,5 %, H 4,6 %, N 4,90 %.

Příprava 14

cis- a trans-ethyl-3-methyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylát

Shora uvedené sloučeniny se od sebe oddělují preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií a v souhlase s publikovanými údaji (viz například J. Med. Chem., 10, 880, 1967) se identifikují NMR-spektroskopií. Každý z izolovaných isomerů se hydrolyzuje na odpovídající kyselinu, která se bez další charakterizace převede na chlorid kyseliny.

Příprava 15

Směs 6- a 7-ethoxykarbonyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny

(A) K suspenzi 4,6 ml epichlorhydrinu a 8 g ethyl-3,4-dihydroxybenzoátu se za míchání při teplotě místnosti přikape roztok 1,94 g hydroxidu sodného v 16 ml vody, přičemž suspenze přejde na roztok. Reakční směs se 1,5 hodiny zahřívá na 80 °C, pak se ochladí, extrahuje se dichlormethanem, extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří ve vakuu. Jako zbytek se získá 10,87 g směsi 6- a 7-ethoxykarbonyl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanu ve formě hustého oleje s odpovídajícími spektroskopickými charakteristikami.

(B) 5,0 g shora připraveného alkoholu se postupem popsaným v přípravě 9 oxiduje 12,3 mililitru Jonesova činidla v 70 ml acetonu. Získá se 1,78 g směsi 6- a 7-ethoxykarbonyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny (v poměru 2:1) podle vysokotlaké kapalinové chromatografie s odpovídajícími spektroskopickými charakteristikami.

Příprava 16

Směs 6- a 7-karbamoyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny

(A) Suspenze 5,6 g uhličitanu draselného a 2,7 g 4-kyankatecholu v 50 ml acetonu se za míchání 1/4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se k ní přikape 4,9 g methyl-2,3-dibrompropionátu. Výsledná směs se 48 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se odpaří ve vakuu, odparek se zředí vodou a extrahuje se chloroformem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu, čímž se získá 1,0 g směsi methyl-6- a -7-kyan-1,4-benzodioxan-2-karboxylátu. Vzorek produktu taje po překrystalování z isopropanolu při 95 až 96 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_9NO_4$

vypočteno: C 60,25 %, H 4,2 %;
nalezeno: C 60,2 %, H 4,2 %.

Podle vysokotlaké kapalinové chromatografie je tento surový produkt tvořen směsí dvou shora uvedených komponent v poměru 5:2.

(B) K suspenzi 0,5 g shora připraveného kyanesteru ve 4 ml ethanolu se za míchání při teplotě 15 °C přikape 0,7 ml 6N roztoku hydroxidu sodného a 1 ml 30% peroxidu vodíku. Výsledná směs se 2 hodiny zahřívá na 40 až 50 °C, pak se ochladí a okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený produkt se odfiltruje a po překrystalování ze směsi methanolu, ethanolu a vody poskytne směs 6- a 7-karbamoyl-1,4-benzodioxan-2-karboxylové kyseliny o teplotě tání 258 až 260 °C.

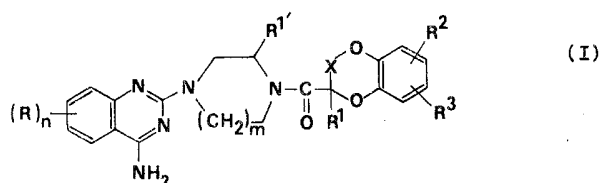
Analýza: pro $C_{10}H_9NO_5$

vypočteno: C 53,8 %, H 4,1 %, N 6,3 %;

nalezeno: C 53,2 %, H 4,1 %, N 6,4 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby piperazinylochinasolinových derivátů obecného vzorce I,



ve kterém

(R)_n představuje 6,7-dialkoxyseskupení, v němž každá alkokyskupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, nebo 6,7,8-trialkoxyseskupení, v němž každá alkokyskupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,

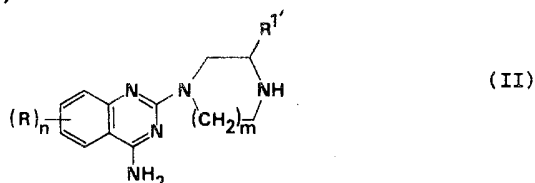
m má hodnotu 1 nebo 2,

X znamená zbytek $-CHR^{11}-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

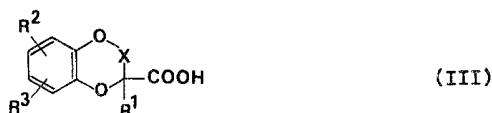
každý ze symbolů R¹, R¹ a R¹¹, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkokovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

každý ze symbolů R² a R³, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo zbytek vzorce $-SO_2NR^4R^5$, kde každý ze symbolů R⁴ a R⁵, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se chinazolin obecného vzorce II,



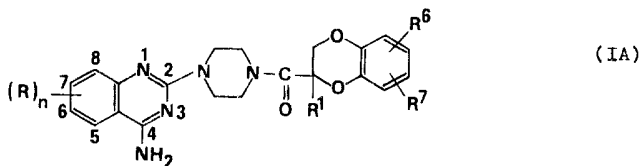
ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce III,



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo s jejím funkčním ekvivalentem jako acylačním činidlem, a získaný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s netoxickou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako funkční ekvivalent kyseliny obecného vzorce III použije její chlorid, bromid nebo sukcinimidoester.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce IA,

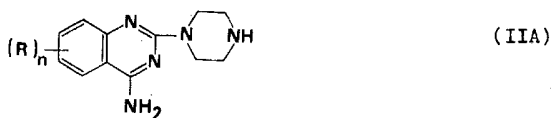


ve kterém

(R)_n znamená 6,7-dialkoxysestupy, v němž každá alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku nebo 6,7,8-trialkoxysestupy, v němž každá alkoxykupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku,

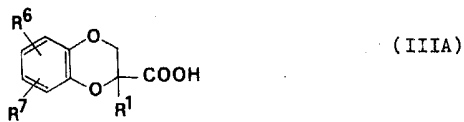
R¹ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a každý ze symbolů R⁶ a R⁷, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, alkanoylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce -SOR⁴R⁵, kde každý ze symbolů R⁴ a R⁵, které mohou být stejné nebo rozdílné, představuje vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se chinazolin obecného vzorce IIA,



ve kterém

(R)_n má v tomto bodě uvedený význam, nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce IIIA,



ve kterém

R¹, R⁶ a R⁷ mají v tomto bodě uvedený význam, nebo s jejím funkčním ekvivalentem jako acylačním činidlem, a získaný produkt obecného vzorce IA se popřípadě převede reakcí s netoxickou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako funkční ekvivalent kyseliny obecného vzorce IIIA použije její chlorid, bromid nebo sukcinimidoester.