

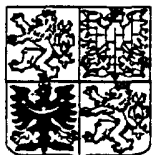
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 429

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **255-92**

(22) Přihlášeno: 29. 01. 92

(30) Právo přednosti:
30. 01. 91 US 91/648492

(40) Zveřejněno: 12. 08. 92

(47) Uděleno: 31. 07. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11. 09. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

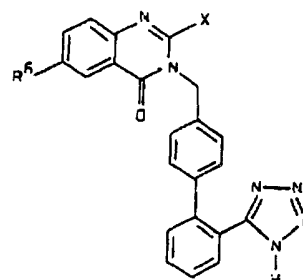
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 403/10
A 61 K 31/505
// (C 07 D 403/10,
C 07 D 239:91, C 07 D 257:04)

(73) Majitel patentu:
American Cyanamid Company, Wayne, NJ,
US;

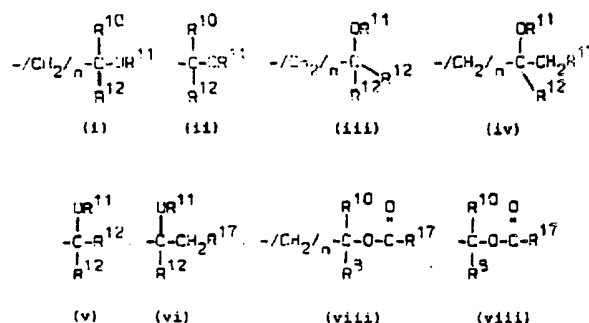
(72) Původce vynálezu:
Aranapakam Venkatesan M., Elmhurst, NY,
US;
Jeremy Levin I., Spring Valley, NY, US;

(54) Název vynálezu:
2,3,6-Substituovaná chinazolinonová
sloučenina, způsob a meziprodukty pro
její přípravu a farmaceutický prostředek
na její bázi

(57) Anotace:
Předmětem řešení je 2,3,6-substituovaná china-
zolinonová sloučenina obecného vzorce I, kde X
je přímý nebo větvený alkyl, n je 1 až 3, R⁶ je
skupina vzorce i,ii,iii,iv,v,vi,vii nebo viii, kde R⁹
je H, alkyl s přímým řetězcem, fenyl, mono-
substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán
ze skupiny zahrnující alkyl, -CF₃, nitro, O-alkyl
nebo -NH₂, a dále pyridin, thiofen nebo furan,
R¹⁰ je H, alkyl s přímým řetězcem, fenyl, mono-
substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán
ze skupiny zahrnující alkyl, -CF₃, nitro, O-alkyl
nebo -NH₂, a dále pyridin, thiofen nebo furan,
avšak s podmínkou, že R⁹ a R¹⁰ nemohou sou-
časně znamenat H, R¹¹ je H, alkyl, R¹² je alkyl
s přímým řetězcem, fenyl monosubstituovaný
fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny za-
hrnující alkyl, -CF₃, nitro, O-alkyl nebo -NH₂, a
dále pyridin, thiofen nebo furan, R¹⁷ je alkyl a
její farmaceuticky přijatelné soli, způsobu a me-
ziproduktů pro přípravu této sloučeniny a
farmaceutického prostředku na její bázi. Slou-
čeniny obecného vzorce I vykazují zvýšenou
účinnost antagonistů angiotensinu II.



(I)



CZ 281 429 B6

2,3,6-Substituovaná chinazolinonová sloučenina, způsob a meziprodukty pro její přípravu a farmaceutický prostředek na její bázi

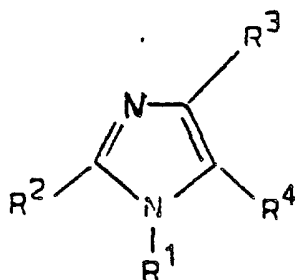
Oblast techniky

Vynález se týká určitých nových 2,3,6-substituovaných chinazolinonových sloučenin, u nichž se projevila in vivo zvýšená účinnost antagonist angiotensinu II (AII), a jsou tedy vhodné pro snižování hypertenze vyvolané angiotensinem a pro léčení srdečního infarktu. Dále se vynález týká způsobu jejich přípravy, meziproduktů pro jejich přípravu a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

Dosavadní stav techniky

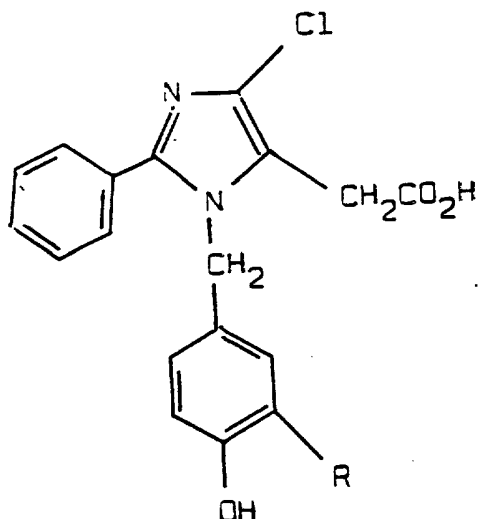
Enzym renin působí na α_2 -globulin krevní plasmy angiotensinogen za vzniku angiotensinu I, který je potom pomocí enzymu, přeměňujícího angiotensin, přeměňován na AII. Látka AII je účinným vasopresorovým prostředkem, který je považován za původce, vyvolávajícího vysoký krevní tlak u savců. Sloučeniny, které inhibují působení hormonu angiotensinu II /AII/, jsou tedy vhodné ke snižování hypertenze, vyvolané angiotensinem.

Furukawa et al. v US 4 340 598, vydaném 20.7.1982, popisují deriváty imidazolu, které jsou hypotensivní a blokují receptory angiotensinu II, vzorce



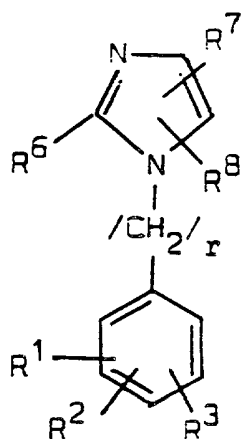
kde R^1 je nižší alkyl nebo fenyl- C_{1-2} alkyl, popřípadě substituovaný halogenem nebo nitroskupinou, R^2 je nižší alkyl, cykloalkyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný, jeden ze substituentů R^3 a R^4 je skupina $-CH_2/nCOR^5$, kde R^5 je aminoskupina, nižší alkoxy nebo hydroxyl a n je 0, 1, 2 a druhý z nich je vodík nebo halogen, s podmínkou, že R^1 je nižší alkyl nebo fenethyl, je-li R^3 vodík, $n = 1$ a R^5 je nižší alkoxy nebo hydroxyl, a jejich soli.

Furukawa et al. v EP-A-103 647 popisují deriváty kyseliny 4-chlor-2-fenylimidazol-5-octové, vhodné pro léčení edemů a hypertenze a mající blokující účinnost vůči receptorům angiotensinu II, vzorce



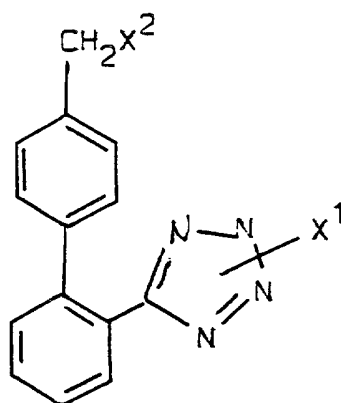
kde R představuje nižší alkyl, a jejich soli.

D.J. Carini et al. ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 87109919.8, podané 7.9.1987, a č. 89100144.8, podané 1.5.1989, popisují imidazoly, blokující receptory angiotensinu II, vzorce



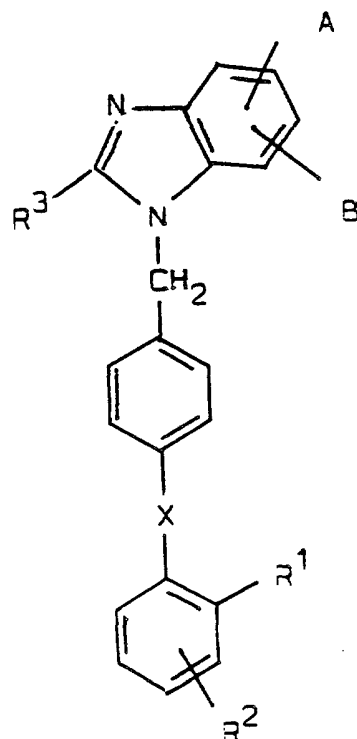
přičemž definice substituentů lze nalézt v přihláškách.

P. Aldrich et al. v US 4 874 867, vydaném 17.10. 1989, popisují tetrazolové meziproducty vzorce

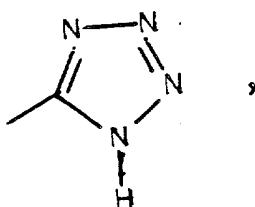


kde X^2 a X^1 jsou definovány ve spise. Je uvedeno, že tyto meziprodukty jsou vhodné pro výrobu sloučenin, použitelných jako inhibitory hormonu angiotensinu II /AII/.

D.J. Carini et al. v US 4 880 804, vydaném 14.11.1989, popisují substituované benzimidazoly, vhodné jako inhibitory hormonu angiotensinu II /AII/, vzorce



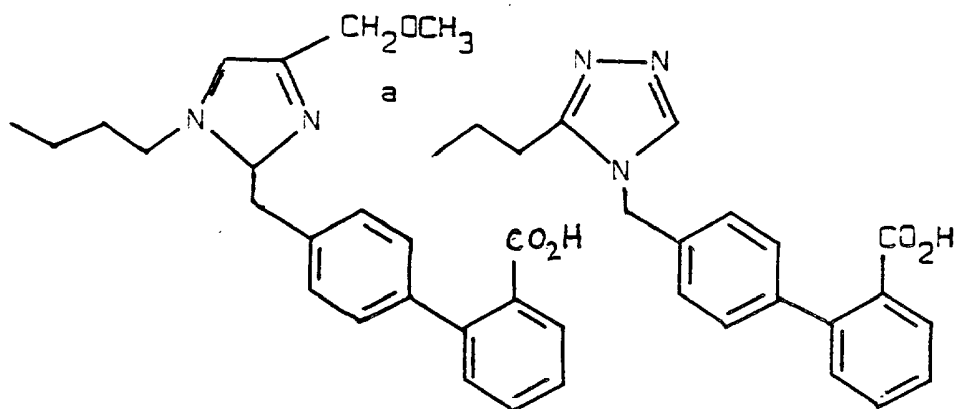
kde R^1 je $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ nebo skupina vzorce



R^2 je vodík, halogen, NO_2 , methoxy nebo alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, R^3 je alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atomy, alkenyl nebo alkinyl s 3 až 6 uhlíkovými atomy, kde obě skupiny mohou být popřípadě substituovány halogenovým atomem, $-\text{OR}^4$ nebo až dvěma skupinami $-\text{CO}_2\text{R}^4$, s podmínkou, že je-li R^3 methyl, musí být substituován skupinou $-\text{OR}^4$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^4$, R^4 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, A je vodík, alkyl s 1 až 10 uhlíkovými atomy, $\text{C}_r\text{F}_{2r+1}$, kde $r = 1$ až 6, C_6F_5 , halogen, alkoxy s 1 až 6 uhlíkovými atomy, skupina vzorce

$/CH_2/nOR^4$, $/CH_2/nOCR^4$, $/CH_2/nCR^5$, COR^5 nebo $/CH_2/nNHC(=O)OR^{10}$, B je vodík, alkyl s 1 až 10 uhlíkovými atomy, C_rF_{2r+1} , kde $r = 1$ až 6, C_6F_5 , halogen nebo alkoxy s 1 až 6 uhlíkovými atomy, X je jednoduchá vazba uhlík-uhlík, $-CO-$, $-O-$, $-NHCO-$ nebo $-OCH_2-$.

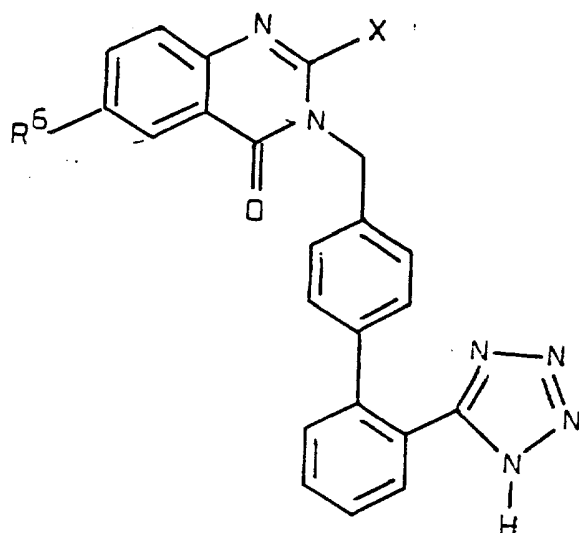
D.J. Carini et al. ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 89100142.2, podané 1.5.1989, popisují pyrroly, pyrazoly a triazoly, blokující receptory angiotensinu II, jako jsou sloučeniny vzorce



V dosavadním stavu techniky se nevyskytuje zmínka nebo návrh ohledně toho, že by dosud známí antagonisti AII měli chinazolinonovou strukturu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny se zlepšenými angiotensin II-antagonizujícími vlastnostmi in vivo, použitelné jako antihypertensiva, vzorce I



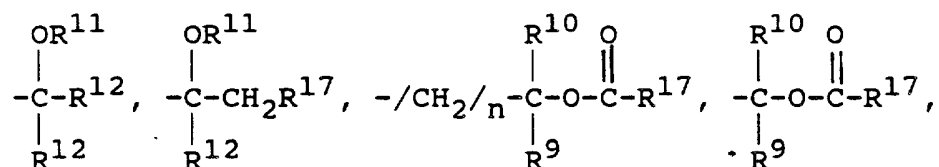
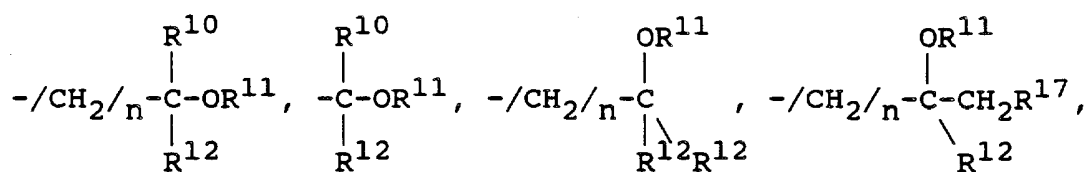
(I)

kde

X je přímý nebo větvený alkyl s 3 až 5 uhlíkovými atomy,

n je 1 až 3,

R⁶ je skupina vzorce



kde

R⁹ je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, -CF₃, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo -NH₂, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

R¹⁰ je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, -CF₃, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo -NH₂, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

avšak s podmínkou, že R⁹ a R¹⁰ nemohou současně znamenat vodík,

R¹¹ je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R¹² je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, -CF₃, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo -NH₂, a dále pyridin thiofen nebo furan,

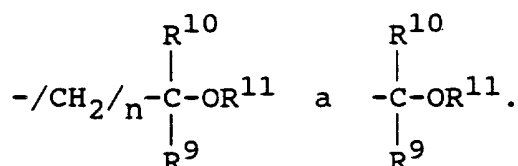
R¹⁷ je přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy

a její farmaceuticky přijatelné soli.

Kromě sloučenin obecného vzorce I jsou předmětem vynálezu také meziprodukty pro jejich přípravu, způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a farmaceutické prostředky pro léčení angiotensinem vyvolané hypertenze nebo srdečního infarktu u savců.

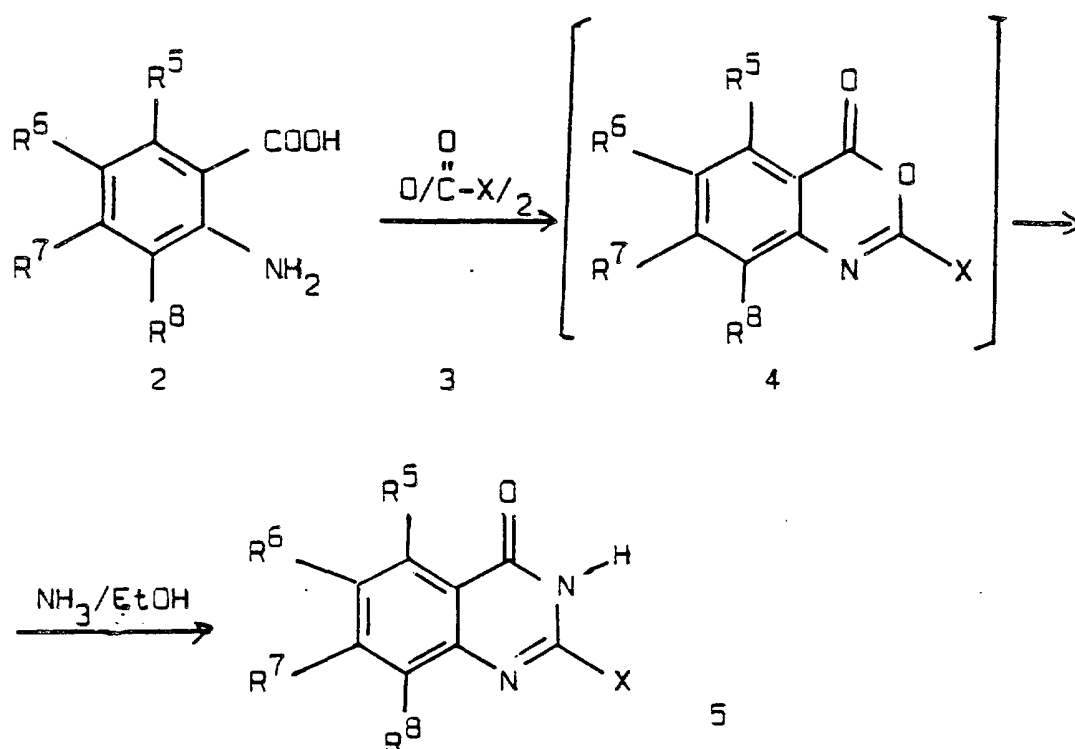
Nové sloučeniny podle vynálezu se připravují podle dále uvedených reakčních schémat. V těchto schématech představuje R^5 , R^7 a R^8 vždy atom vodíku a ostatní symboly mají shora uvedený význam, pokud není uvedeno jinak.

Metodou A se chinazolinonové meziprodukty vzorce 5 připravují z odpovídajících substituovaných anthranilových kyselin 2, kde substituenty R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam, avšak R^6 nesmí být

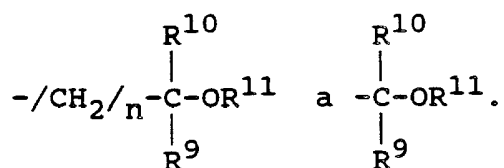


Odpovídající anthranilová kyselina 2 se zahřívá k refluxu v anhydridu alkylkyseliny 3, kde X je alkyl s 3 až 5 uhlíkovými atomy, za vzniku 4H-3,1-benzoxazin-4-onů 4, které se izolují zahuštěním reakční směsi a použijí bez dalšího čištění. Refluxují-li se 4H-3,1-benzoxazin-4-ony 4 v ethylalkoholu, obsahujícím amoniak nebo roztok hydroxidu amonného, získají se chinazolinonové meziprodukty 5. K přípravě sloučenin, pro něž bylo z této metody vyloučeno R^6 , viz schéma I až X.

Metoda A

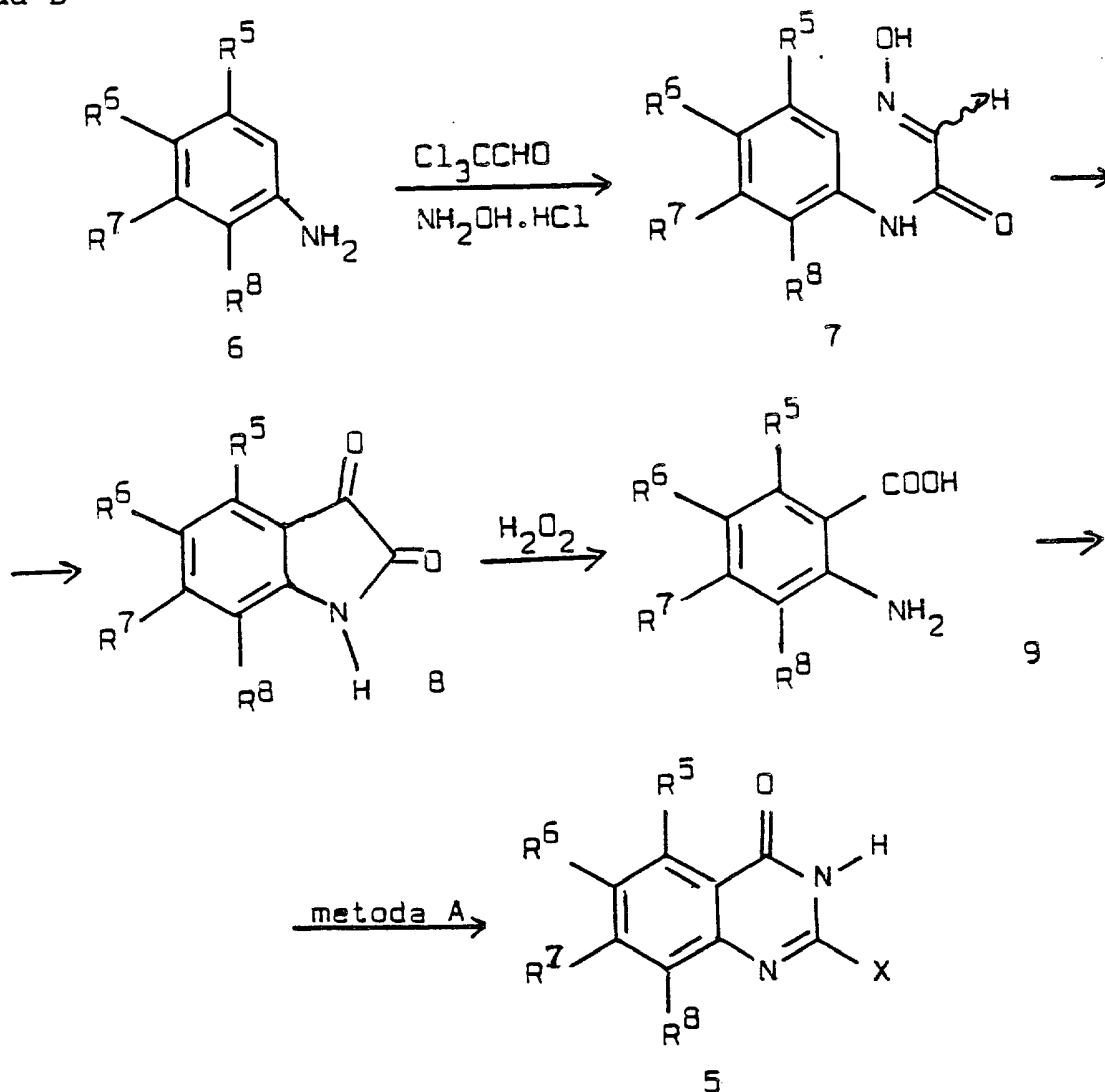


Postupuje-li se metodou B, použije se metoda B. Bakera et al., J. Org. Chem. 17, 157 /1952/ ke konverzi příslušně substituovaného anilinu 6 na chinazolinon 5, kde substituenty R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam, avšak nesmějí znamenat



Substituovaný anilin 6 se nechá reagovat s chloralem a hydroxylaminhydrochloridem za vzniku oximu 7, který se v přítomnosti kyseliny sírové cyklizuje na isatin 8. Isatin 8 se potom s použitím 30% vodného peroxidu vodíku a vodného hydroxidu sodného hydrolyzuje na anthranilovou kyselinu 9. Další reakcí se stejně jako při metodě A získá chinazolinonový meziprodukt 5. Pro přípravu sloučenin, pro něž bylo z této metody vyloučeno R^6 , viz schéma I až X.

Metoda B



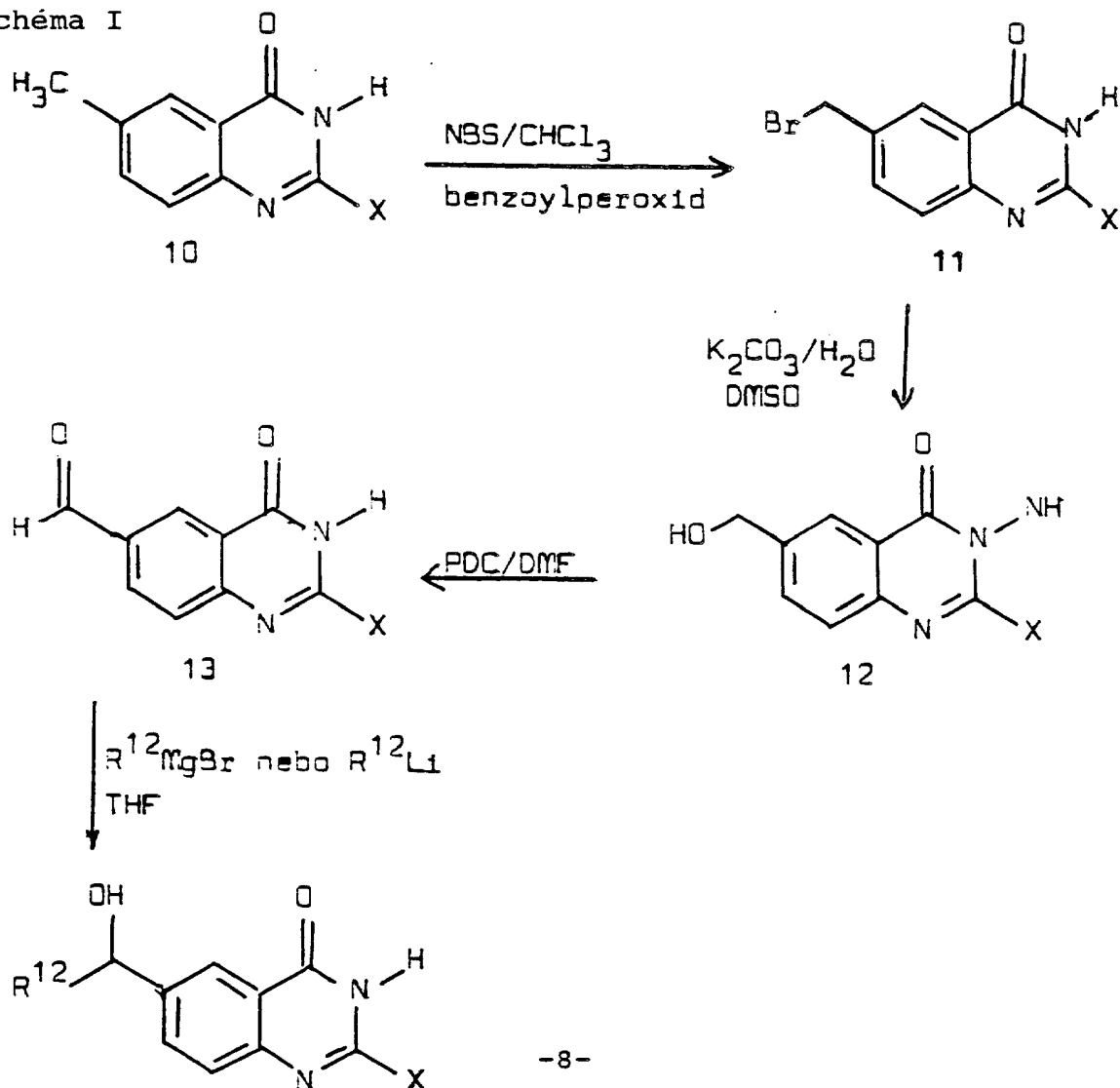
Syntéza 3,4-dihydro-4-oxochinazolinů 5 je souhrnně popsána v "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines. Part I: Quinazolines", W. L. F. Armarego, Interscience Publishers, 1967, str. 74 až 94. Další údaje jsou uvedeny v "Heterocyclic Compounds", sv. 6, str. 334, R.C. Elderfield /ed./, Wiley and Sons, 1957.

Chinazolinonové meziprodukty 5 se potom podle dále uvedených schémat modifikují na 2,3,6-substituované chinazolinony, antagonistující angiotensin II, podle vynálezu.

Ve schématu I se 6-methylchinazolinon 10, připravený metodou A, bromuje N-bromsukcinimidem na brommethylsloučeninu 11. Hydrolýzou bromidu vodným uhličitánem draselným v dimethylsulfoxidu vznikne primární alkohol 12.

Alkohol 12 se oxidaže pyridiniumdichromátem v N,N-dimethylformamidu na aldehyd 13. Aldehyd 13 se nechá reagovat s různými Grignardovými činidly $R^{12}MgBr$ nebo lithnými činidly $R^{12}Li$, kde R^{12} je vybráno ze skupiny zahrnující přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, substituovaný fenyl, pyridiyl, thiofen a furan, v tetrahydrofuranu za vzniku požadovaného sekundárního alkoholu 14.

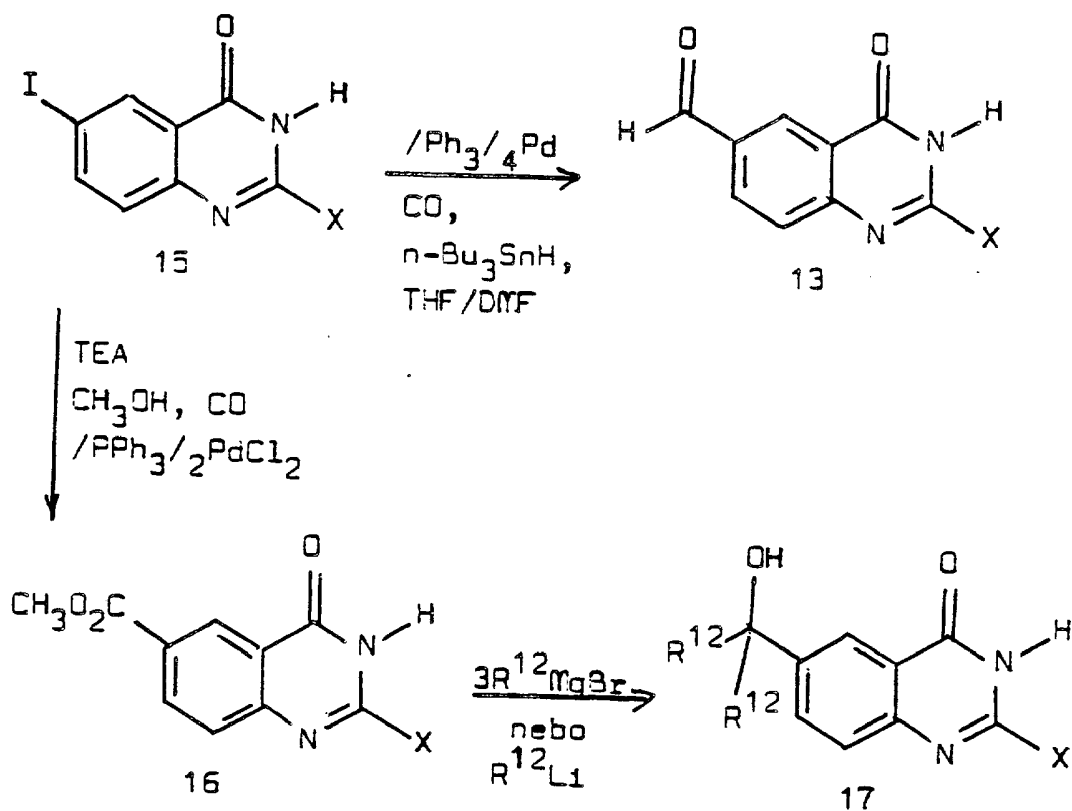
Schéma I



Při alternativní cestě, vedoucí k 13, znázorněné na schématu II, 2-alkylsubstituovaný 6-jód-4/1H/-chinazolinon 15, připravený metodou A, reaguje paladiem katalyzovanou karbonylací na aldehyd 13.

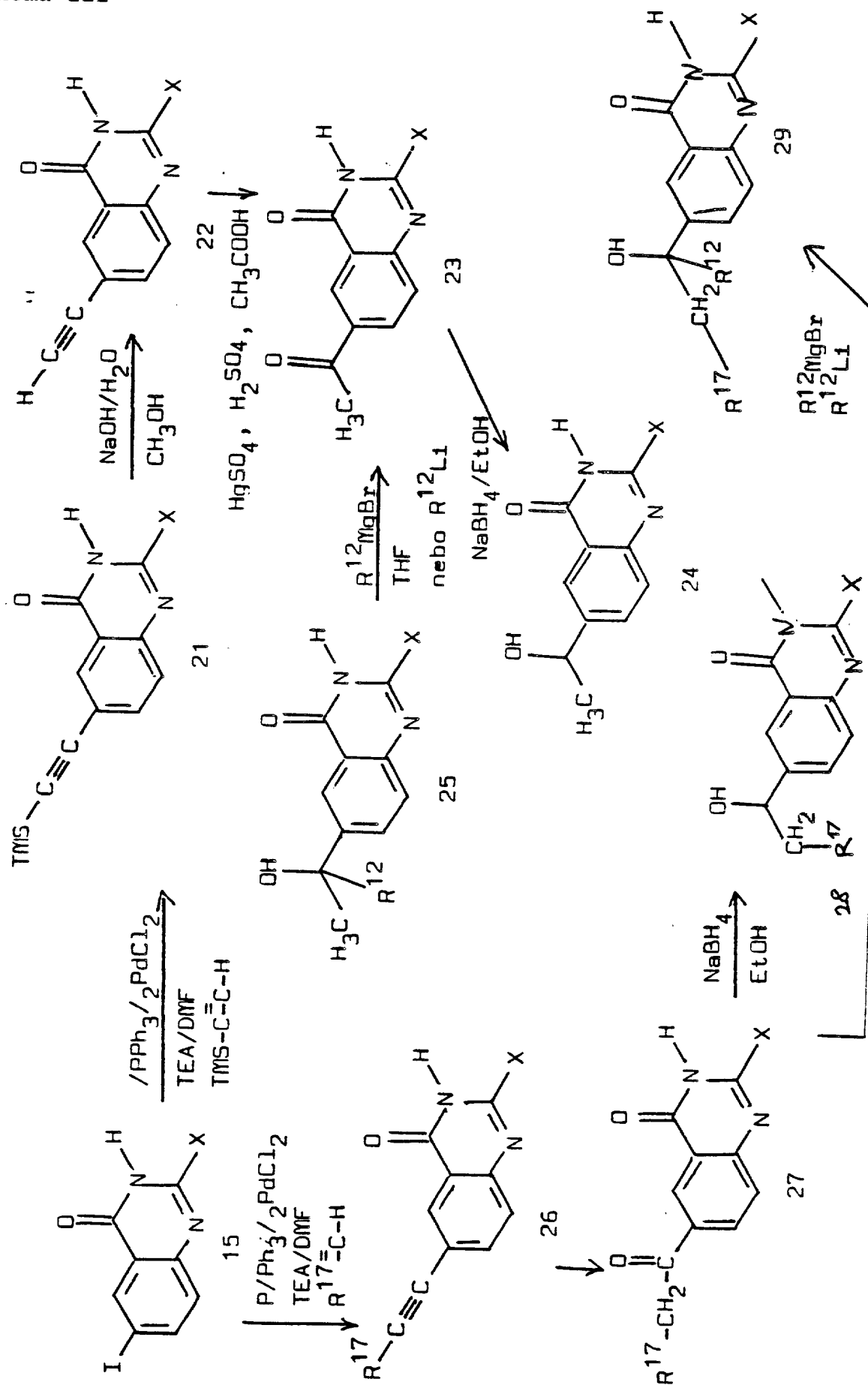
Ester 16 vzniká paladiem /II/ katalyzovanou reakcí 2-alkylsubstituovaného 6-jód-4/1H/-chinazolinonu 15 s oxidem uhelnatým a methanolem. Další derivatizací 16 přebytkem Grignardova činidla $R^{12}MgX$ nebo $R^{12}Li$ vznikne alkohol 17, kde R^{12} má shora uvedený význam.

Schéma II



Syntetická cesta k chinazolinonům, substituovaným terciárním alkoholem, je znázorněna na schématu III.

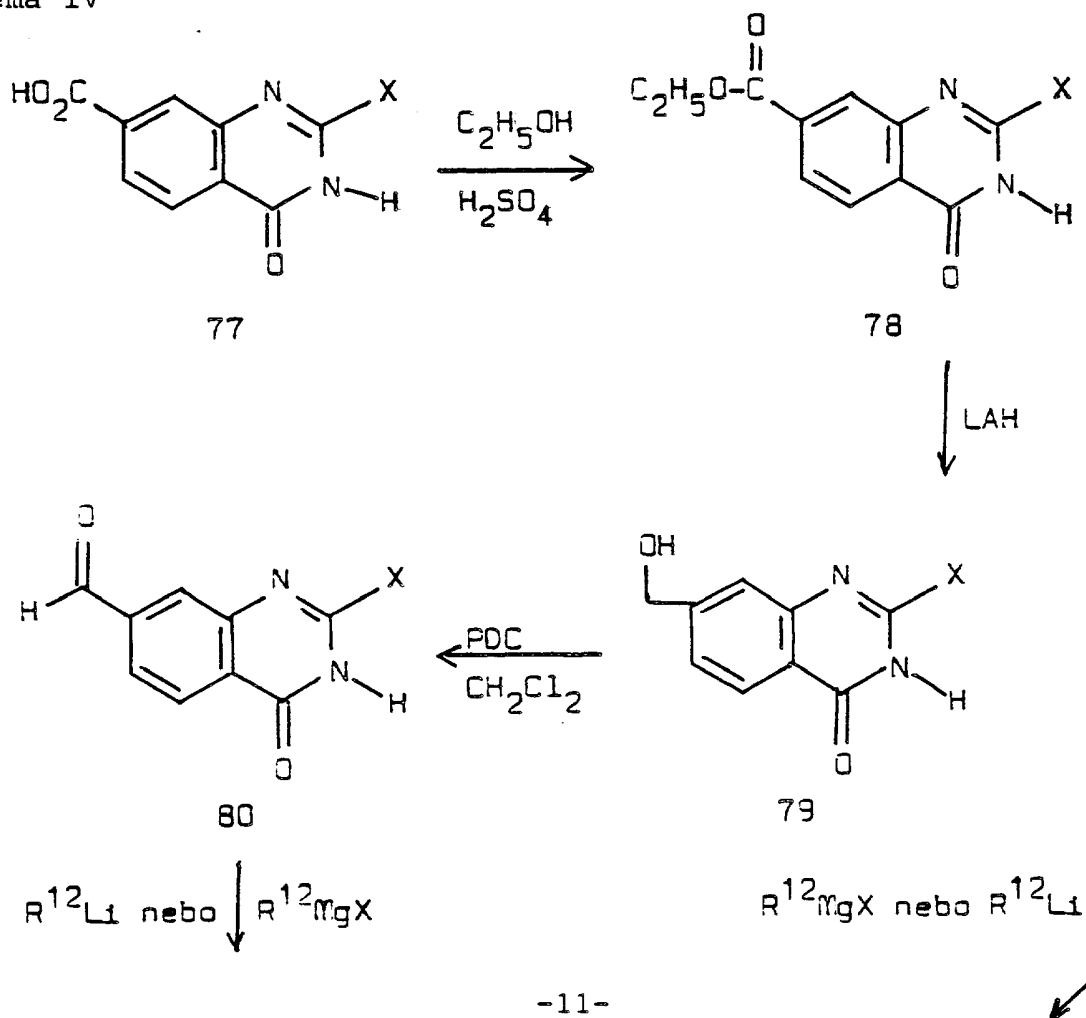
Schéma III

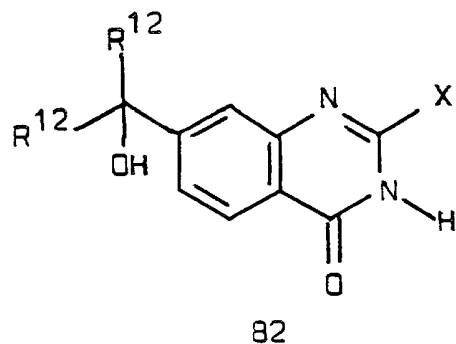
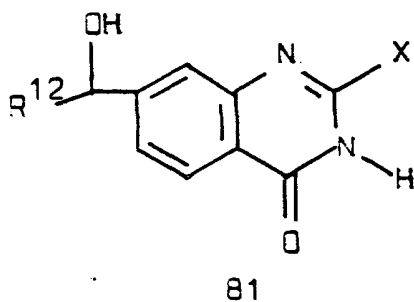


Jak je na schématu III patrné, paladiem /II/ katalyzovanou reakcí /trimethylsilyl/ acetylenu s 2-alkylsubstituovaným 6-jód-4/1H/-chinazolinonem 15 vzniká acetylenovaný chinazolinon 21. Desilylací acetylenu hydroxidem sodným ve směsi voda-methanol vznikne terminální acetylen 22. Katalytická hydratace se směsí síranu měďnatého a kyseliny sírové v kyselině octové vede k methylketonu 23. Redukcí ketonu 23 tetrahydroboritanem sodným v ethanolu vznikne sekundární alkohol 24. Alternativně reaguje methylketon 23 s Grignardovým činidlem $R^{12}MgBr$ nebo s $R^{12}Li$, kde R^{12} má shora uvedený význam, na terciární alkoholy 25. Paladiem /II/ katalyzovaná reakce substituovaných acetylenů, kde R^{17} je přímý nebo větvený nižší alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, s 2-alkylsubstituovaným 6-jód-4/1H/-chinazolinonem 15 vede k acetylenickému chinazolinonu 26. Hydratací 26 katalytickou směsí síranu měďnatý-kyselina sírová vzniká keton 27. Redukcí ketonu 27 tetrahydroboritanem sodným v ethanolu vzniká sekundární alkohol 28. Reakcí ketonu 27 s Grignardovým činidlem $R^{12}MgBr$ nebo $R^{12}Li$, kde R^{12} má shora uvedený význam, se získá alkohol 29.

Jak je uvedeno na schématu IV, karboxylová kyselina 77, připravená metodou A, se převádí reakcí s ethylalkoholem, obsahujícím katalytické množství kyseliny sírové, na ethylester 78. Redukcí 78 lithiualuminiumpohyridem v tetrahydrofuranu vznikne alkohol 79. Alkohol se oxiduje pyridiniumdichomátem na aldehyd 80.

Schéma IV

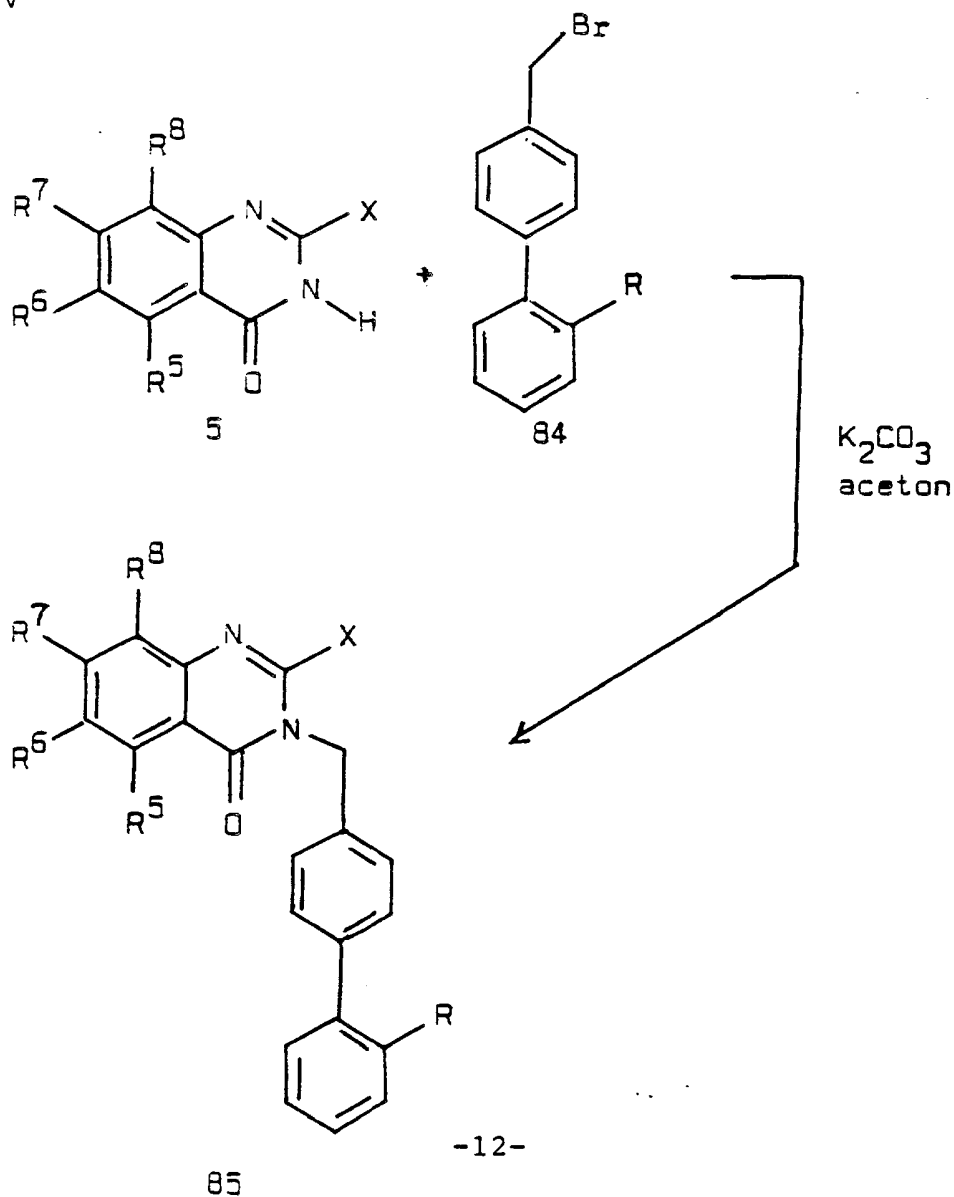




Reakcí aldehydu 80 s Grignardovým činidlem $R^{12}MgBr$ nebo s $R^{12}Li$, kde R^{12} má shora uvedený význam, vzniká alkohol 81. Stejně ethylester 78 reaguje s Grignardovým činidlem $R^{12}MgBr$ nebo s $R^{12}Li$ na alkohol 82.

Reakce chinazolinonového meziproductu 5 s bifenyltetrizolem 84, kde R má shora uvedený význam, který se připravuje metodou P. E. Aldriche et al., US 4 874 867, vydaný 17.10.1989, je znázorněna na schématu V.

Schéma V



Chinazolinon 5'a bifenyl 84 se při 20 až 60 °C rozpustí na 2 až 24 h v acetonu nebo jiném vhodném rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidinon, methanol, ethanol, terc. butanol, tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethylsulfoxid, v přítomnosti přebytku uhličitanu draselného nebo jiné vhodné báze, jako je uhličitan sodný, uhličitan cesný, hydrid sodný, hydrid draselný, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid sodný nebo terc. butoxid draselný. Získané alkylované chinazolinony 85 je možno čistit chromatografií nebo použít jako takové při další transformaci a/nebo odstranění chránicích skupin.

V případech, kdy R v alkylovaných chinazolinonech 85 představuje trityltetrazol, provádí se odstranění tritylové chránicí skupiny, jak je znázorněno na schématu VI tak, že se vodně acetonový roztok alkylovaného chinazolinonu 86 refluxuje s katalytickým množstvím kyseliny chlorovodíkové nebo jiné vhodné kyseliny, jako je kyselina sírová, trifluoroctová nebo chlorovodík, po dobu 2 až 24 h. Získané tetrazoly 87 se izolují velmi rychlou chromatografií nebo triturací s etherem a filtrací.

Schéma VI

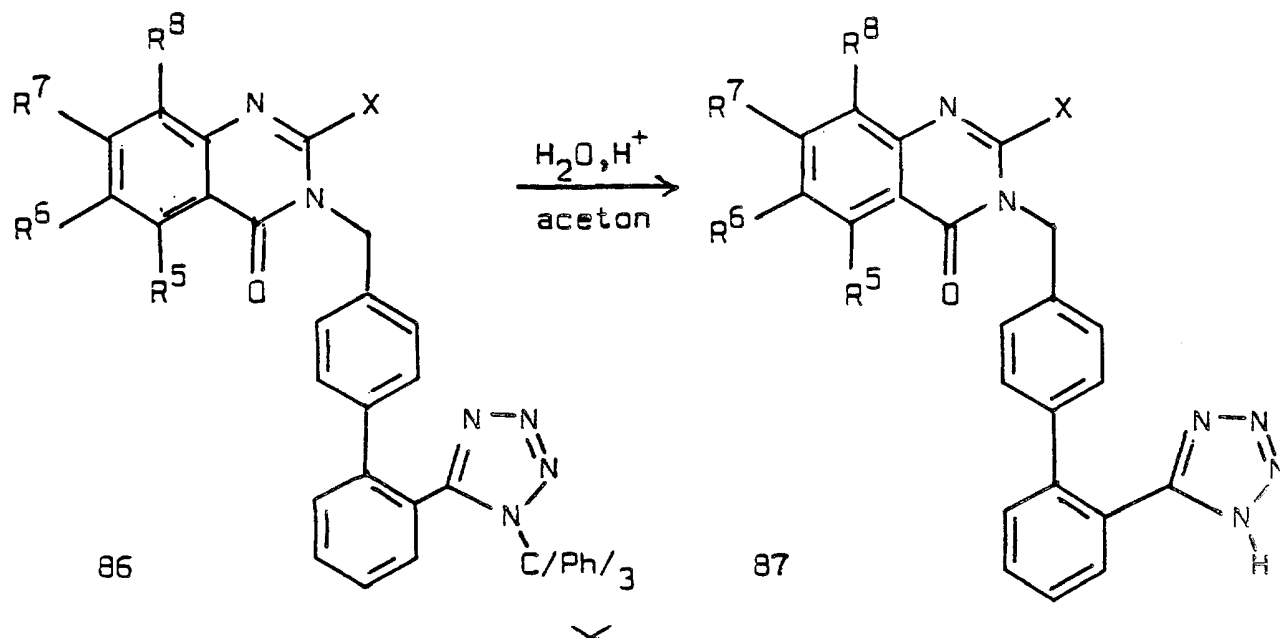
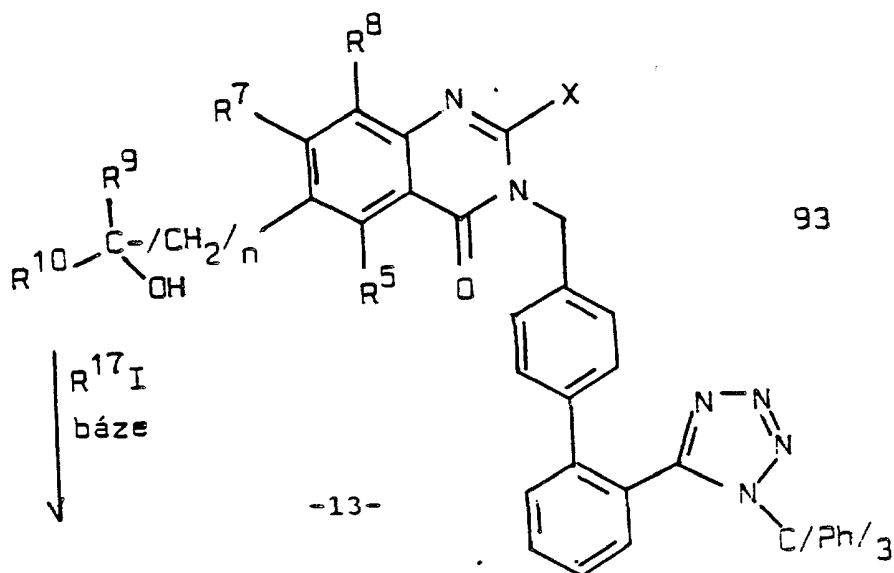
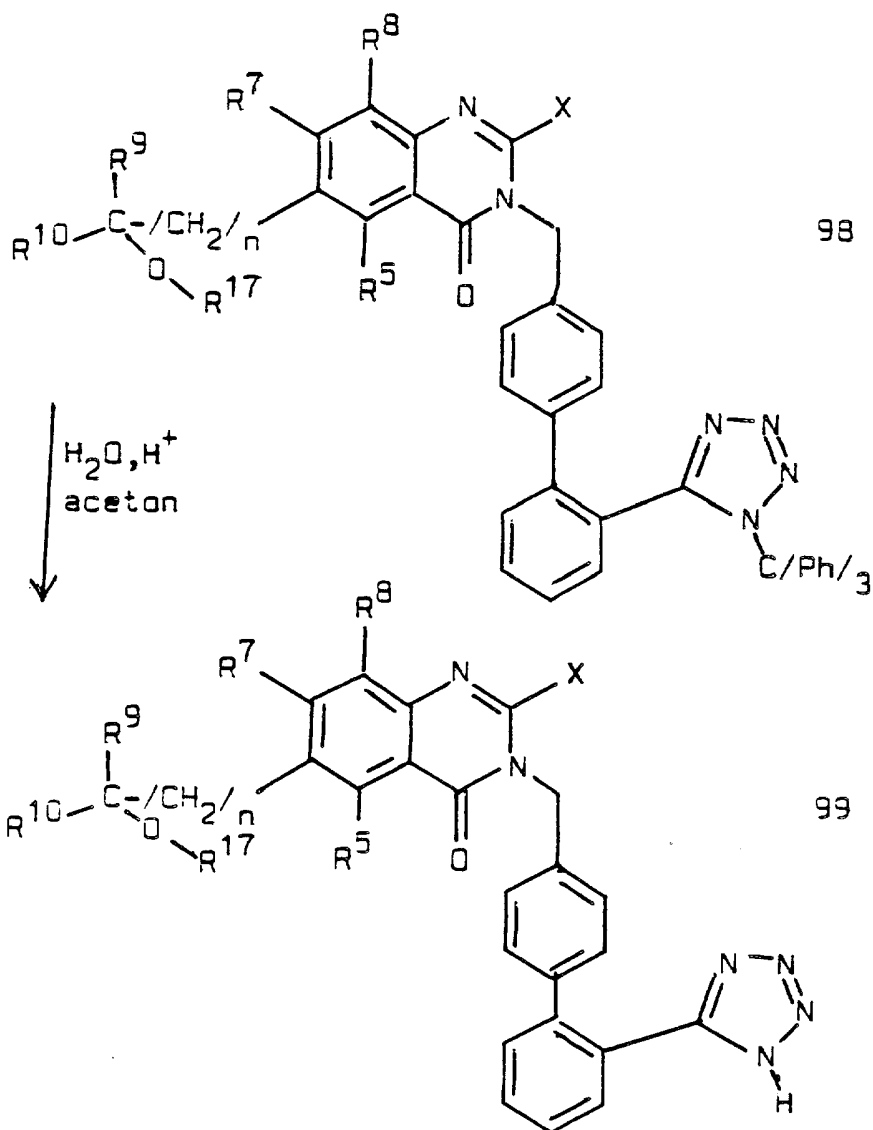


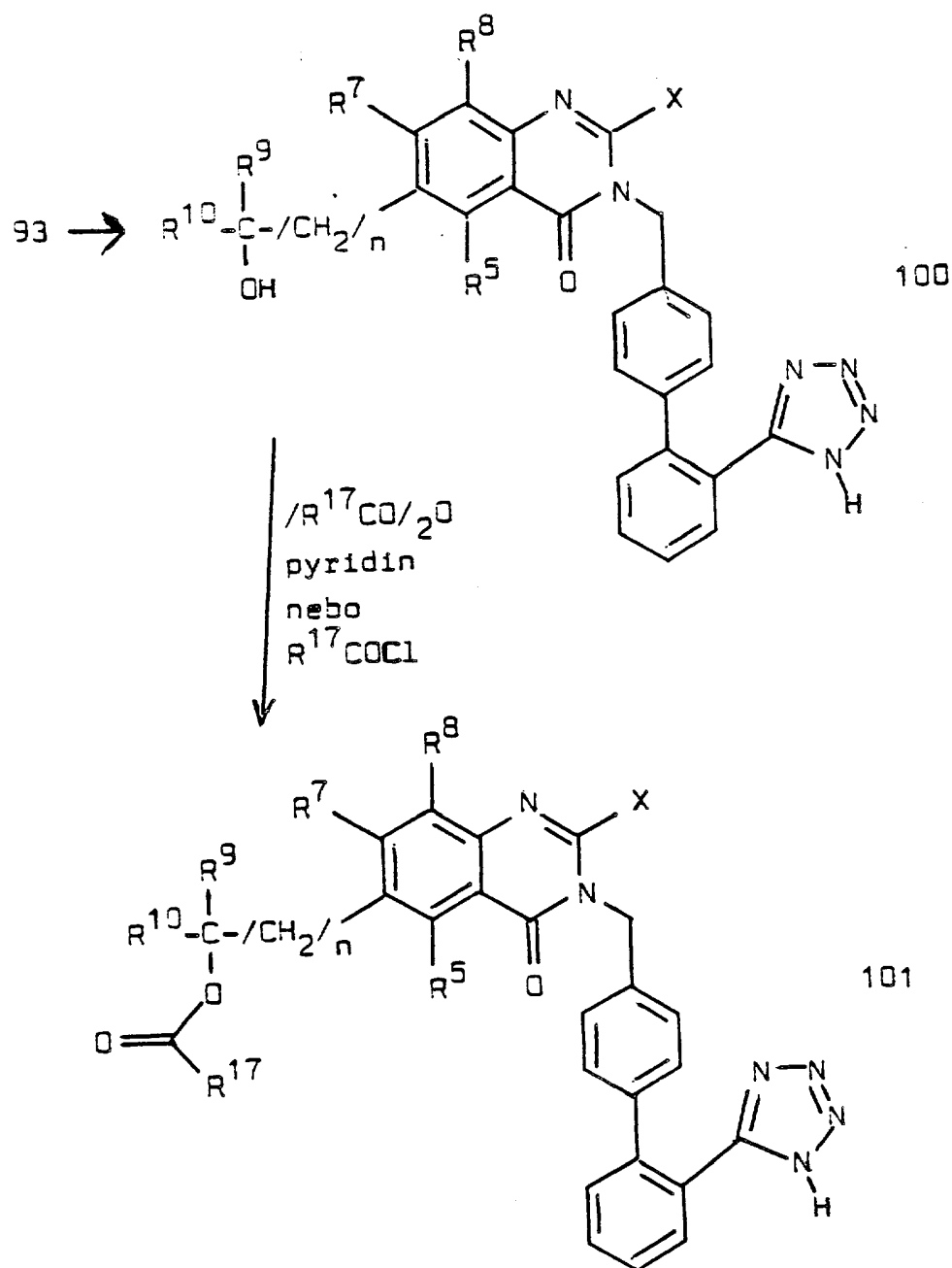
Schéma VII





Jak je znázorněno na schématu VII, reaguje alkohol 93 s alkylačním činidlem R^{17}I , kde R^{17} je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a n je 0 až 3, v přítomnosti báze, jako je hydrid sodný, na ethery 98. Z etherů 98 se zředěnou kyselinou v acetonu odstraní chránicí skupina za vzniku tetrazolů 99.

Schéma VIII

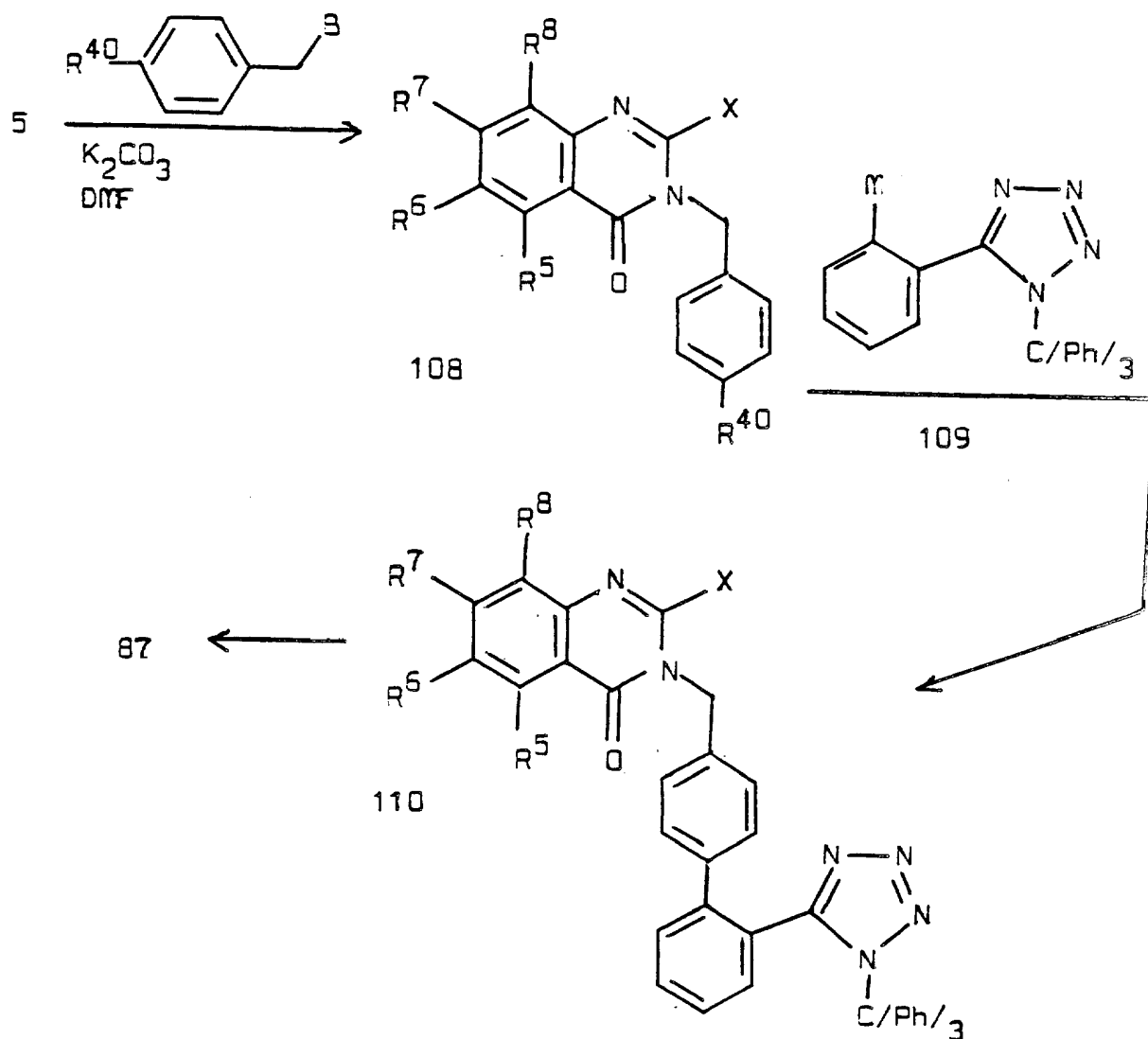


Alkohol 100, jak je znázorněno na schématu VIII, se připravuje z 93 hydrolýzou zředěnou kyselinou, při níž se odstraňuje tritylová chránicí skupina, potom se nechá reagovat s anhydridem požadované kyseliny $/\text{R}^{17}\text{CO}/_2\text{O}$, kde R^{17} je přímý nebo větvený nižší alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nebo s acylchloridem R^{17}COCl , přičemž n je 0 až 3, v přítomnosti báze, jako je pyridin, za vzniku esteru 101.

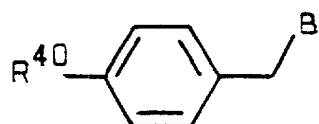
Alkohol 93 se připravuje metodami podle schémat I, II a III.

Alternativní syntetická metoda přípravy 87 z 5 je znázorněna na schématu IX.

Schéma IX



Chinazolinon 5 se alkyluje v rozpouštědle, jako je aceton, v přítomnosti uhličitanu draselného sloučeninou

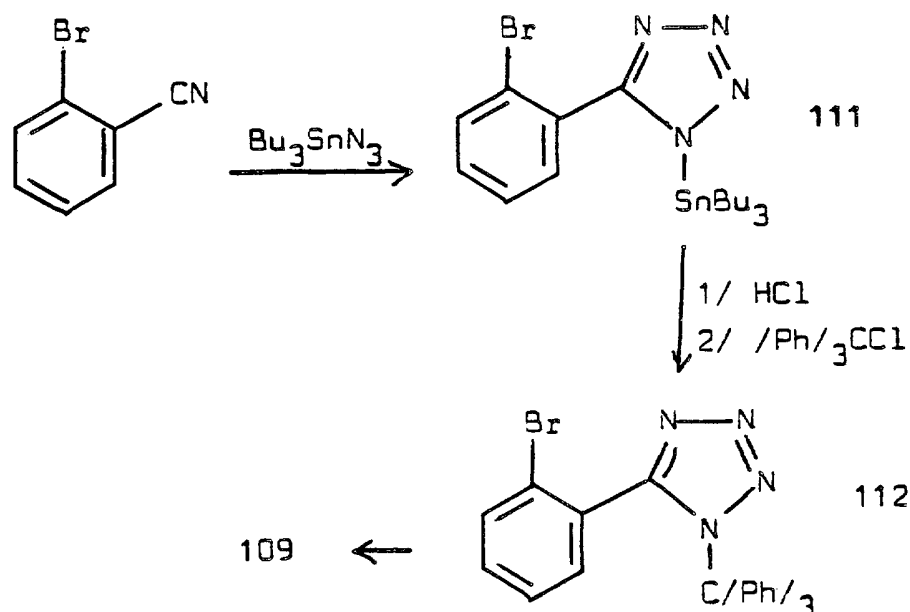


kde R⁴⁰ je vybráno ze skupiny zahrnující I, Br a -OSO₂CF₃ a B je vybráno z vhodných snadno odštěpitelných skupin, jako je I, Br, Cl, -OMs, -OTs nebo -OSO₂CF₃, za vzniku 108. Reakcí 108 se 109, kde M může být -MgBr, -Sn/nížší alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenyly, Li nebo -Zn komplex, katalyzovanou paládiem nebo niklem, vzniká 110 a odstraněním chránicí skupiny se získá 87.

Schéma X ilustruje metodu přípravy 109. Reakcí o-brombenzonitrilu s tri-n-butylcinazidem vzniká 111. Další

reakcí 111 s chlorovodíkem a tritylchloridem se získá 112. Reakcí 112 s kovem M, jako je hořčík, nebo s n-BuLi nebo s-BuLi a potom s ZnCl_2 nebo $/\text{Me}/_3\text{SnCl}$ se získá 109.

Schéma X



Je třeba si uvědomit, že chemické manipulace s R^5 , R^6 , R^7 a R^8 , znázorněné na schématech I až X, je možno provádět před alkylací, znázorněnou na schématu V. Kromě toho chemické manipulace s R^5 , R^6 , R^7 a R^8 , znázorněné na schématech VII až VIII, je možno provádět před alkylací, znázorněnou na schématu V. Reakce se provádějí v rozpouštědle, odpovídajících použitým látkám a vhodném pro uskutečňovanou transformaci. Odborníkovi v oboru organické syntézy je zřejmé, že různé funkční skupiny, přítomné v molekule, musejí být konzistentní s navrhovanými chemickými transformacemi. To často vyžaduje posouzení pořadí syntetických kroků, chránicích skupin, jsou-li vyžadovány a podmínek jejich odstranění. Substituenty na výchozích látkách mohou být s některými reakčními podmínkami nekompatibilní. Výběr substituentů, které jsou kompatibilní s reakčními podmínkami, je odborníkovi zřejmý.

Farmaceuticky vhodné soli zahrnují jak kovové /anorganické/, tak organické soli, jejichž přehled je uveden například v Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, str 1418 /1985/. Odborníkovi je známo, že forma příslušné soli se volí na základě fyzikální a chemické stability, sypkosti, hygroskopicity a rozpustnosti. Z těchto důvodů jsou vhodnými solemi podle vynálezu soli draselné, sodné, vápenaté, hořečnaté a amonné.

Některé sloučeniny v uvedených schématech mají centra symetrie. Tyto sloučeniny proto mohou existovat v alespoň dvou a často ve čtyřech stereoisomerních formách. Vynález zahrnuje všechny stereoisomery těchto sloučenin, ať prosté ostatních

stereoisomerů nebo ve směsi s nimi v jakémkoli poměru a proto zahrnuje například racemickou směs enantiomerů stejně jako diastereoisomerní směs isomerů. Absolutní konfiguraci kterékoli sloučeniny je možno stanovit konvenční rentgenovou krystalografií.

Vynález byl ilustrován na použití tritylové chránicí skupiny na tetrazolu, avšak odborníkovi je zřejmé, že je možno použít jiných chránicích skupin na dusíku. Ekvivalentní chránicí skupiny zahrnují benzyl, p-nitrobenzyl, propionitril nebo jakoukoli další chránicí skupinu, vhodnou pro tetrazolový dusík. Dále je odborníkovi zřejmé, že odstranění různých chránicích skupin na dusíku, jiných než trityl, může vyžadovat jiné metody než zředěnou kyselinu.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 zobrazuje data, ukazující antagonismus vasopresorové odpovědi angiotensinu II u spontánně hypertensivních krys. Na vodorovné ose je doba od podání v min a na svislé ose vasopresorová odpověď v % inhibice angiotensinu II. Trojúhelník představuje příklad 49, čtverec příklad 61 a kruh příklad 62.

Obr. 2 až 7 zobrazují odpověď středního průměrného krevního tlaku a isthmostenických hypertensivních krys, vynesenu jako změna tlaku v mm Hg oproti času v min.

Na obr. 2 kruh představuje orálně vehikulum vodu u 25 isthmostenických krys, čtverec příklad 118 při 1 mg/kg orálně u 12 isthmostenických krys, trojúhelník příklad 116 při 1 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys, trojúhelník příklad 116 při 1 mg/kg orálně u 12 isthmostenických krys a kosočtverec příklad 117 při 1 mg/kg orálně u 15 isthmostenických krys.

Na obr. 3 kruh představuje orálně vehikulum vodu u 25 isthmostenických krys, čtverec příklad 118 při 3 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys, trojúhelník příklad 116 při 3 mg/kg orálně u 9 isthmostenických krys a kosočtverec příklad 117 při 3 mg/kg orálně u 10 isthmostenických krys.

Na obr. 4 kruh představuje příklad 61 při 3 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys. Všechny sloučeniny jsou rozpuštěny v 0,6 ml DMSO, 0,2 ml 0,1N NaOH, 0,3 ml PEG 400 + 8,9 ml DH2O orálně. Čtverec představuje příklad 59 při 3 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys a kosočtverec příklad 64 při 3 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys.

Na obr. 5 kruh představuje příklad 53 při 10 mg/kg i.v. u 2 isthmostenických krys, čtverec příklad 53 při 20 mg/kg i.v. u 3 isthmostenických krys, trojúhelník příklad 61 při 3 mg/kg i.v. u 1 isthmostenické krysy a kosočtverec příklad 61 při 6 mg/kg i.v. u 1 isthmostenické krysy.

Na obr. 6 kruh představuje příklad 53 při 10 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys, čtverec příklad 53 při 50 mg/kg orálně u 2 isthmostenických krys, trojúhelník příklad 49 při 5 mg/kg orálně u 3 isthmostenických krys a kosočtverec příklad 51 při 5 mg/kg orálně u 11 isthmostenických krys.

Na obr. 7 kruh představuje vehikulum 0,15 ml 0,1N NaOH, 0,5 ml DMSO, 1,0 ml PEG 400, 8,35 ml DH2O u 3 isthmostenických krys, čtverec představuje příklad 49 při 5 mg/kg orálně u 3 isthmostenických krys a kosočtverec příklad 51 při 5 mg/kg orálně u 8 isthmostenických krys.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-butyl-6-/methyl/-4/1H/-chinazolinon

Metoda A:

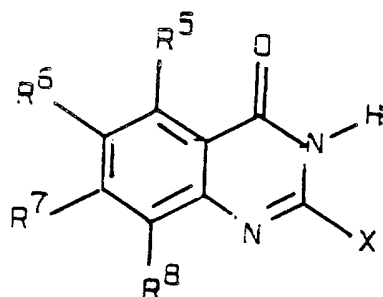
K 20,0 g kyseliny 2-amino-5-methylbenzoové se přidá 60 ml anhydridu kyseliny valerové. Směs se zahřívá 18 h k refluxu a potom se zahustí za sníženého tlaku. Získaný hnědý pevný zbytek se rozpustí ve směsi 200 ml 30% roztoku hydroxidu amonného a 300 ml ethylakoholu. Tato směs se zahřívá 5 h k refluxu a potom se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Po vychladnutí se sraženina odfiltruje. Koláč se promyje ethanolem a vodou a vysuší ve vakuu, čímž se získá 8,92 g chinazolonu ve formě bílé pevné látky.

Metoda B:

Použije se postup, popsany B. Bakerem et. al., J. Org. Chem. 17, 157 /1952/ a Sandmeyerem, Helv. Chim. Acta 2, 234 /1919/.

Příklady 2 až 34 v tabulce I se provádějí s použitím příslušně substituovaných anthranilových kyselin syntetickou metodou A nebo B.

Tabulka I



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	synt.metoda	t.t. °C
2	H	Br	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	A	111
3	H	H	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	A	129
4	H	Cl	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	A	194
5	H	I	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	A	257-258
6	H	I	H	I	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	A	267-268

Tabulka I - pokračování

př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	synt.metoda	t.t. °C
7	H	CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	A	231-232
8	H	Cl	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	A	255-256
9	H	H	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	A	185-187
10	H	CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	A	*
11	H	OCH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	B	181-182
12	H	Cl	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	A	194

* CI hm. spektrum MH⁺ 217

Příklad 13

2-butyl-7-karboethoxy-4/1H/-chinazolinon

Směs 5,0 g 2-butyl-7-karboxy-4/1H/-chinazolinonu ve 100 ml absolutního ethanolu, obsahující 2 ml kyseliny sírové, se refluxuje po dobu 48 h. Rozpouštědlo se vakuově odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu a chloroform. Organická vrstva se promyje vodným nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, suší nad bezvodým síranem sodným, přefiltruje a odpaří na zbytek, který krystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu a poskytuje 4,5 g požadovaného produktu o teplotě tání 145 °C.

Příklad 14

2-butyl-6-/brommethyl/-4/1H/-chinazolinon

K suspenzi 3,50 g 6-methylchinazolonu ve 100 ml chloroformu se přidá 3,39 g N-bromsukcinimidu a 0,25 g benzoylperoxidu. Reakční směs se zahřívá 18 h k refluxu a potom za horka přefiltruje. Získá se sraženina 2,21 g nedělitelné směsi požadovaného bromidu a výchozího 6-methylchinazolinonu, která se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

Příklad 15

2-butyl-6-/hydroxymethyl/-4/1H/-chinazolinon

K suspenzi 2,0 g znečištěného 2-butyl-6-/brommethyl/-4/1H/-chinazolinonu v 35 ml dimethylsulfoxidu a 20 ml vody se přidá 1,0 g uhličitanu draselného. Reakční směs se zahřívá 6 h k refluxu, přičemž dojde k úplnému rozpuštění. Při pomalém chlazení na teplotu místnosti se tvoří bílá sraženina, která se odfiltruje. Filtrační koláč se přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí chloroform-methanol 9:1 za vzniku 0,67 g požadovaného produktu jako bílé pevné látky.

CI hmotnostní spektrum 233 /M+H/.

Příklad 16

2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxaldehyd

K roztoku 0,3 g 2-butyl-6-/hydroxymethyl/-4/1H/-chinazolinonu v 3,5 ml suchého N,N-dimethylformamidu se přidá 1,7 g pyridiniumdichromátu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 h a potom se vlije do 125 ml vody. Získaná sraženina se odfiltruje a filtrát se extrahuje směsí chloroform-methanol 9:1. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí a spojí shora uvedenou sraženinou. Spojené pevné látky se přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexan 1:1 za vzniku 0,27 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 231 /M+H/.

Příklad 17

2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-4/1H/-chinazolin

K roztoku 0,60 g 2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxaldehydu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazenému na 0 °C, se přikape 2,61 ml 3,0M roztoku methylmagnesiumbromidu v diethyletheru. Reakční směs se míchá 30 min při 0 °C a potom se zchladí 10 ml vodného chloridu amonného. Po zředění 10 ml vody se reakční směs extrahuje směsí chloroform-methanol 9:1. Spojené extrakty se suší síranem hořečnatým, přefiltrují a zahustí za vzniku 0,64 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 247 /MH⁺/.

Příklad 18

2-butyl-6-/1-hydroxypropyl/4-/1H/-chinazolinon

K roztoku 0,25 g 2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxaldehydu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazenému na 0 °C, se přidá 1,63 ml 2,0M ethylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 30 min při 0 °C a zchladí se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 20 ml vody. Reakční směs se extrahuje směsí chloroform-methanol 9:1, suší nad síranem hořečnatým, přefiltruje a vakuově odpaří na 0,26 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 261 /MH⁺/.

Příklad 19

2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxaldehyd

K roztoku 1,0 g 2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-jodchinazolinu a 0,355 g tetrakis/trifenylfosfin/paladia v 15 ml tetrahydrofuranu a 5 ml N,N-dimethylformamidu, zahřívánému na 55 °C v atmosféře oxidu uhelnatého, se během 6 h přidá injekční pumpou roztok 1,40 g tri-n-butylcínhydridu v 2,5 ml toluenu. Po skončení přidavku se reakční směs nechá vychladnout na teplotu místnosti, zředí solným roztokem a extrahuje chloroformem. Spojené organické podíly se vakuově zahustí a získaný zbytek se trituruje s ethe-

rem. Sraženina se odfiltruje a přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexan 1:1 za vzniku 0,35 g požadovaného produktu o teplotě tání 242 až 244 °C.

Příklad 20

2-butyl-6-[/trimethylsilyl/ethinyl]-4/1H/-chinazolinon

K roztoku 1,0 g 2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-jodchinazolinonu, 0,043 g chloridu bis/trifenylfosfin/paladia/II/ a 5,8 mg jodidu měďného v 5,0 ml N,N-dimethylformamidu a 5,0 ml triethylaminu se přidá 0,36 g /trimethylsilyl/acetyleny. Získaná reakční směs se zahřívá 1 h na 45 °C a potom 5 h na 65 °C. Po ochlazení se reakční směs vakuově zahustí a zbytek se přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexan 1:3 za vzniku 0,75 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. CI hmotnostní spektrum 299 /M⁺/.

Příklad 21

2-butyl-6-[/trimethylsilyl/ethinyl]-7-fluor-4/1H/-chinazolinon

Sloučenina se připraví s použitím experimentálních podmínek podle příkladu 20 z 7-fluor-6-brom-2-butyl-4/1H/-chinazolinonu. Teplota tání 192 °C.

Příklad 22

2-butyl-6-ethinyl-4/1H/-chinazolinon

K roztoku 0,70 g 2-butyl-6-[/trimethylsilyl/ethinyl]-4/1H/-chinazolinonu ve 20 ml methanolu a 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 10,0 ml 1,0N roztoku hydroxidu sodného. Reakce se míchá 2 h při teplotě místnosti a potom se zředí 5% roztokem kyseliny chlorovodíkové do pH 2. Získaná hnědá sraženina se shromáždí filtrací a vakuově suší za vzniku 0,50 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 277 /MH⁺/.

Příklad 23

6-acetyl-2-butyl-4/1H/-chinazolinon

K roztoku 1,20 g 2-butyl-6-ethinyl-4/1H/-chinazolinonu v 90 ml kyseliny octové se přidá 0,45 g síranu rtuťnatého, 0,9 ml vody a 0,3 ml kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá 5 h k refluxu, ochladí na teplotu místnosti a zchladí 150 ml vody. Získaná směs se vakuově zahustí, zředí 150 ml vody a extrahuje směsí chloroform-methanol 6:1. Spojené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexan 1:1 a získá se 0,67 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. CI hmotnostní spektrum 245 /MH⁺/.

Příklad 24

2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-4/1H/-chinazolinon

K roztoku 4,00 g 6-acetyl-2-butyl-4/1H/-chinazolinonu ve 250 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazenému na 0 °C, se přikape 16,4 ml 3,0M methyilmagnesiumbromidu v diethyletheru. Reakční směs se míchá 0,5 h při 0 °C a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti, potom se zchladí 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Směs se zředí 50 ml vody a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí solným roztokem, suší nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí chloroform-methanol 100:0,25 a získá se 2,75 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. CI hmotnostní spektrum 261 /MH⁺/.

Příklad 25

2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-4/1H/-chinazolinon

K suspenzi 0,102 g 6-acetyl-2-butyl-4/1H/chinazolinonu v 10,0 ml ethanolu se přidá 0,015 g tetrahydroboritanu sodného. Reakční směs se míchá 1,5 h při teplotě místnosti a potom zředí 50 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje směsí chloroformmethanol 5:1 a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí za vzniku 0,103 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 247 /MH⁺/.

Příklad 26

2-butyl-6-ethyl-4/1H/-chinazolinon

K suspenzi 0,278 g 2-butyl-6-ethinyl-4/1H/-chinazolinonu v 8 ml pyridinu se přidá 0,080 g 5% paladia na síranu barnatém. Reakční směs se míchá 48 g ve vodíkové atmosféře, přefiltruje, vakuově zahustí a zbytek se přečistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexan za vzniku 0,179 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 231 /MH⁺/.

Příklad 27

Methyl-2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxylát

K roztoku 1,00 g 2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-jodchinazolinu a 6,0 ml triethylaminu ve 25 ml methanolu a 5 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 0,275 g chloridu bis/trifenylfosfin/-paladia /II/. Reakční směs se zahřívá 16 h k refluxu v atmosféře oxidu uhelnatého, potom se nechá vychladnout a vakuově se zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexan 1:1 za vzniku 0,389 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. CI hmotnostní spektrum 261 /MH⁺/.

Příklad 28

2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-4/1H/-chinazolinon

K roztoku 0,075 g methyl-2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxylátu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazenému na 0 °C, se přikape 0,51 ml roztoku 3,0M methylmagnesiumbromidu v diethyletheru. Reakční směs se míchá 0,5 h při 0 °C a potom 1 h při teplotě místnosti a potom se zchladí 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Získaná reakční směs se zředí 10 ml vody a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí chloroform-methanol 100:0,25 a získá se 0,055 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky, teplota tání 190 až 192 °C.

Příklad 29

2-butyl-6-/1-methylethenyl/-4/1H/-chinazolinon

K suspenzi 3,66 g methyltrifenylfosfoniumbromidu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazené na -78 °C, se přikape 5,9 ml 1,73M roztoku n-butyllithia v hexanech. Po skončení přidavku se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a 15 min se míchá do rozpuštění veškerého fosfoniumbromidu. Reakční směs se potom ochladí znovu na -78 °C a přidá se suspenze 6-acetyl-2-butyl-4/-1H/-chinazolinonu v 15 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 24 h, potom se ochladí nasyceným roztokem chloridu amonného. Potom se směs zředí 10 ml vody, vodná vrstva se extrahuje chloroformem a spojené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí ethylacetát-hexany 1:2 a získá se 0,23 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. CI hmotnostní spektrum 243 /MH⁺/.

Příklad 30

2-butyl-6-/hydroxyfenylmethyl/-4/1H/-chinazolinon

K míchanému roztoku 2,00 g 2-butyl-1,4-dihydro-4-oxo-6-chinazolinkarboxaldehydu ve 100 ml tetrahydrofuranu, chlazenému na 0 °C, se přidá 13,0 ml 2,0M fenyllithia a míchá se ještě 1 h. Odstraní se chlazení a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, potom se ponechá dalších 30 min při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se suší, odpaří se zbytek, který se čistí chromatografií na silikagelu elucí směsí methanol-chloroform 0,25:100 a získá se 0,932 g požadovaného produktu. CI hmotnostní spektrum 309 /MH⁺/.

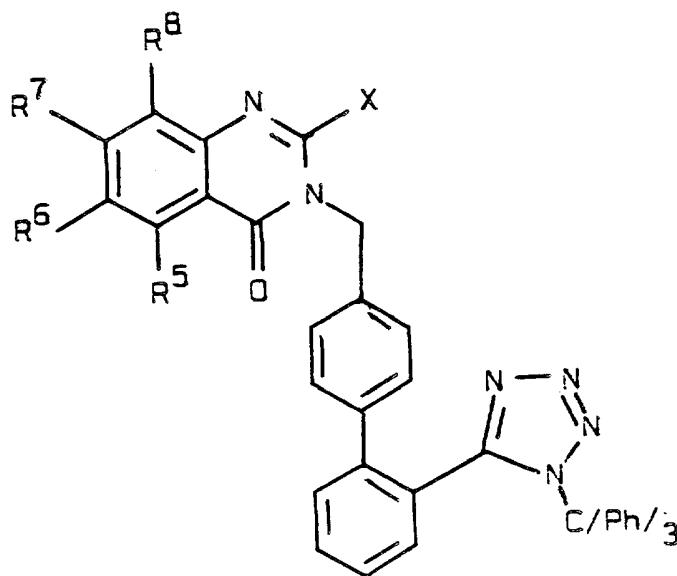
Příklad 31

2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-3-[[2'-[-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4-/3H/-chinazolinon

Suspenze 2,50 g 2-butyl-6-/1-hydroxymethyl/-4/1H/-chinazolinonu, 6,79 g 5-[4'-/brommethyl/[1,1'-bifenyl]-2-yl]-1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazolu a 4,20 g bezvodého uhličitanu draselného v 225 ml suchého acetonu se zahřívá 16 h k refluxu. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti, přefiltruje a filtrát se vakuově odpaří. Zbytek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát-hexany 1:2 a získá se 4,25 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky, FAB M+H 723.

Sloučeniny, uvedené v příkladech 32 až 48 v tabulce II se připraví za v podstatě stejných podmínek alkylace jako v příkladu 31 z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů.

Tabulka II



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	rutinní hmot.spekt.FAB	
32	H	-CH/OH/CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	723	/M+H/
33	H	CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	693	/M+H/
34	H	-CH ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	707	/M+H/
35	H	-CH ₂ OH	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	709	/M+H/
36	H	H	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	665	/M+H/
37	H	-CH/OH/CH ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	737	/M+H/
38	H	-C/CH ₃ / ₂ OH	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	737	/M+H/
39	H	CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	693	/M+H/
40	H	H	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	665	/M+H/
41	H	-CO ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	737	/M+H/

Tabulka II - pokračování

př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	rutinní hmot.spekt.FAB
		O				
		"				
42	H	-C-CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	721 /M+H/
43	H	-CH/OCH ₃ /CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	737 /M+H/
44	H	-CH/OCH ₃ /C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	799 /M+H/
45	H	-CH/OH/C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	807 /M+Na/
46	H	-CH/OCH ₃ /C ₂ H ₅	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	751 /M+H/
47	H	-C/CH ₃ / ₂ OCH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃	751 /M+H/
48	H	Cl	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃	609 /M+H/

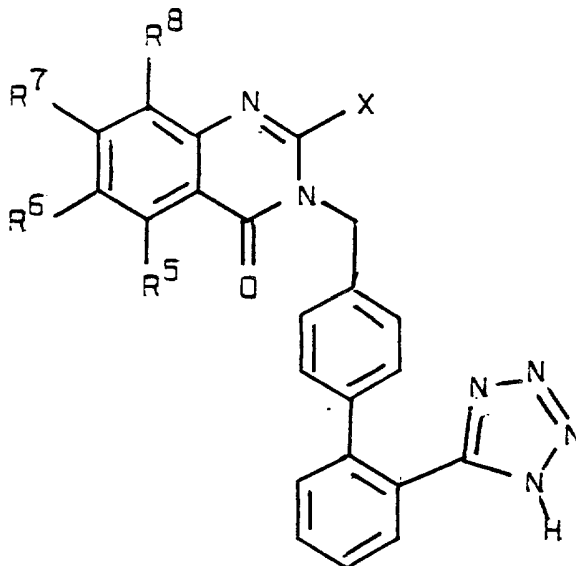
Příklad 49

2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/-/1,1'-bifeny]/-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

K suspenzi 2,00 g 2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-3-[2'-[1-/tri-fenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifeny]/-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu v 70 ml směsi aceton-voda 3:1 se přidá jedna kapka 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se potom 16 h zahřívá k refluxu. Po ochlazení se reakční směs vakuově zahustí a zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí chloroform-methanol 9:1 a získá se 0,915 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 146 až 147 °C.

Sloučeniny, uvedené v příkladech 50 až 57 v tabulce III, se připravují v podstatě za stejných podmínek jako v příkladu 49 z příslušné substituovaných výchozích chinazolinonů.

Tabulka III



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	t.t. °C hmot. s. FAB
50	H	H	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	92
51	H	-C/CH ₃ /OH	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	156 až 158
52	H	-CH/OH/CH ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	138 až 140
53	H	-CH ₂ OH	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	126 až 128
54	H	-CH/OH/C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	543/M+H/
55	H	-CH/OCH ₃ /C ₂ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	509/M+H/
56	H	-C/C ₆ H ₅ /OCH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	557/M+H/
57	H	-C/CH ₃ /OCH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃	509/M+H/

Příklad 58

6-[1-/acetyloxy/ethyl]-2-butyl-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/1,1'-bifeny]methyl]-4/3H/chinazolinon

K roztoku 1,00 g 2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/-[1,1'-bifeny]4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu ve 2,0 ml acetanhydridu se při teplotě místnosti přidají 2 kapky suchého pyridinu. Reakční směs se míchá 16 h při teplotě místnosti a potom se vakuově odpaří. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí chloroform-methanol 95:5 a získá se 0,059 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum FAB 523 /M+H/.

Příklad 59

2-butyl-5-/1-methoxyethyl/-4-[[2'-/1H-tetrazol/5-yl/-[1,1'-bifeny]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

Směs 0,300 g 2-butyl-6-/1-methoxyethyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifeny]-4-yl]-methyl-4-/3H/-chinazolinonu ve 20 ml směsi aceton-voda 3:1, obsahující 1 kapku 5% kyseliny chlorovodíkové, se zahřívá 16 h k refluxu a odpaří na zbytek. Zbytek se čistí na silikagelu elucí směsí chloroform-methanol 95:5 a získá se 0,171 g produktu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 154 až 156 °C.

Příklad 60

2-butyl-6-/1-methoxyethyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifeny]-4-yl]-methyl-4/3H/-chinazolinon

K suspenzi 0,044 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji a 0,345 ml methyljodidu v 5,0 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 0,400 g 2-butyl-6-/1-hydroxyethyl/-3-[[2'-[1-trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl]-[1,1'-bifeny]-4-yl]methyl]-4-/3H/-chinazolinonu v jedné dávce. Reakční směs se míchá 18 h při teplotě místnosti a potom se nalije na vrstvu silikagelu. Elucí směsí ethylacetát-hexany 1:3 a odpařením

frakce, obsahující požadovaný produkt, se získá 0,356 g bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum FAB 737 /M+H/.

Příklad 61

Monosodná sůl 2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu

Směs 0,400 g monosodné soli 2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu, 10 ml methanolu a 0,810 ml 1N hydroxidu sodného se míchá 1 h při teplotě místnosti a vakuově odpaří na zbytek, který se trituruje s etherem, přefiltruje a koláč se suší na vzduchu za vzniku požadovaného produktu ve formě pevné látky. Hmotnostní spektrum FAB 517 /M+H/.

Příklad 62

Monosodná sůl 2-butyl-6-/hydroxymethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu

Produkt se získá z 2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu postupem podle příkladu 182.

Příklad 63

2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

K suspenzi 0,049 g 60% olejové disperze hydridu sodného ve 4,5 ml THF se přidá 0,76 ml methyljodidu a pak 0,45 g 2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu. Reakční směs se smíchá 24 h při teplotě místnosti a potom se přidá dalších 0,05 g 60% hydridu sodného a 0,80 ml methyljodidu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dalších 24 h a potom zchladí nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje etherem. Organické podíly se suší nad síranem hořečnatým, přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát-hexany 1:5 a získá se 0,397 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum FAB 751 /M+H/.

Příklad 64

2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

Produkt se připraví za podmínek podle příkladu 111 s použitím 0,397 g 2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu za vzniku 0,188 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky po chromatografii na silikagelu elucí smě-

sí ethylacetát/hexan/methylalkohol/kyselina octová 50:50:5:0,1.
Hmotnostní spektrum FAB 509 /M+H/.

Příklad 65

2-butyl-6-/methoxyfenylmethyl/-3-[[2'-[1-trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-/3H/-chinazolinon

K roztoku 0,398 ml methyljodidu v 5,0 ml THF se přidá 0,851 g 60% hydridu sodného a potom 0,500 g 2-butyl-6-/hydroxyfenylmethyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl]-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu. Reakční směs se míchá 16 h při teplotě místnosti, potom se zchladí nasyceným roztokem NH_4Cl a extrahuje etherem. Organický podíl se suší MgSO_4 , přefiltruje a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát-hexany 1:5 a získá se 0,434 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum FAB 799 /M+H/.

Příklad 66

2-butyl-6-/methoxyfenylmethyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

Produkt se připraví za podmínek podle příkladu 49 s použitím 0,413 g 2-butyl-6-/methoxyfenylmethyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-/3H/-chinazolinonu za vzniku 0,192 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky po chromatografii na silikagelu elucí směsí ethylacetát/hexany/-methylalkohol/kyselina octová 50:50:5:0,1. Hmotnostní spektrum FAB 557 /M+H/.

Příklad 67

2-butyl-5-/1-methoxypropyl/-3-[[2'-[1-trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4-/3H-chinazolinon

K roztoku 0,556 ml methyljodidu v 5,0 ml THF se přidá 0,071 g 60% hydridu sodného a potom 0,657 g 2-butyl-6-/1-hydroxypropyl/-3-[[2'-[1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl-4-/3H/-chinazolinonu. Reakční směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, potom se zchladí nasyceným roztokem NH_4Cl a extrahuje etherem. Organický podíl se suší na MgSO_4 , přefiltruje a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát/hexany 1:5 za vzniku 0,59 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky. Hmotnostní spektrum FAB 751 /M+H/.

Příklad 68

2-butyl-6-/1-methoxypropyl/-3-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

Produkt se připraví za podmínek podle příkladu 111 s použitím 0,58 g 2-butyl-6-/1-methoxypropyl/-3-[[2'-(1-/trifenylylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu za vzniku 0,326 g požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky po chromatografii na silikagelu elucí směsí ethylacetát/hexany/methylalkohol/kyselina octová 50:50:5:0,1. Hmotnostní spektrum FAB 509 /M+H/.

Příklad 69

Kyselina 1-amino-3-fluor-4-brombenzoová

K roztoku 3,0 g kyseliny 4-fluoranthranilové ve 250 ml ledové kyseliny octové se pomalu přidá roztok 3,2 g bromu v 10 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá 8 h při teplotě místnosti a nalije do 500 ml vody. Vzniklá sraženina se odfiltruje a koláč se překrystaluje z methylalkoholu za vzniku 3,4 g požadovaného produktu o teplotě tání 180 °C.

Příklad 70

6-brom-2-butyl-7-fluor-4/1H/-chinazolinon

Produkt se získá postupem podle příkladu 1 s použitím 3,0 g kyseliny 1-amino-3-fluor-4-brombenzoové, 100 ml anhydridu kyseliny valerové a 200 ml hydroxidu amonného a má teplotu tání 225 °C.

Příklad 71

2-butyl-7-fluor-6-[/trimethylsilyl/ethynyl]-4/1H/-chinazolinon

Produkt se získá z 6-brom-2-butyl-7-fluor-4/1H/-chinazolinonu postupem podle příkladu 20 a má teplotu tání 192 °C.

Příklad 72

2-butyl-6-ethynyl-7-fluor-4/1H/-chinazolinon

Směs 1,0 g 2-butyl-7-fluor-6-[/trimethylsilyl/ethynyl]-4/1H/-chinazolinonu, 20 ml 1N hydroxidu sodného a 25 ml methylalkoholu se zahřívá 5 h na 60 °C a potom se vakuově odpaří. Zbytek se rozpustí ve 100 ml vody a okyselí. Získaná pevná látka se vysuší a získá se 700 mg požadovaného produktu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 218 °C.

Příklad 73

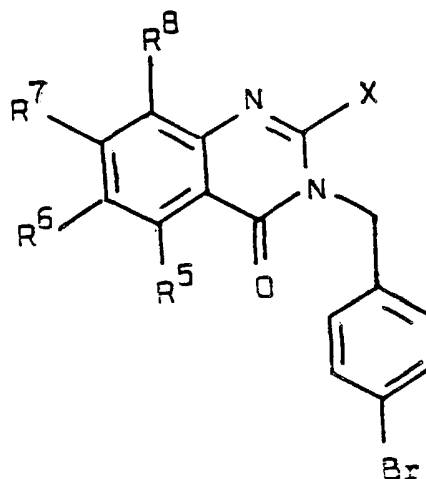
3-[/4-bromfenyl/methyl]-2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methyl-ethyl/-4/3H/-chinazolinon

K roztoku 1,37 g 2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-4/1H/-chinazolinonu ve 115 ml acetonu se přidá 1,58 g 4-brombenzylbromidu a 2,18 g bezvodého uhličitanu draselného. Vzniklá

suspenze se zahřívá 16 h k refluxu. Vzniklá směs se potom nechá vychladnout na teplotu místnosti, přefiltruje a filtrát se vakuově zahustí. Zbytek se čistí HPLC elucí směsí ethylacetát/hexany 1:3 na požadovaný produkt.

Sloučeniny v příkladech 74 až 84 v tabulce VI se připraví z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů v podstatě za stejných podmínek alkylace jako v příkladu 73.

Tabulka VI



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X
74	H	I	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
75	H	-CH/OH/CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
76	H	CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
77	H	-CH ₂ OH	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
78	H	H	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃
79	H	-CH/OH/CH ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
80	H	-C/CH ₃ / ₂ OH	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
81	H	CH ₃	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
82	H	H	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
83	H	-CH/OH/C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ / ₃ CH ₃
84	H	Cl	H	H	-/CH ₂ / ₂ CH ₃

Příklad 85

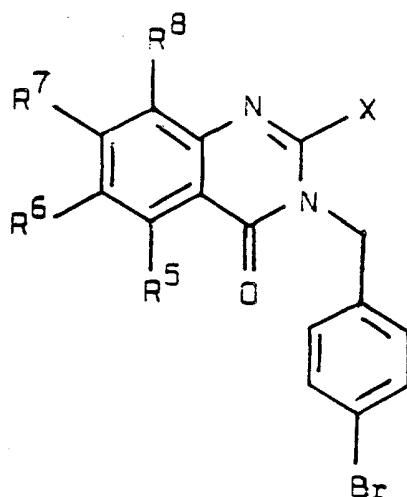
3-[/4-bromfenyl/methyl]-2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/-4/3H/-chinazolinon

K roztoku 0,186 g 60% hydridu sodného a 2,90 ml jodmethanu v THF se při teplotě místnosti přidá 1,00 g 3-[/4-bromfenyl/-

-methyl]-2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-4/3H/-chinazolinonu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se zchladí roztokem chloridu amonného a zředí vodou. Vodná vrstva se extrahuje etherem a spojené organické podíly se suší nad MgSO_4 , přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se přečistí velmi rychlou chromatografií elucí směsí ethylacetát/ hexany 1:3 na požadovaný produkt.

Sloučeniny v příkladech 86 až 89 v tabulce VII se připraví z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů v podstatě za stejných podmínek alkylace jako v příkladu 85.

Tabulka VII



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X
86	H	-CH/OCH ₃ /CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
87	H	-CH/OCH ₃ /C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
88	H	-CH/OCH ₃ /C ₂ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
89	H	-C/CH ₃ /OCH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃

Příklad 90

2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/-3-[[2'-[1-trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl]][1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

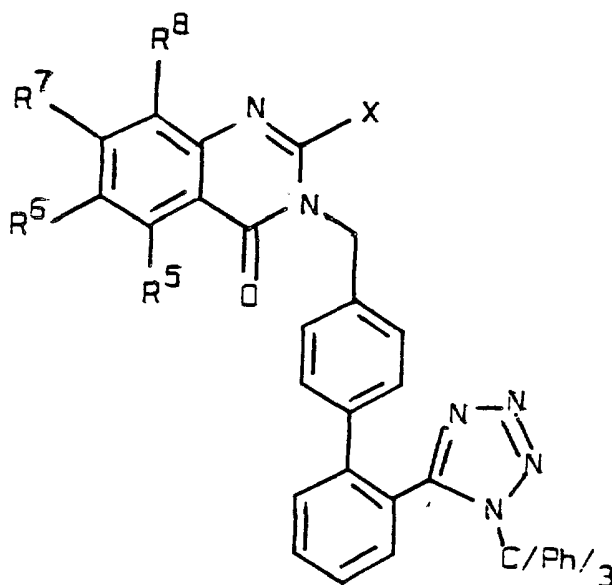
K suspenzi 0,41 g hořčičkových pilin v 50 ml THF se přidá katalytické množství jódu a potom 1,00 g 5-/2-bromfenyl/-1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazolu v 10 ml THF. Reakční směs se zahřívá k refluxu do zahájení tvorby Grignardova činidla, indikované mizením barvy jódu. Potom se k reakční směsi přidá zbývajících 6,94 g bromidu v 70 ml THF rychlostí, umožňující udržení mírného refluxu. Reakční směs se potom míchá 4 h při teplotě místnosti.

K roztoku 4,08 g 3-[/4-bromfenyl/methyl]-2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/-4/3H/-chinazolinonu a 71 mg chloridu 1,4-bis/

difenylfosfino/butenpaladia /II/ ve 100 ml THF se přidá shora uvedený roztok Grignardova činidla a vzniklý roztok se zahřívá 2 g k refluxu způsobem podle Kumady, Tet. Letters 52, 5319 /1981/. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zchladí vodou a zředěným roztokem hydroxidu sodného a potom se extrahuje etherem. Spojené organické podíly se suší nad MgSO_4 , přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát/hexany 1:3 a získá se požadovaný produkt.

Sloučeniny v příkladech 91 až 94 v tabulce VIII se připraví z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů za v podstatě stejných reakčních podmínek jako v příkladu 90.

Tabulka VIII



pr.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X
91	H	-CH/OCH ₃ /CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
92	H	-CH/OCH ₃ C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
93	H	-CH/OCH ₃ /C ₂ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
94	H	-C/CH ₃ /OCH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃

Příklad 95

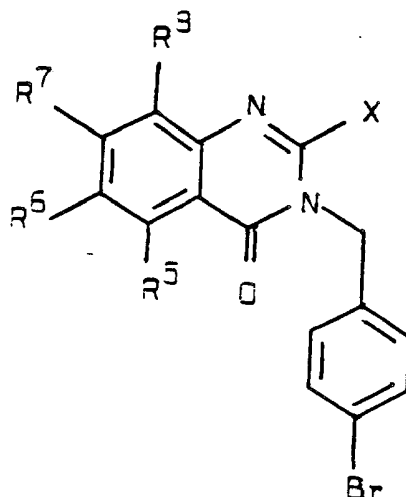
3-[/4-bromfenyl/methyl]-2-butyl-6-[1-[[1,1-dimethylethyl/dimethylsilyl]oxy]-1-methylethyl]-4/3H/-chinazolinon

K roztoku 1,00 g 3-[/4-bromfenyl/methyl]-2-butyl-6-/1-hydroxy-1-methylethyl/-4/3H-chinazolinonu ve 2,0 ml DMF se přidá 0,438 g terc. butyldimethylsilylchloridu a potom 0,4 g imidazolu. Reakční směs se míchá 18 h při teplotě místnosti a potom se zředí vodou a extrahuje etherem. Spojené etherové extrakty se suší nad MgSO_4 , přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rych-

lou chromatografií elucí směsí ethylacetát/hexany 1:5 na požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky.

Sloučeniny v příkladech 96 až 100 v tabulce IX se připraví z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů za v podstatě stejných podmínek jako v příkladu 95.

Tabulka IX



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X
96	H	-CH/OTBDMS/CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
97	H	-CH ₂ OTBDMS	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
98	H	-CH/OTBDMS/CH ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
99	H	-C/CH ₃ /OTBDMS	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
100	H	-CH/OTBDMS/C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃

TBDMS = terc. butyldimethylsilyl

Příklad 101

2-butyl-6-[1-[[/1,1-dimethylethyl/dimethylsilyl]oxy]-1-methylethyl]-3-[[2'-[1-/trifenylylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifenylyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

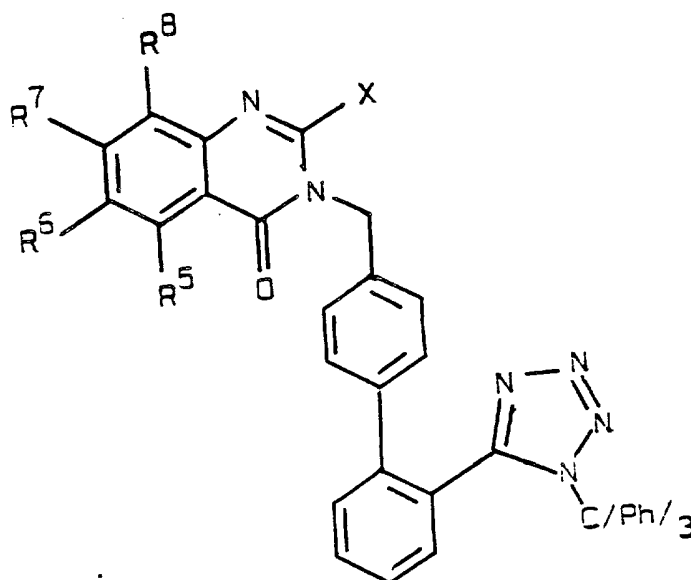
K suspenzi 0,41 g hořčkových pilin v 50 ml THF se přidá katalytické množství jódu a potom 1,00 g 5-/2-bromfenyl/-1-/trifenylylmethyl/-1H-tetrazolu v 10 ml THF. Reakční směs se zahřívá k refluxu do zahájení tvorby Grignardova činidla, indikované mizením barvy jódu. K reakční směsi se potom rychlostí, umožňující uchovat mírný reflux, přidá zbývajících 6,94 g bromidu v 70 ml THF. Reakční směs se potom míchá 4 h při teplotě místnosti.

K roztoku 5,00 g 3-[/4-bromfenyl/methyl]-2-butyl-6-[1-[[1,1-di-methylethyl/dimethylsilyl]oxy]-1-methylethyl]-4/3H/-chinazolinonu a 71 mg 1,4-bis/difenylylfosfino/butanpaladium/II/chloridu

ve 100 ml THF se přidá shora uvedený roztok Grignardova činidla a vzniklý roztok se zahřívá 2 h k refluxu postupem podle Kumady, Tet. Letters 52, 5219 /1981/. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zchladí vodou a zředěným roztokem hydroxidu sodného a potom se extrahuje etherem. Spojené organické podíly se suší nad MgSO_4 , přefiltrují a zahustí ve vakuu. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát/hexany 1:3 na požadovaný produkt.

Sloučeniny v příkladech 102 až 106 v tabulce X se připraví z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů za v podstatě stejných podmínek jako v příkladu 101.

Tabulka X



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X
102	H	-CH/OTBDMS/CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
103	H	-CH ₂ OTBDMS	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
104	H	-CH/OTBDMS/CH ₂ CH ₃	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
105	H	-C/CH ₃ /OTBDMS	H	H	-/CH ₂ /CH ₃
106	H	-CH/OTBDMS/C ₆ H ₅	H	H	-/CH ₂ /CH ₃

TBDMS = terc. butyldimethylsilyl

Příklad 107

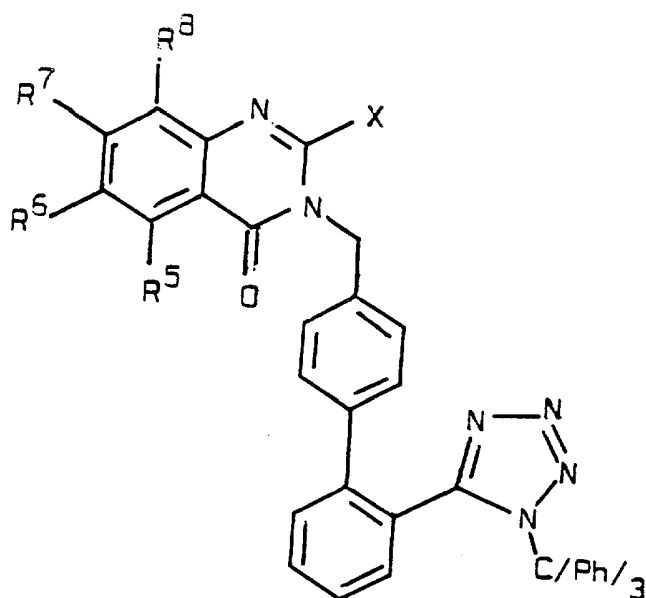
2-butyl-6-[1-hydroxy-1-methylethyl]-3-[[2'-[1-trifenylylmethyl]-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifeny]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinon

K roztoku 0,50 g 2-butyl-6-[1-[[1,1-dimethylethyl/dimethylsilyl]oxy]-1-methylethyl]-3-[[2'-[1-/trifenylylmethyl]-1H-tetrazol-5-yl][1,1'-bifeny]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu v 15,0 ml THF se přidá 0,88 ml 1,0M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v THF.

Reakční směs se míchá 1 h při teplotě místnosti a potom se nalije do 100 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje etherem a spojené organické podíly se promyjí solným roztokem, suší nad MgSO_4 , přefiltrují a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát/hexany 1:3 na požadovaný produkt.

Sloučeniny v příkladech 108 až 112 v tabulce XI se připraví z příslušně substituovaných výchozích chinazolinonů za v podstatě stejných podmínek jako v příkladu 107.

Tabulka XI



př.	R^5	R^6	R^7	R^8	X
108	H	$-\text{CH}/\text{OH}/\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3$
109	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3$
110	H	$-\text{CH}/\text{OH}/\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3$
111	H	$-\text{C}/\text{CH}_3/\text{OH}$	H	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3$
112	H	$-\text{CH}/\text{OH}/\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3$

Příklad 113

5-/2-bromfenyl/-1-/trimethylstannyl/-1H-tetrazol

K roztoku 1,50 g o-brombenzonitrilu v 8,0 ml toluenu se přidá 1,70 g trimethylcínazidu. Reakční směs se zahřívá 18 hodin k refluxu a potom se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Vzniklá bílá sraženina se izoluje filtrací a použije bez čištění v následujícím stupni.

Příklad 114

5-/2-bromfenyl/-1H-tetrazol

K roztoku 1,0 g 5-/2-bromfenyl/-1-/trimethylstannyl/-1H-tetrazolu ve směsi toluen/THF 10:1 se při teplotě místnosti přidá plynný HCl pomocí probublávacího zařízení. V přidávání plynu se pokračuje 5 min. po objevení sraženiny a potom se izoluje pevná látka filtrací a promyje se hexany.

Příklad 115

5-/2-bromfenyl/-1-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol

K roztoku 0,50 mg 5-/2-bromfenyl/-1H-tetrazolu ve 20 ml CH_2Cl_2 se přidá 0,65 g trifenylmethylchloridu a potom 0,37 ml triethylaminu. Roztok se zahřívá 2,5 h k refluxu, ochladí na teplotu místnosti a potom promyje vodou, vysuší nad MgSO_4 a vakuově zahustí. Zbytek se čistí velmi rychlou chromatografií elucí směsí ethylacetát/hexany 1:5 na požadovaný produkt.

Příklad 116

Sodná sůl 2-butyl-6-/1-methoxy-1-methylethyl/3-[[2-/1H-tetrazol-5-yl/[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4/3H/-chinazolinonu

K roztoku 2,488 g volného tetrazolu z příkladu 57 v 60 ml methanolu se přidá 5,036 ml 1,0N roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti a potom se vakuově zahustí. Zbytek se titruje hexany, přefiltruje a vakuově zahustí na 2,29 g produktu ve formě bílé pevné látky.

Příklad 117

Sodná sůl 2-butyl-6-/1-methoxyethyl/-4-[[2-/1H-tetrazol-5-yl/[-1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl-4-/3H/-chinazolinonu

K roztoku 2,156 g volného tetrazolu z příkladu 59 v 60 ml methanolu se přidá 4,359 ml 1,0N roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá 1 h při teplotě místnosti a potom vakuově zahustí. Zbytek se titruje s hexany, přefiltruje a vakuově vysuší na 2,09 g produktu ve formě bílé pevné látky.

Příklad 118

2-butyl-6-/methoxymethyl/-4-[[2'-/1H-tetrazol-5-yl/-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl-4/3H/-chinazolinon

K míchanému roztoku 500 mg NaH a primárního alkoholu z příkladu 53 ve 35 ml suchého THF se při 0 °C přidá 1 ml CH_3I . Reakční směs se míchá 4 h při teplotě místnosti. Potom se reakční směs opatrně nalije na drcený led a extrahuje chloroformem. Organická

vrstva se důkladně promyje vodou, vysuší a zahustí. Získaná houbovitá pevná látka se rozpustí v 25 ml acetonu a přidá se 3 ml 5N HCl. Reakční směs se míchá 3 h při teplotě místnosti. Potom se reakční směs zahustí a produkt se čistí sloupcovou chromatografií. Výtěžek 8,5 mg, teplota tání 85 °C.

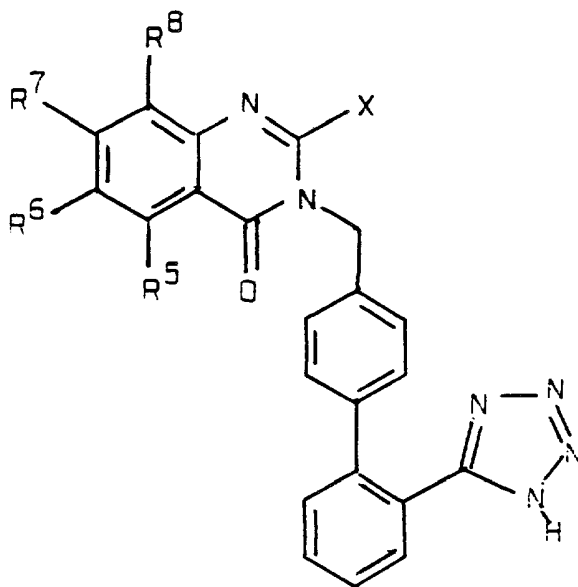
Průmyslová využitelnost

Účinnost nových sloučenin podle vynálezu byla zjišťována testem in vitro. Výsledky tohoto testu pro vybrané sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce IV

Antagonisté angiotensinu II in vitro

Zdrojem receptorů angiotensinu II, použitých při screeningu, jsou kryší adrenokortikální mikrosomy. Nadledvinková kůra se umístí do ledové chladné sacharózy, 0,2 mol sacharózy, 1 mmol EDTA, 10 mmol Trizma báze, pH 7,4/ a homogenizuje v drtiči tkáně s chlazeným drceným sklem. Homogenizát se centrifuguje 10 min při 3 000 x g a vzniklý supernatant se dekantuje přes plátno a centrifuguje 3 min při 12 000 x g. Získaný supernatant se pak centrifuguje 60 min při 100 000 x g a koláč se resuspenduje ve zkušebním pufru /0,25 % albuminu hovězího séra, 5 mmol MgCl₂, 50 mmol báze Trizma, pH 7,2/. Vazební pokusy se provádějí inkubací alikvotních částí čerstvě připravených mikrosomů v nepřítomnosti nebo přítomnosti sloučenin /konečná koncentrace 40 μM/. Po 10 min se do každé zkumavky přidá ³H-angiotensin II /konečná koncentrace 2 mM/ a inkubuje 60 min při 27 °C. Reakce se ukončí přidávkem 3 ml chladného zkušebního pufru bez albuminu a navázaná a volná radioaktivita se rychle rozdělí pomocí filtrů se skleněnými vlákny, předem zvlhčených zkušebním puftrem. Po dalších dvou promytích 3 ml se filtry umístí do scintilační kapaliny a v scintilačním čítači se určuje zachycená radioaktivita. Sloučeniny, které vytěsňují 50 % značeného angiotensinu, se považují za účinné a ze závislosti odpovědi na koncentraci se potom u nich zjišťuje hodnota IC₅₀. Výsledky jsou v tabulce IV.

Tabulka IV



př.	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	vazba receptoru angiotensinu II IC ₅₀ /M/
49	H	-CH/OH/CH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	8,8x10 ⁻⁹
51	H	-C/CH ₃ /OH	H	H	-CH ₂ /CH ₃	9,4x10 ⁻⁹
52	H	-CH/OH/CH ₂ CH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	1,2x10 ⁻⁸
54	H	/C ₆ H ₅ /CHOH	H	H	-CH ₂ /CH ₃	>1,0x10 ⁻⁵
55	H	CH ₃ CH ₂ CHOCH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	5,0x10 ⁻⁹
56	H	/C ₆ H ₅ /CHOCH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	8,6x10 ⁻⁹
57	H	/CH ₃ /COCH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	6,4x10 ⁻⁹
58	H	CH ₃ CHOOCH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	1,1x10 ⁻⁸
60	H	CH ₃ /CH ₃ O/CH-	H	H	-CH ₂ /CH ₃	8,4x10 ⁻⁸
64	H	/CH ₃ /COCH ₃	H	H	-CH ₂ /CH ₃	6,4x10 ⁻⁹
		H				
66	H	/C ₆ H ₅ /C/OCH ₃ /-	H	H	-CH ₂ /CH ₃	8,6x10 ⁻⁹
		H				
68	H	/C ₂ H ₅ /C/OCH ₃ /-	H	H	-CH ₂ /CH ₃	5,0x10 ⁻⁹

Sloučeniny podle vynálezu inhibují působení AII. Při podání sloučeniny podle vynálezu kryse a ovlivnění angiotensinem II dojde k blokování vasopresorové odpovědi. Výsledky těchto zkoušek sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce V.

Ovlivnění AII

Krysy samci Okamoto-Aoki SHR při vědomí, staří 16 až 20 týdnů a o hmotnosti přibližně 330 g, byli zakoupeni od Charles River Labs /Wilmington, MA, USA/. Krysy při vědomí se stáhnou v supinní poloze elastickou páskou. Oblast kořene ocasu se lokálně anestetizuje subkutánní dávkou 2% prokainu. Ventrální caudální arterie a vena se izolují a do spodní abdominální aorty a vena cava se zavede kanyla z polyethylenových trubek 10 až 20 (svařených teplem/. Kanyla se zajistí, heparinizuje /1 000 m.j. na ml/, zataví a rána se uzavře. Zvířata se umístí do plastových omezujících klecí ve svislé poloze. Kanyla se připojí ke snímači tlaku Statham P23Db a každých 10 až 15 min se zaznamenává pulsační krevní tlak na přístroji Gould Brush (Chan et. el., Drug Development Res. 18, 75 až 94, 1989/.

Všem krysám se injekčně vstříkne 0,05 a 0,1 µg/kg i.v. angiotensinu II /lidská sekvence, Sigma Chem. Co., St. Louis, MO, USA/ předdávková odpověď. Potom se každému souboru krys podá i.v., i.p. nebo orálně zkušební sloučenina, vehikulum nebo známý antagonist angiotensinu II. Každé kryse se znovu po 30, 90 a 150 min od dávky sloučeniny nebo vehikula podají uvedené dvě dávky angiotensinu II. Vasopresorová odpověď angiotensinu II se měří pro vzrůst systolického krevního tlaku v mm Hg. Procento antagonismu nebo blokády vasopresorové odpovědi angiotensinu II sloučeninou se vypočte s použitím vasopresorové odpovědi

/zvýšení systolického krevního tlaku/ angiotensinu II každé krysy s předdávkováním sloučeniny jako 100 %. Sloučenina se považuje za účinnou, jestliže při 30 mg/kg i.v. antagonizuje alespoň 50 % odpovědi.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce V a na obr. 1.

Tabulka V. % inhibice /blokády angiotensinu/ vasopresorové odpovědi angiotensinu II /AII/

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
		0,05	195	240	0	45	
		0,1	185	240		55	
49	1	0,05	190	217	30	27	40
		0,1	185	225		40	27
49	1	0,05	170	195	45	25	45
		0,1	185	210		25	55
		0,05	170	210	90	40	11
		0,1	185	225		40	27
49	2	0,05	190	200	120	10	78
		0,1	185	220		35	36
		0,05	190	225	150	35	23
		0,1	190	230		40	27
		0,05	175	225	180	50	11
		0,1	175	230		55	0
		0,05	228	254	0	26	
		0,05	205	235	0	30	
		0,1	223	272	0	44	
		0,1	205	250	0	45	
49	10	0,05	253	253	30	0	
		0,05	190	190	30	0	100
		0,1	243	243	30	0	
		0,1	190	190	30	0	100
		0,05	228	228	90	0	
		0,05	185	185	90	0	100
		0,05	185	230	0	45	
			185	225		40	
		0,1	180	235		55	
			185	235		50	
50	30	0,05	175	190	30	15	82
			190	190		0	
		0,1	170	195		25	76
			190	190		0	
		0,05	170	200	90	30	29
			180	215		30	
		0,1	180	210		30	52
			185	205		20	
		0,05	170	200	150	30	41
			170	190		20	
		0,1	185	220		35	48
			170	190		20	
		0,05	220	260	0	40	
		0,05	200	232	0	32	
		0,1	215	265	0	50	

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
51	5*	0,05	205	235	30	30	
		0,05	185	210	30	25	30
		0,1	200	240	30	40	
		0,1	190	215	30	25	26
		0,05	205	210	90	5	
		0,05	180	193	90	13	75
		0,1	200	225	90	25	
		0,1	180	195	90	15	55
		0,05	190	205	150	15	
		0,05	180	190	150	10	63
		0,1	190	217	150	27	
		0,1	180	200	150	20	46
		0,05	235	285	0	50	
		0,1	225	285		60	
51*	1	0,05	220	260	30	40	20
		0,1	220	275		55	8
51*	1	0,05	220	245	45	25	50
		0,1	220	260		40	33
		0,05	220	265	90	45	10
		0,1	210	275		65	8
51*	2	0,05	225	250	120	25	50
		0,1	215	265		50	17
		0,05	225	260	150	35	30
		0,1	225	270		45	25
		0,05	225	265	180	40	20
		0,1	235	280		45	25
		0,05	210	265	0	55	
		0,05	205	255	0	50	
		0,1	215	275	0	60	
		0,1	210	265	0	55	
52	5 orálně	0,05	205	230	30	25	
		0,05	190	215	30	25	52
		0,1	205	240	30	35	
		0,1	190	220	30	30	43
		0,05	185	205	90	20	
		0,05	185	200	90	15	66
		0,1	185	205	90	20	
		0,1	185	206	90	21	63
		0,05	180	195	150	15	
		0,05	175	180	150	15	71
		0,1	175	201	150	26	
		0,1	180	200	150	20	60
		0,05	165	220	0	55	
			185	230		45	
		0,1	175	220		45	
			190	240		50	
53	10	0,05	155	157	10	2	83
			140	155		15	
		0,1	155	165		10	90
			130	130		0	

*sodná sůl

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna % inhibice průměr			
53	10	0,05	155	160	30	5	85		
			135	145		10			
		0,1	160	165	60	5	84		
			155	165		10			
		0,05	160	175	60	15	65		
			140	160		20			
		0,1	165	180	60	15	68		
			150	165		15			
		0,05	200	245	0	45			
			175	222		47			
			185	230		45			
		0,1	200	252		47			
			170	217		55			
			180	235		55			
		53		0,05	210	245	30	35	17
					175	215		40	
					185	225		40	
				0,1	205	250		45	19
					175	220		45	
					195	232		37	
				53		0,05	192	237	60
170	190						20		
175	210						35		
0,1	195	245				50	4		
	170	220				50			
	175	225				50			
53		0,05	205	245	90	40	41		
			175	195		20			
			185	207		22			
		0,1	200	250		50	56		
			175	210		35			
			177	225		48			
		53		0,05	207	225	30	18	76
					167	190		23	
					180	210		30	
0,1	200			255		55	60		
	175			197		22			
	180			223		43			
53		0,05	200	240	60	40	46		
			170	180		10			
			200	225		25			
		0,1	207	250		43	44		
			170	190		20			
			190	230		40			
		53		0,05	195	235	90	40	35
					165	180		15	

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
			180	215		35	
		0,1	200	250		50	26
			175	190		15	
			180	230		50	
		0,05	210	275	0	65	
			230	270		40	
		0,1	210	280		70	
			235	280		45	
53	6	0,05	200	220	30	20	67
			210	225		15	
		0,1	205	220		15	70
			210	230		20	
		0,05	205	225	90	20	48
			200	235		35	
		0,1	205	240		35	30
			205	250		45	
53	6	0,025	235	265	0	30	
		0,05	235	265		30	
		0,1	235	265		30	
53	6	0,025	210	225	30	15	50
		0,05	210	235		25	17
		0,1	215	250		35	17
		0,025	200	210	90	10	
		0,05	190	225		35	17
		0,1	200	235		35	17
		0,05	187	240	0	53	
			213	260		47	
		0,1	187	240		53	
			215	265		50	
53	3	0,05	175	205	10	30	62
			207	215		8	
		0,1	175	215		40	42
			205	225		20	
		0,05	175	210	30	35	45
			210	230		20	
		0,1	190	220		30	47
			215	235		20	
		0,05	175	215	60	40	30
			210	240		30	
		0,1	180	235		55	13
			220	255		35	
		0,05	210	270	0	60	
			225	265		40	
		0,1	205	275		70	
			235	290		55	
53	3	0,05	200	215	30	15	55
			230	260		30	
		0,1	195	215		20	44
			220	270		50	
		0,05	200	225	90	25	25
			225	275		50	
		0,1	200	235		35	13

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
53	3	0,05	225	277		52	
			175	190	30	15	60
		0,1	225	250		25	
			180	210		30	36
		0,05	225	250		50	
			200	250	0	50	
		0,1	210	265		55	
			200	255		55	
		0,05	200	265		65	
			185	210	30	25	67
53	3	0,1	190	200		10	
			185	205		20	67
		0,05	190	210		20	
			185	235	90	50	10
		0,1	195	260		65	
			190	235		45	17
		0,025	200	255		55	
			220	260	0	40	
		0,05	210	255		45	
			220	265		45	
53	3	0,1	210	260		50	
			220	275		55	
		0,025	215	265		50	
			210	225	30	15	53
		0,05	195	220		25	
			207	220		13	65
		0,1	190	210		20	
			210	235		25	52
		0,025	190	215		25	
			210	230	90	20	47
53	3	0,05	185	210		25	
			210	240		30	35
		0,1	190	222		32	
			210	250		40	
		0,05	195	235		40	24
			190	235	0	45	
		0,1	210	255		65	
			190	245		55	
		0,05	210	255		45	
			190	215	30	25	47
54	1	0,1	205	227		32	
			195	230		35	30
		0,05	210	245		35	
			190	207	45	17	75
		0,1	205	215		10	
			185	230		45	28
		0,05	200	227		27	
			190	217	90	27	49
		0,1	210	240		30	
			200	240		40	34
54	2	0,05	210	235		25	
			220	220	120	0	85

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
			200	215		15	
		0,1	202	222		20	64
			200	215		15	
		0,05	185	205	150	20	67
			195	210		15	
		0,1	190	215		25	54
			195	215		20	
		0,05	190	207	180	17	69
			190	207		17	
		0,1	190	220		30	50
			190	210		20	
54	5 p.o.*						
		0,05	210	235	180	25	55
		0,1	197	245		48	26
		0,05	200	255	0	55	
		0,1	200	255		55	
55	30	0,05	180	190	30	10	82
		0,1	180	195		15	73
		0,05	170	185	90	15	73
		0,1	170	175		5	91
		0,05	185	205	150	20	64
		0,1	190	195		5	91
		0,025	230	260	0	30	
		0,05	225	270		45	
		0,1	235	283		48	
57	1	0,025	205	220	15	15	50
		0,05	220	225		5	89
		0,1	217	242		25	48
		0,025	215	230	30	15	50
		0,05	225	235		10	78
		0,1	225	260		35	27
		0,025	240	245	60	5	83
		0,05	240	255		15	67
		0,1	240	275		35	27
57	2	0,025	230	255	90	25	17
		0,05	225	235		10	78
		0,1	225	255		30	37
		0,025	205	265	120	60	100
		0,05	225	255		30	33
		0,1	235	255		20	58
57	3	0,025	210	225	150	15	50
		0,05	215	230		15	67
		0,1	215	240		25	48
		0,025	207	250	0	43	
			210	260		50	
		0,05	215	253		38	
			210	265		55	
		0,1	220	265		45	
			220	265		45	
57	5*	0,025	205	210	30	5	94

* podáno orálně

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
			205	205		0	
		0,05	200	207		7	77
			200	215		15	
		0,1	198	215		17	64
			200	215		15	
		0,025	205	215	60	10	89
			195	195		0	
		0,05	215	215		0	87
			193	205		12	
		0,1	200	217		17	58
			190	210		20	
		0,025	195	200	120	5	94
			200	200		0	
		0,05	195	210		15	72
			200	210		10	
		0,1	192	220		28	40
			200	225		25	
		0,025	195	210	180	15	72
			200	210		10	
		0,05	200	215		15	68
			200	215		15	
		0,1	200	215		15	56
			200	225		25	
		0,025	220	220	240	0	100
			190	190		0	
		0,05	195	210		15	62
			180	200		20	
		0,1	220	235		15	49
			185	215		30	
		0,05	200	260	0	60	
			210	257		47	
		0,1	205	260		55	
			200	260		60	
58	30	0,05	195	205	30	10	87
			222	225		3	
		0,1	205	205		0	98
			205	207		2	
		0,05	190	190	90	0	85
			210	225		15	
		0,1	195	195		0	95
			210	215		5	
		0,05	180	190	150	10	85
			200	205		5	
		0,1	190	207		17	81
			205	210		5	
		0,05	235	285	0	50	
			230	290		60	
		0,1	225	285		60	
			230	285		55	
60	1	0,05	207	232	30	25	55
			215	240		25	
		0,1	215	260		45	17

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
60	1	0,05	210	260		50	
			195	205	45	10	82
			215	225		10	
		0,1	190	215		25	43
			210	250		40	
		0,05	210	230	90	20	58
			210	235		25	
		0,1	215	245		30	43
			210	245		35	
		0,05	215	215	120	0	100
60	2	0,05	220	220		0	
			210	220		10	86
			220	225		5	
		0,05	220	225	150	5	82
			205	220		15	
		0,1	215	225		10	52
			205	250		45	
		0,05	215	240	180	25	45
			210	245		35	
		0,1	215	250		35	31
60		0,025	205	250		45	
			195	209	0	14	
			200	218	0	18	
		0,05	200	215	0	15	
			195	228	0	33	
		0,1	200	220	0	20	
			200	250	0	50	
		0,025	195	195	30	0	
		0,025	200	200	30	0	100
		0,05	190	190	30	0	
61	2	0,05	180	180	30	0	100
			0,1	165	30	0	
			0,1	220	30	0	100
		0,025	190	190	30	0	
			197	197	90	0	100
		0,05	185	185	90	0	
			200	200	90	0	100
		0,1	185	185	90	0	
			205	205	90	0	100
		0,025	180	180	90	0	
			180	180	150	0	100
		0,05	180	180	150	0	
			195	195	150	0	100
		0,1	185	185	150	0	
			180	194	150	14	80
		0,025	180	200		20	
			200	210	0	10	
			215	225	0	10	
		0,05	200	220	0	20	
			215	235	0	20	
		0,1	210	235	0	25	
			215	245	0	30	

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
64	2	0,025	195	195	30	0	
		0,025	190	190	30	0	100
		0,05	195	195	30	0	
		0,05	190	190	30	0	100
		0,1	195	195	30	0	
		0,1	195	195	30	0	100
		0,025	185	185	90	0	
		0,025	185	185	90	0	100
		0,05	190	190	90	0	
		0,05	185	185	90	0	100
		0,1	190	190	90	0	
		0,1	190	190	90	0	100
		0,025	190	190	150	0	
		0,025	185	185	150	0	100
		0,5	185	185	150	0	
		0,5	185	185	150	0	100
		0,1	185	185	150	0	
		0,1	185	195	150	10	82
			185	215		30	
			180	213		33	
		0,05	220	255	0	35	
			210	250		40	
		0,1	215	255		40	
			210	257		47	
64	5 p.o.*	0,05	195	217	30	22	45
			200	220		20	
		0,1	200	225		25	32
			200	235		35	
		0,05	197	215	60	18	50
			190	210		20	
		0,1	195	225		30	25
			195	230		35	
		0,05	190	200	90	10	61
			185	205		20	
		0,1	185	210		25	36
			190	220		30	
		0,05	185	205	120	20	47
			200	220		20	
		0,1	185	210		25	41
			200	227		27	
		0,05	185	195	180	10	49
			195	220		25	
		0	207		17	41	
64			195	230		35	
		0,05	190	200	240	10	49
			195	220		25	
		0,1	190	205		15	48
			195	225		30	
		0,025	215	245	0	30	
		0,05	22				

* podáno orálně

Tabulka V - pokračování

př.	dávka mg/kg iv	dávka AII g/ /kg iv	kontr. před AII	odpov. po AII	min. po dávce slouč.	změna	% inhibice průměr
66	1	0,1	190	255		35	
		0,1	220	255		35	
		0,025	207	225	15	18	40
		0,05	210	225		15	57
		0,1	215	230		15	57
		0,025	205	227	30	27	27
		0,05	215	230		15	57
		0,1	215	235		20	43
		0,025	210	230	60	20	33
		0,05	210	230		20	43
66	2	0,1	210	240		30	14
		0,025	195	205	90	10	67
		0,05	205	220		15	57
		0,1	205	210		5	86
		0,025	200	220	120	20	33
		0,05	200	215		15	57
		0,1	190	205		15	57
		0,025	180	195	150	15	50
		0,05	190	200		10	71
		0,1	185	205		20	43
68	30	0,05	200	255	0	55	
		0,1	200	255		55	
		0,05	180	190	30	10	82
		0,1	180	195		15	73
		0,05	170	185	90	15	73
		0,1	170	175		5	91
		0,05	185	205	150	20	64
		0,1	190	195		5	91

Antihypertenzivní účinky u renálně hypertenzivních isthmostenických krys, závislých na renin/angiotensinu II, při vědomí

Metodou popsanou Chenem et al., Drug Development Res. 18, 75 až 94, 1989, se vyvolá hypertenze úplným podvázáním aorty mezi počátkem renálních tepen metodou Rojo-Ortegy a Genesta, Can. J. Phystio Pharmacol. 46, 883 až 885, 1968, a Fernandese et al., J. Lab. Clin. Med. 87, 561 až 567, 1976, s modifikacemi chirurgických postupů. Samci krys Sprague-Dawley /Charles River Labs., Inc., Wilmington, MA, USA/ o tělesné hmotnosti 350 až 400 g se anestetizují methohexitalem sodným (Brevital sodium, Eli Lilly and Co./ 60 mg/kg i.p. V levém bodu se provede řez rovnoběžný s hrudním košem. Aorta se úplně podváže mezi začátky renálních tepen s použitím šicího hedvábí č. 3-0 (Davis ang Geck, Pearl River, NY, USA/. Rána se uzavře a zvířata se vrátí do jednotlivých klecí. Krysy se použijí sedmý den po isthmostenóze. Znehybní se elastickou páskou v poloze na zádech a opatrně se znehybní hlava. Břišní část krku se lokálně anestetizuje subkutánní injekcí 2% lidokainem. Izoluje se levá krkavice a kanyluje se kouskem trubky PE50, která se potom připojí k tlakovému snímači Statham P23Db-záznamový systém Beckman Dynagraph. V některých případech se pro dlouhodobé sledování krevního tlaku kanyla vyvede ven zad-

ní stranou krku. Záznamy se pořizují po dobu 15 až 20 min a kry-
sám se dává testovaná sloučenina nebo vehikulum (solný roz-
tok). Po nadávkování se krevní tlak sleduje nepřetržitě. Výsledky
jsou uvedeny na obr. 2 až 7.

Používají-li se sloučeniny podle vynálezu pro shora uvedený
účel, mohou být kombinovány s jedním nebo více farmaceuticky při-
jatelnými nosiči, například rozpouštědly, ředidly a podobně,
a mohou být aplikovány orálně ve formách jako jsou tablety, kaps-
le, dispergovatelné prášky, granule nebo suspenze, obsahující
například asi 0,05 až 5 % suspenčního činidla, sirupy, obsahu-
jící například asi 10 až 50 % cukru, a tinktury, obsahující
například asi 20 až 50 % ethanolu, a podobně, nebo parenterálně
ve formě sterilních injekčních roztoků nebo suspenzí, obsahují-
cích asi 0,05 až 5 % suspenčního činidla v isotonickém médiu.
Takové farmaceutické přípravky mohou v kombinaci s nosičem obsa-
hovat například 0,05 až asi 90, obvykle asi 5 až 60 % hmotnost-
ních účinné složky.

Účinná dávka použité účinné složky se může lišit v závislos-
ti na konkrétní použité sloučenině, způsobu aplikace a vážnosti
daného onemocnění. Obecně se však uspokojujících výsledků dosáhne,
jsou-li sloučeniny podle vynálezu aplikovány v denní dávce asi
0,5 až asi 500 mg/kg tělesné hmotnosti zvířete, výhodně podávané
rozděleně dvakrát až čtyřikrát denně nebo ve formě se zpomaleným
uvolňováním. Pro největší savce je celková denní dávka asi 1 až
100, výhodně asi 2 až 80 mg. Dávkové formy, vhodné pro interní
použití, obsahující asi 0,5 až 500 mg účinné sloučeniny důkladně
promísěné s pevným nebo kapalným farmaceuticky přijatelným nosi-
čem. Tento dávkovací režim je možno podávat za den několik oddě-
lených dávek nebo je možno dávku úměrně snížit podle potřeb tera-
peutické situace.

Uvedené účinné sloučeniny je možno aplikovat orálně, stejně
jako intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní cestou. Pevné
nosiče zahrnují škrob, laktózu, fosforečnan divápenatý, mikro-
krystalickou celulózu, sacharózu a kaolin a mezi kapalnými nosiči
patří sterilní voda, polyethylenglykoly, neionogenní povrchově
aktivní látky a jedlé oleje, jako je kukuřičný, podzemnicový
a sezamový olej a volí se podle charakteru účinné složky a kon-
krétní požadované aplikační formy. Výhodně mohou být přítomny dal-
ší přísady, používané obvykle při přípravě farmaceutických pří-
pravků, jako jsou aromatizační přísady, barviva, konzervační
prostředky a antioxidanty, například vitamin E, kyselina askorbo-
vá, BHT a BHA.

Výhodnými farmaceutickými přípravky z hlediska snadnosti
přípravy a aplikace jsou pevné přípravky, zejména tablety a kaps-
le, plněné pevnou nebo kapalnou látkou. Výhodná je orální aplika-
ce sloučenin.

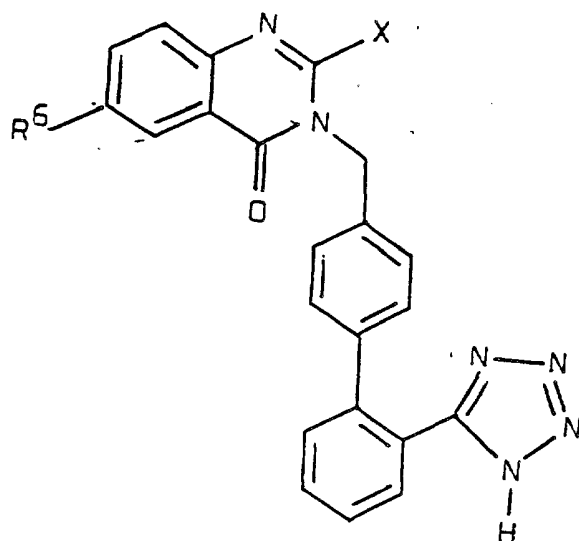
Tyto sloučeniny je také možno podávat parenterálně nebo
intraperitoneálně. Roztoky nebo suspenze těchto účinných slouče-
nin ve formě volné báze nebo farmaceuticky přijatelné soli je
možno připravovat ve vodě, výhodně ve směsi s povrchově aktivní
látkou, jako je hydroxypropylcelulóza. Disperze je možno přípra-
vovat také v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a jejich
směsích v olejích. Za běžných podmínek skladování a použití obsa-

mají tyto přípravky konzervační přísadu proti růstu mikroorganismů.

Farmaceutické formy, vhodné pro injekční aplikaci, zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro přípravu magistraliter sterilních injekčních roztoků nebo disperzí. V každém případě musí být forma sterilní a do té míry kapalná, že umožňuje snadnou injekční aplikaci. Musí být stálá za podmínek výroby a skladování a musí být chráněna proti kontaminujícímu působení mikroorganismů, jako jsou bakterie a houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo disperzní prostředí, obsahující například vodu, ethanol, polyol /například glycerol, propylenglykol a kapalný polyethylenglykol/, jejich vhodné směsi a rostlinné oleje.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2,3,6-Substituovaná chinazolinonová sloučenina obecného vzorce I

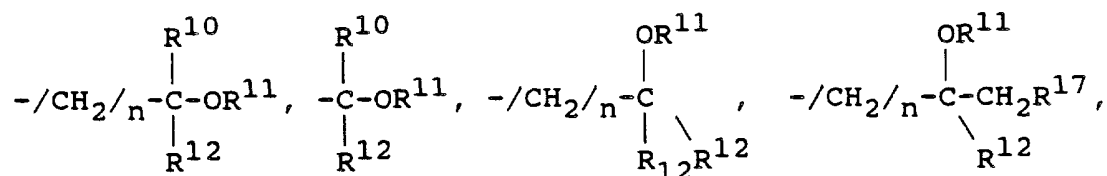


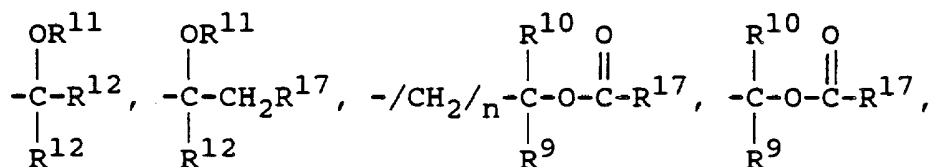
kde

X je přímý nebo větvený alkyl s 3 až 5 uhlíkovými atomy,

n je 1 až 3,

R⁶ je skupina vzorce





kde

R^9 je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

R^{10} je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

avšak s podmínkou, že R^9 a R^{10} nemohou současně znamenat vodík,

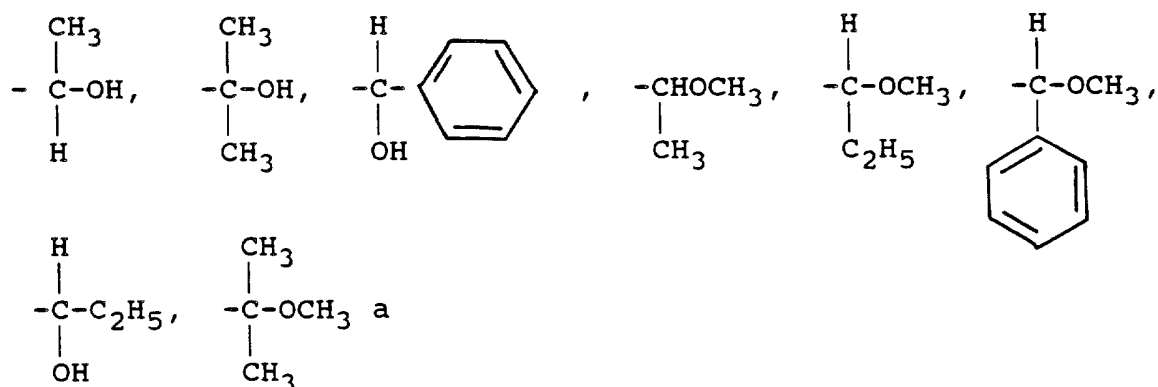
R^{11} je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^{12} je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

R^{17} je přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy

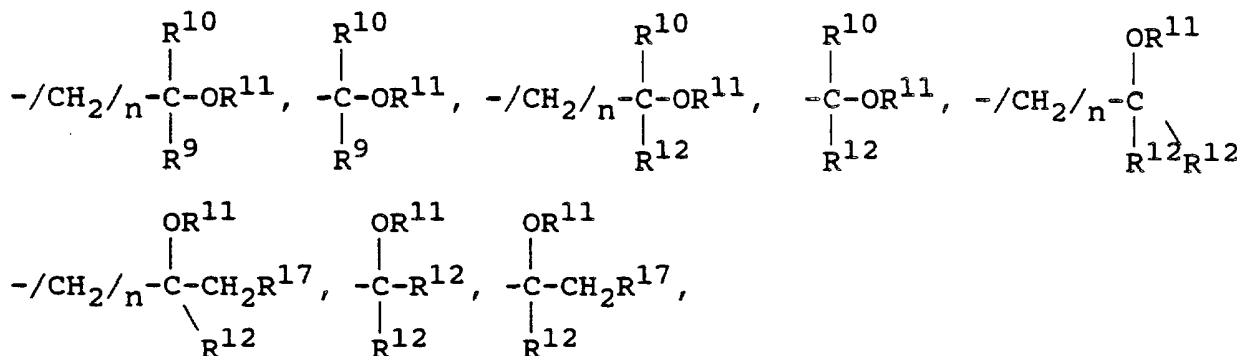
a její farmaceuticky přijatelné soli.

2. 2,3,6-Substituovaná chinazolinonová sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^6 je skupina vzorce



X je alkyl se 4 uhlíkovými atomy.

3. 2,3,6-Substituovaná chinazolinonová sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde X je přímý nebo větvený alkyl se 4 uhlíkovými atomy, R⁶ je skupina vzorce



kde

R⁹ je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl nebo alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy monosubstituovaný fenyl,

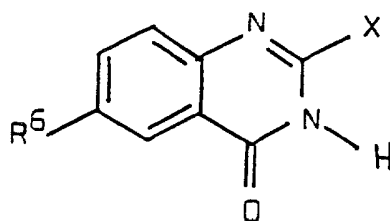
R¹⁰ je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl nebo fenyl monosubstituovaný alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R¹¹ je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R¹² je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 3 uhlíkovými atomy, fenyl nebo fenyl monosubstituovaný alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy, a

R¹⁷ je přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy.

4. Chinazolinonová sloučenina obecného vzorce

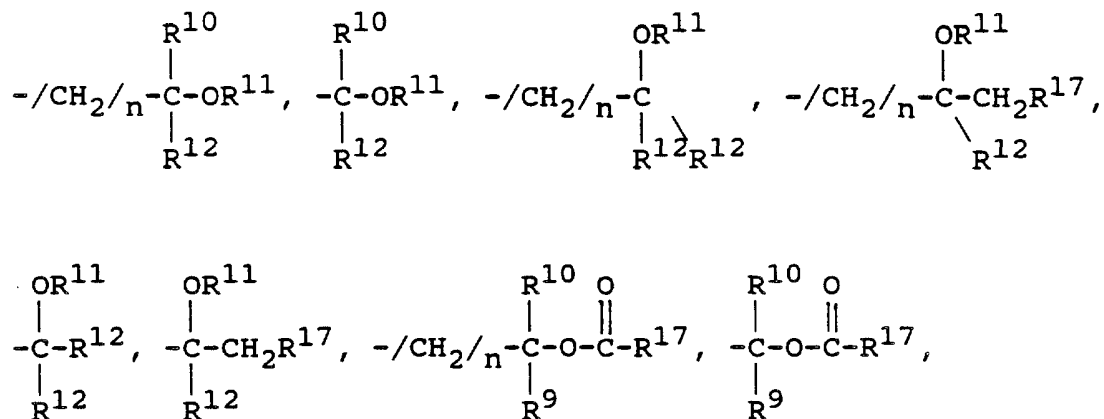


kde

X je přímý nebo větvený alkyl se 3 až 5 uhlíkovými atomy,

n je 1 až 3

R⁶ je skupina vzorce



R^9 je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

R^{10} je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

avšak s podmínkou, že R^9 a R^{10} nemohou současně znamenat vodík,

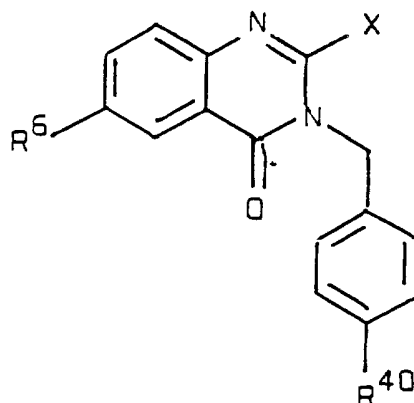
R^{11} je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^{12} je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

R^{17} je přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

jakožto meziprodukt pro výrobu 2,3,6-substituované chinazolinonové sloučeniny podle nároku 1.

5. Chinazolinonová sloučenina obecného vzorce



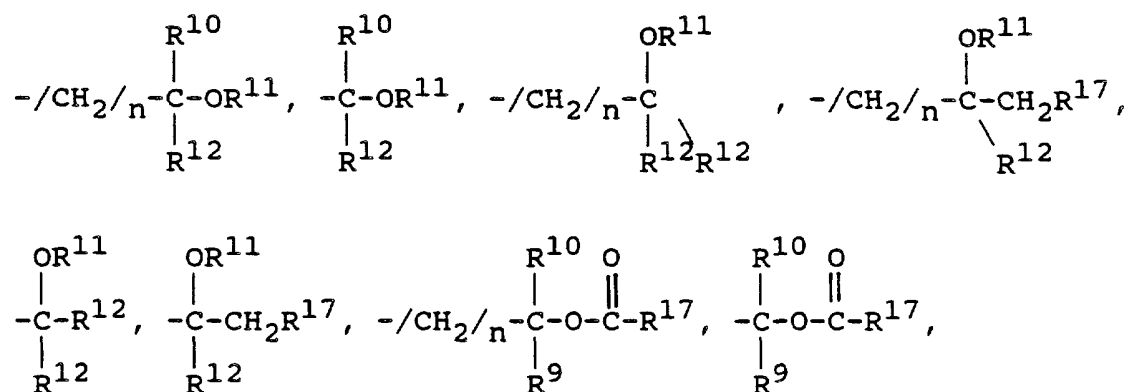
kde

R^{40} je jod, brom nebo skupina $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$,

X je přímý nebo větvený alkyl se 3 až 5 uhlíkovými atomy,

n je 1 až 3,

R^6 je skupina vzorce



kde

R^9 je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin thiofen nebo furan.

R^{10} je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

avšak s podmínkou, že R^9 a R^{10} nemohou současně znamenat vodík,

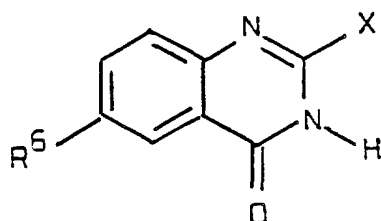
R^{11} je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^{12} je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, monosubstituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy, $-\text{CF}_3$, nitro, O-alkyl s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo $-\text{NH}_2$, a dále pyridin, thiofen nebo furan,

R^{17} je přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

jakožto meziprodukt pro výrobu 2,3,6-substituované chinazolinové sloučeniny podle nároku 1.

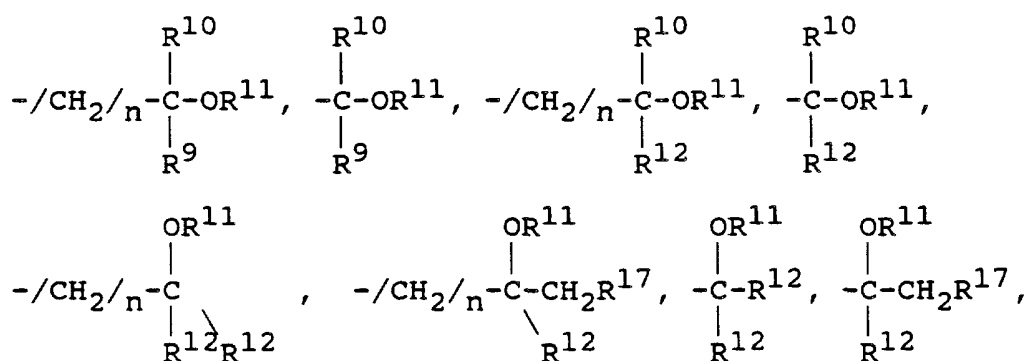
6. Chinazolinonová sloučenina podle nároku 4 obecného vzorce



kde

X je přímý nebo větvený alkyl se 3 až 5 uhlíkovými atomy,

R⁶ je skupina vzorce



kde

R⁹ je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, fenyl monosubstituovaný alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

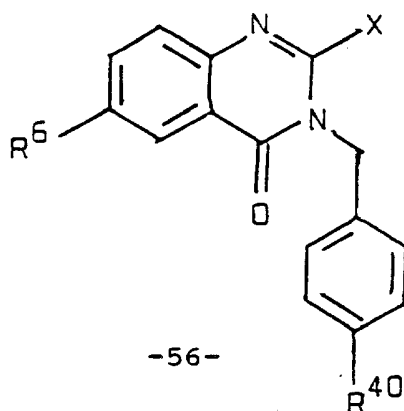
R¹⁰ je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, fenyl monosubstituovaný alkylem a 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R¹¹ je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R¹² je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, fenyl monosubstituovaný alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy

jakožto meziprodukt pro výrobu 2,3,6-substituované chinazolinonové sloučeniny podle nároku 1.

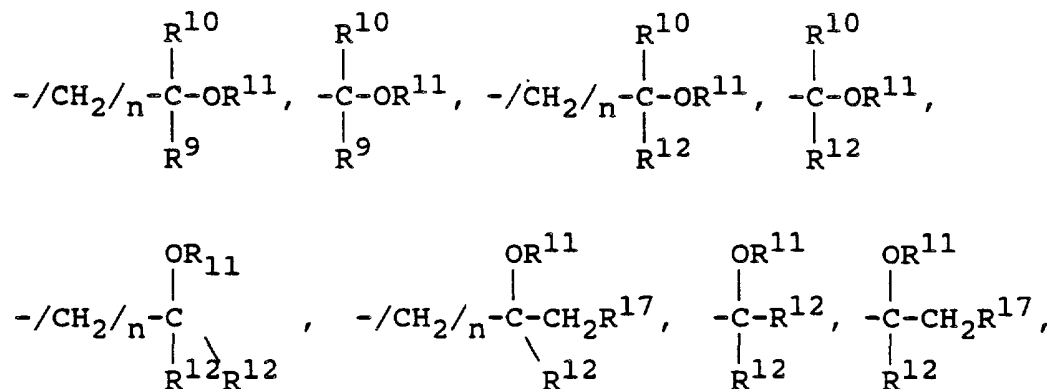
7. Chinazolinonová sloučenina podle nároku 5 obecného vzorce



kde

R^{40} je jod, brom nebo skupina $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$,

X je přímý nebo větvený alkyl se 3 až 5 uhlíkovými atomy,



R^9 je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, fenyl monosubstituovaný alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^{10} je vodík, alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, fenyl monosubstituovaný alkylem a 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^{11} je vodík, přímý nebo větvený alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^{12} je alkyl s přímým řetězcem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenyl, fenyl monosubstituovaný alkylem s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

jakožto meziprodukt pro výrobu 2,3,6-substituované chinazolinonové sloučeniny podle nároku 1.

8. 2,3,6-Substituovaná chinazolinonová sloučenina podle nároku 1, kterou je

2-butyl-6-(1-hydroxyethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,

2-butyl-6-(1-methylethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,

2-butyl-6-(1-methoxy-1-methylethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon - sodná sůl,

2-butyl-6-(1-hydroxypropyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,

2-butyl-7-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,

2-butyl-6-(1-methoxypropyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,

2-butyl-6-(methoxyfenylmethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,

2-butyl-6-(1-methoxy-1-methylethyl)-3-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,
 6-[1-(acetyloxy)ethyl]-2-butyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon,
 2-butyl-6-(hydroxyfenylmethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon nebo
 2-butyl-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-4(3H)-chinazolinon - monosodná sůl.

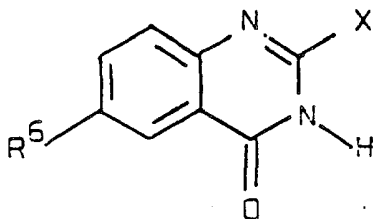
9. Chinazolinonová sloučenina podle nároku 4, kterou je

2-butyl-6-(1-hydroxyethyl)-4(1H)-chinazolinon,
 2-butyl-6-[(1-hydroxy-(2,2,2-trimethyl)ethyl)]-4(1H)-chinazolinon,
 2-butyl-6-(1-hydroxypropyl)-4(1H)-chinazolinon,
 2-butyl-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4(1H)-chinazolinon,
 2-butyl-6-(1-hydroxyethyl)-4(1H)-chinazolinon,
 2-butyl-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4(1H)-chinazolinon nebo
 2-butyl-6-(hydroxyfenylmethyl)-4(1H)-chinazolinon,

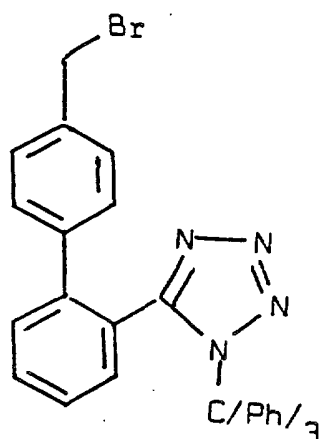
jakožto meziprodukt pro výrobu 2,3,6-substituované chinazolinonové sloučeniny podle nároku 1.

10. Farmaceutický prostředek, vhodný k léčení angiotensínem vyvolané hypertenze nebo kongestivního srdečního selhání u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje vhodný farmaceutický nosič a účinné množství 2,3,6-substituované chinazolinonové sloučeniny podle nároku 1.

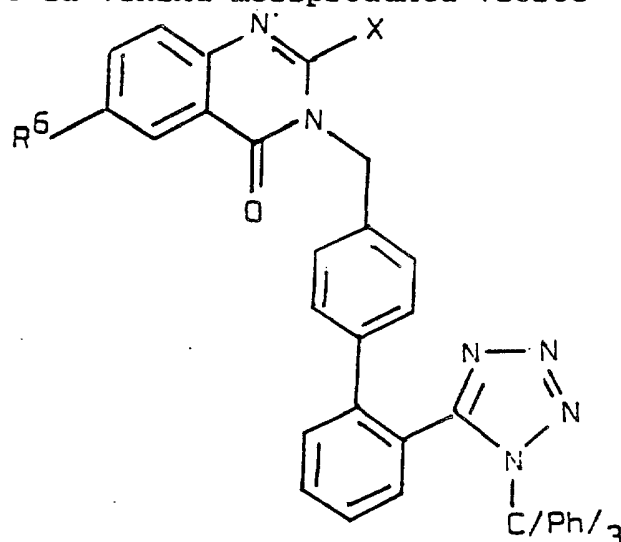
11. Způsob přípravy 2,3,6-substituované chinazolinonové sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se alkyluje sloučenina vzorce



kde R^6 a X mají význam uvedený v nároku 1, sloučeninou vzorce

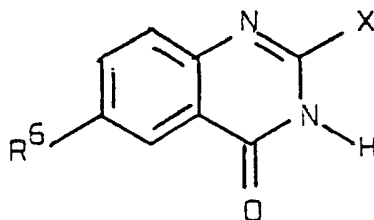


v přítomnosti báze v rozpouštědle, jako acetonu, za zahřívání na 20 až 60 °C za vzniku meziproductu vzorce

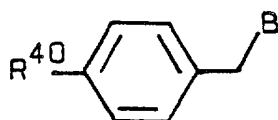


a tento meziproduct se míchá se zředěnou kyselinou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.

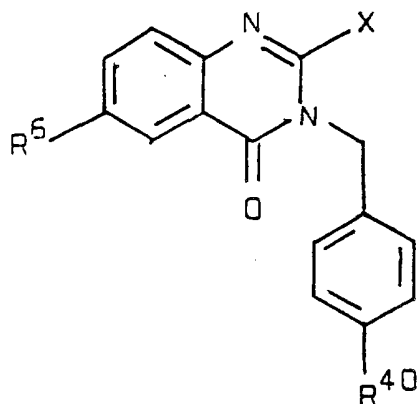
12. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce



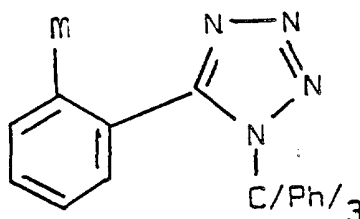
kde R⁶ a X mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat se sloučeninou vzorce



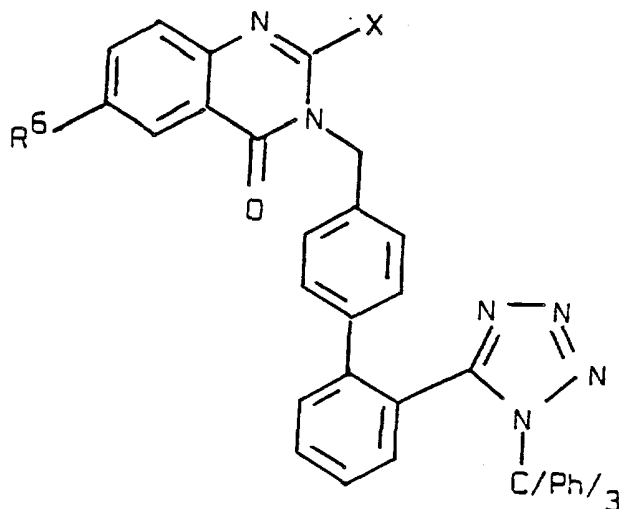
kde R^{40} je vybráno ze skupiny zahrnující jod, brom a skupinu $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ a B je vhodná snadno odštěpitelná skupina, vybraná ze skupiny zahrnující jod, brom, chlor, methansulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu a $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, v přítomnosti báze v polárním rozpouštědle, jako je aceton, za vzniku meziprodktu vzorce



který se nechá reagovat se sloučeninou vzorce

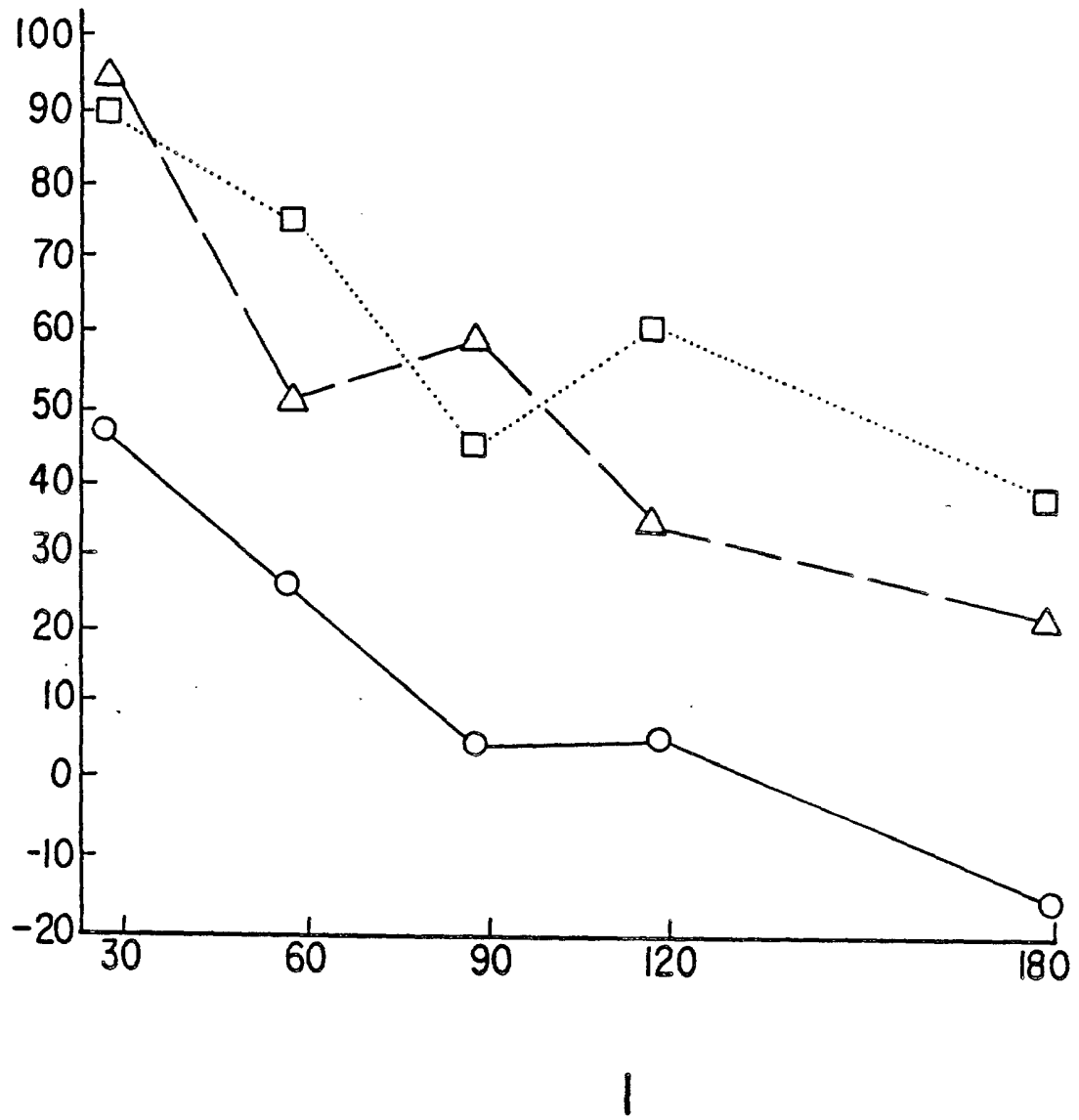


kde M je zvoleno ze skupiny zahrnující $-\text{MgBr}$, $-\text{Sn}(\text{alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo fenyl})$, komplex Li a Zn, na meziprodukt vzorce

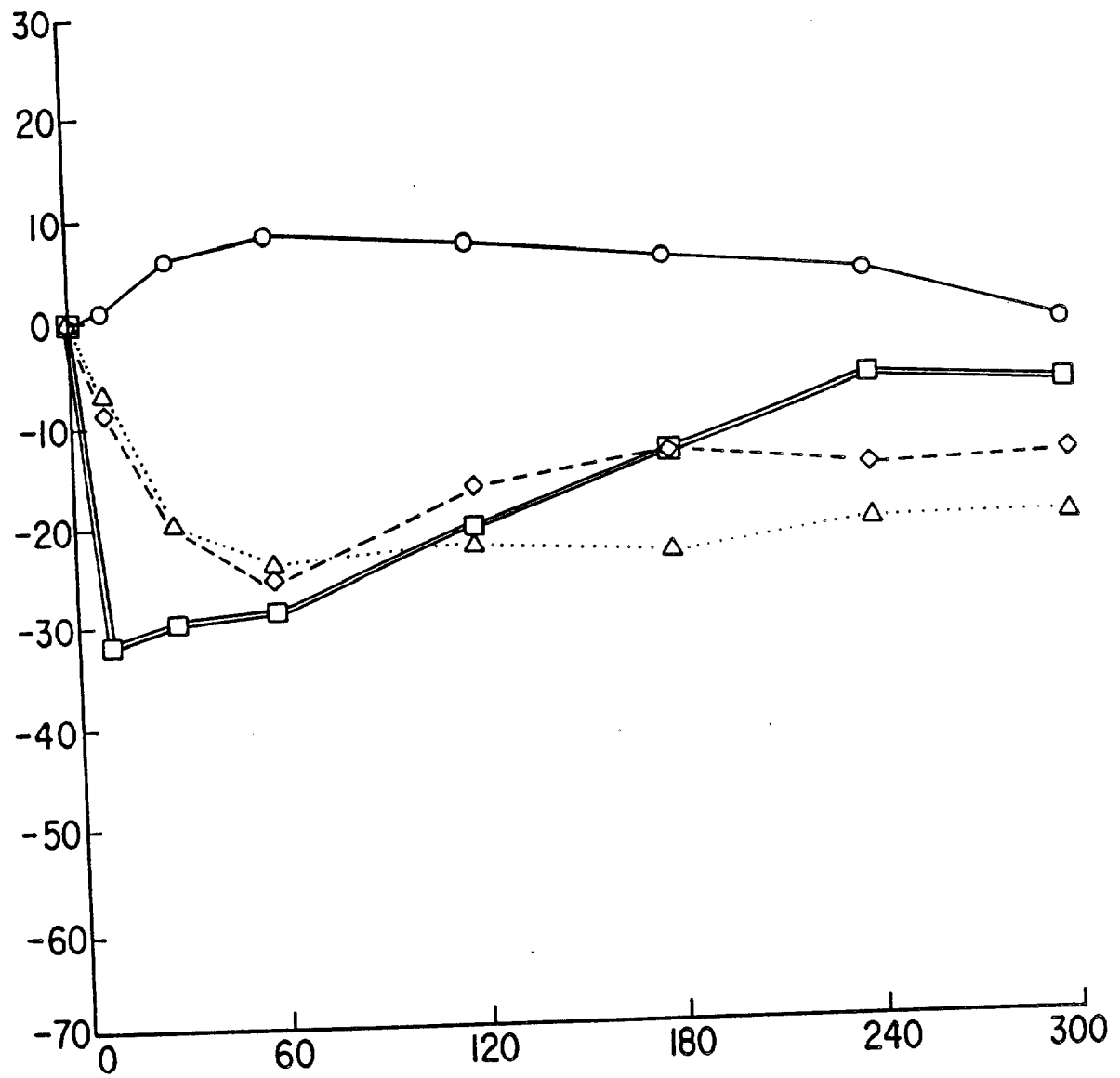


a takto vzniklý meziprodukt se nechá reagovat se zředěnou kyselinou na sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1.

CZ 281429 B6



CZ 281429 B6



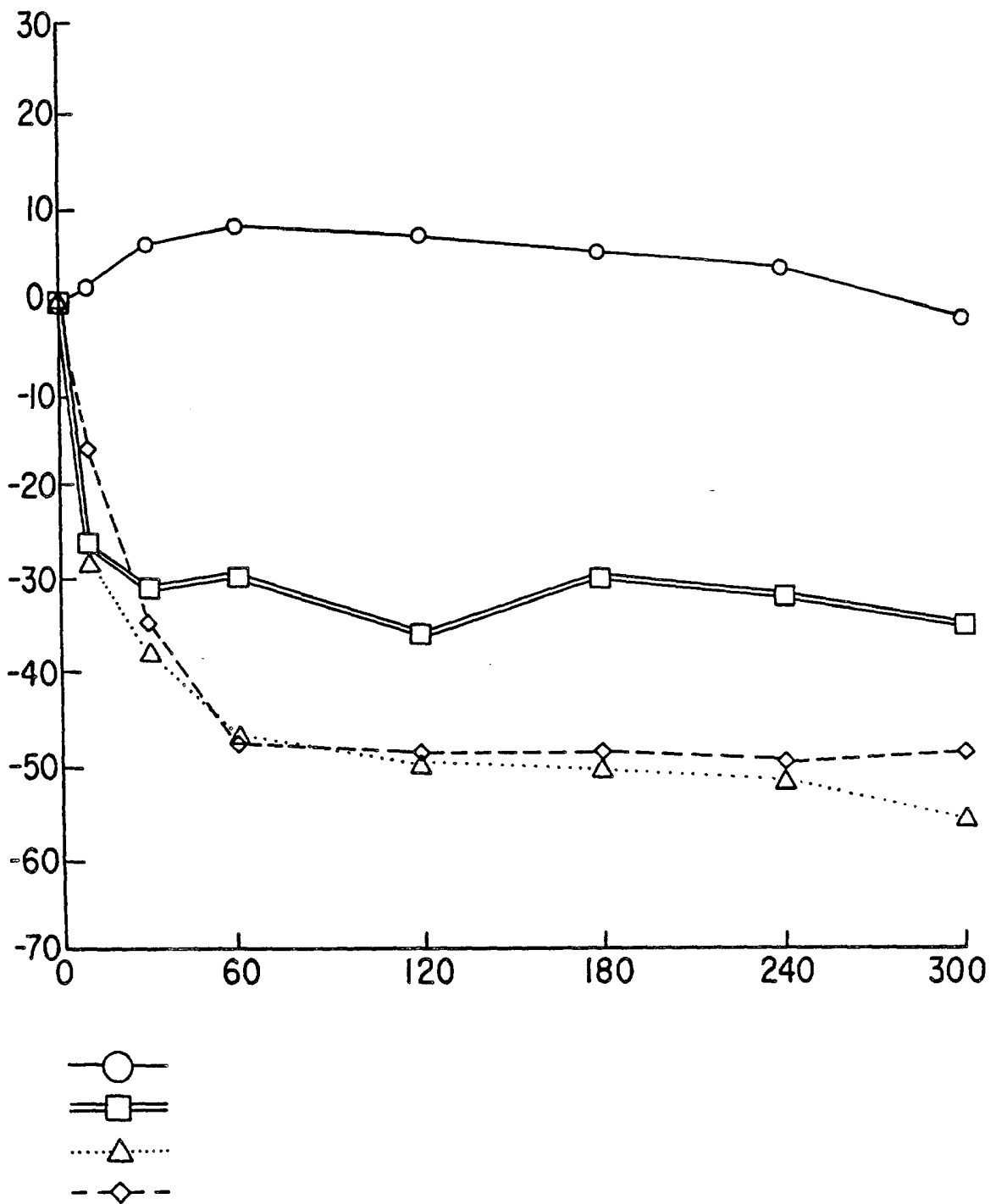
—○—

==□==

...△...

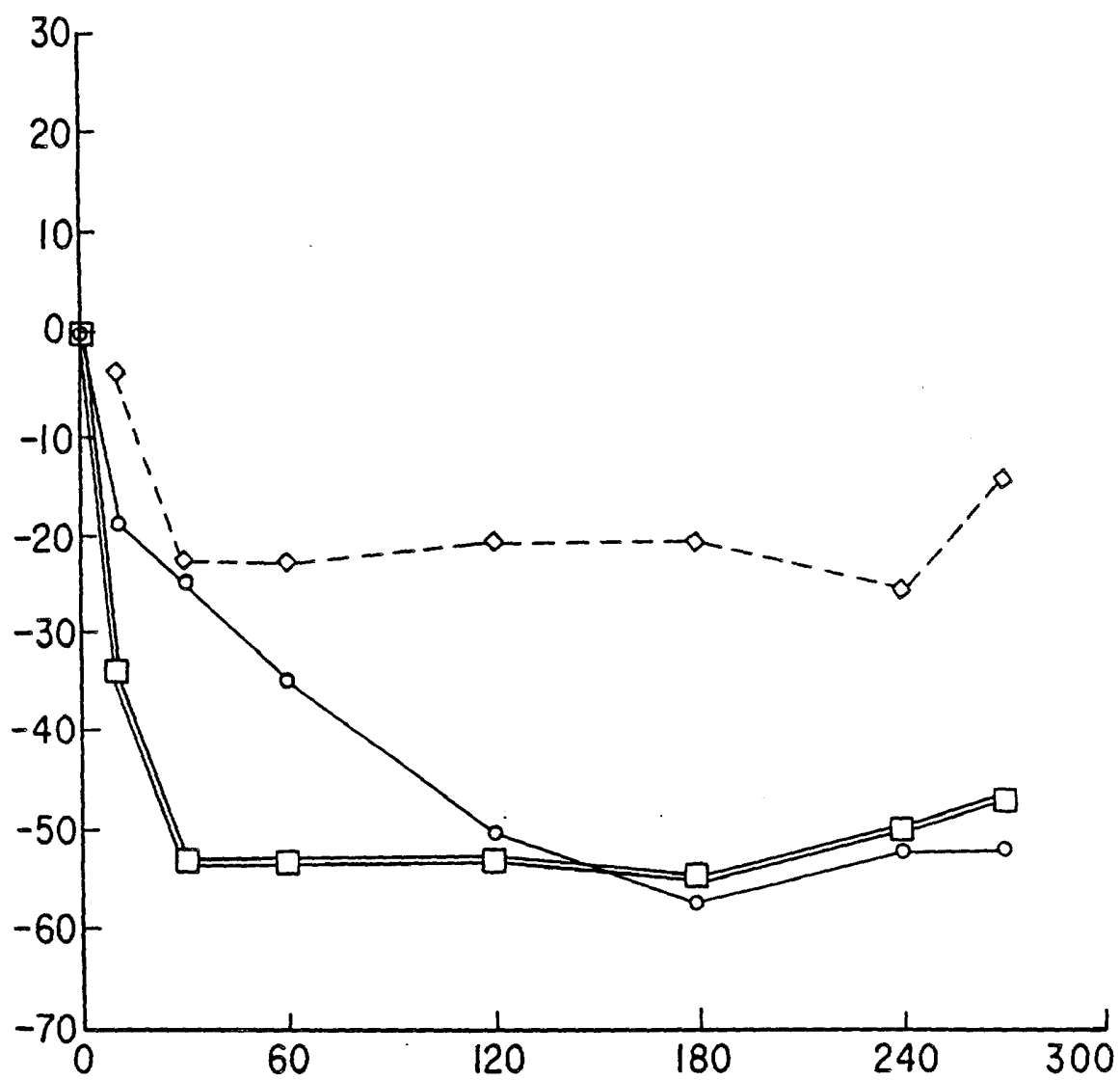
-◇-

CZ 281429 B6



3

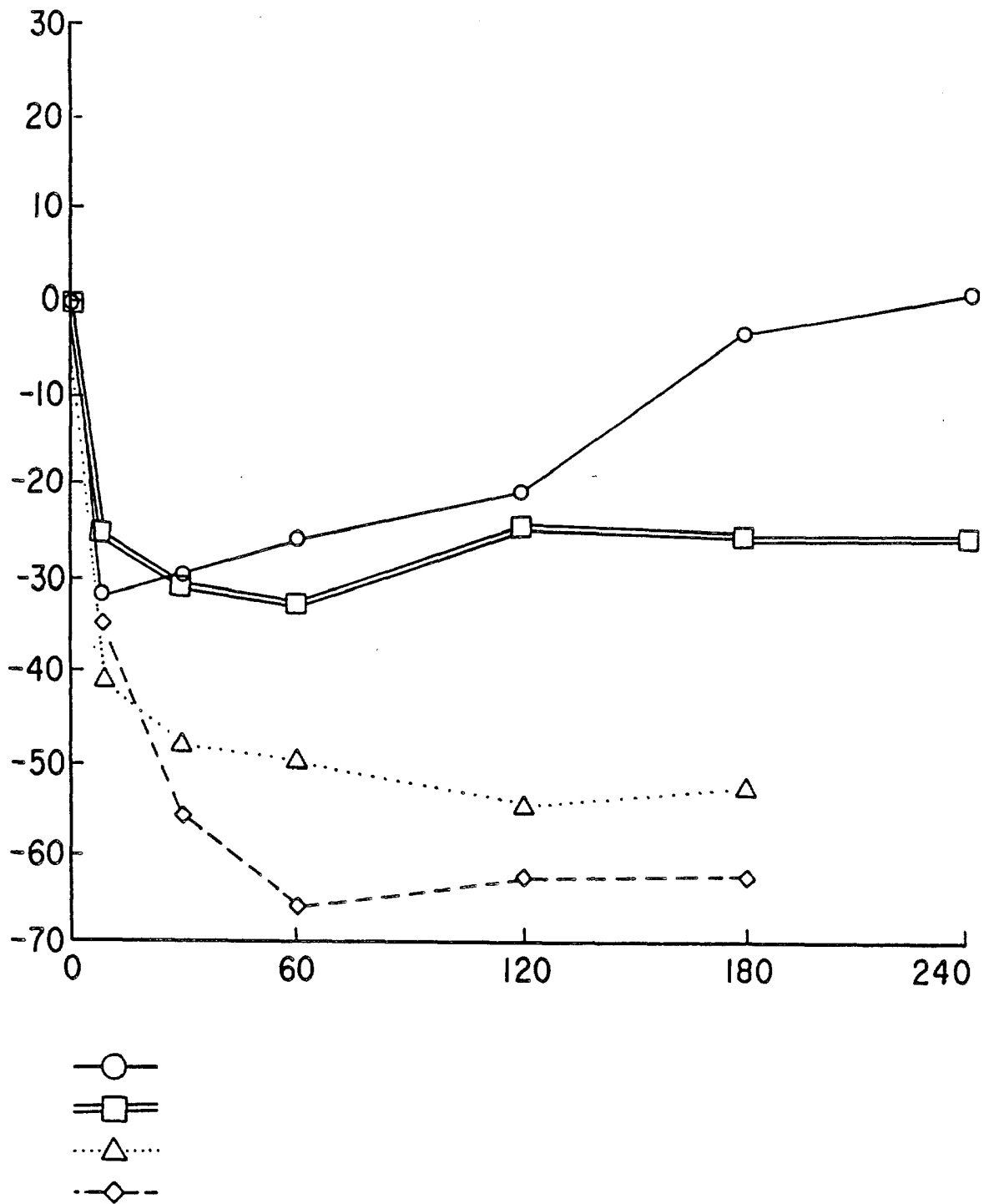
CZ 281429 B6



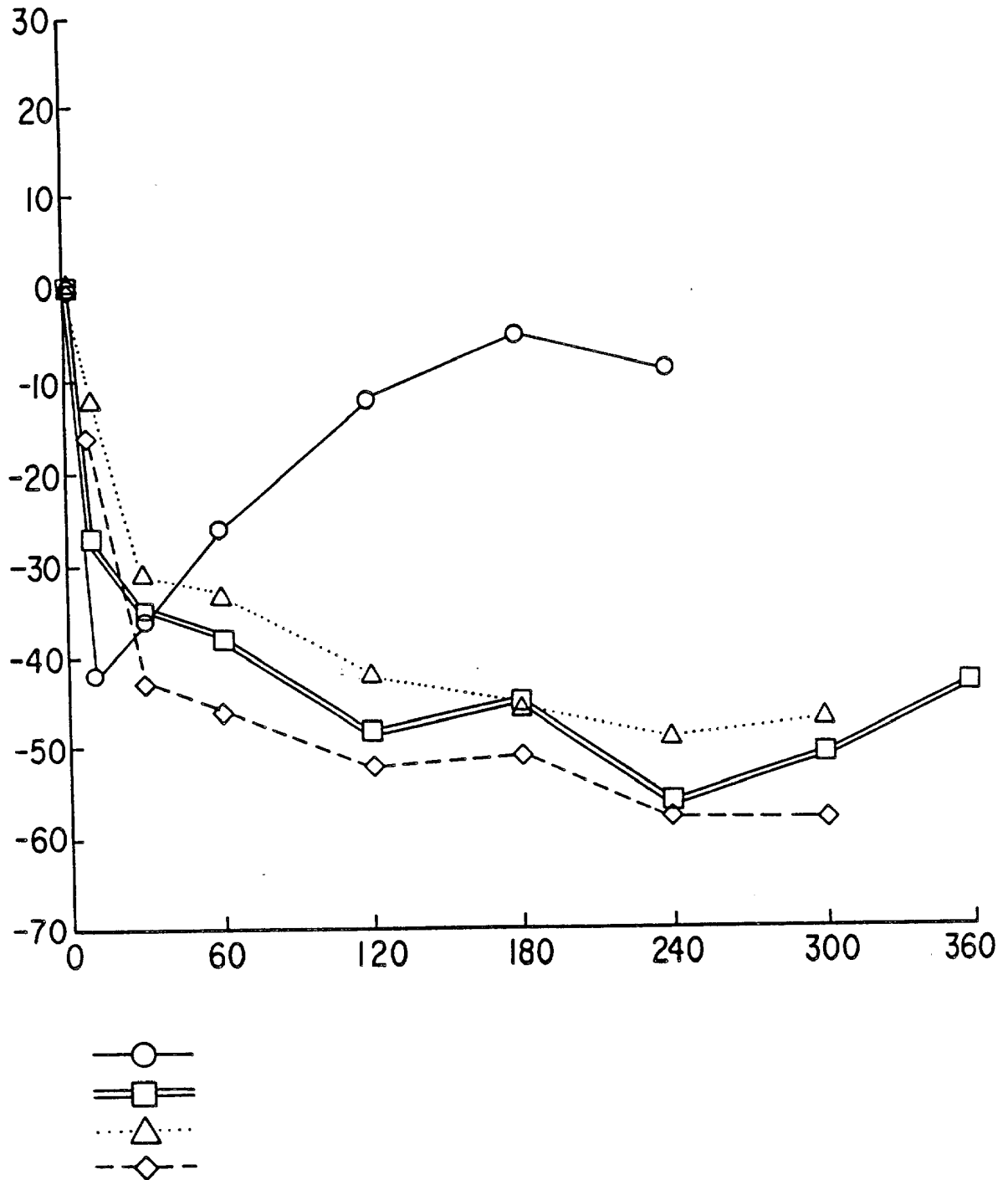
—○—

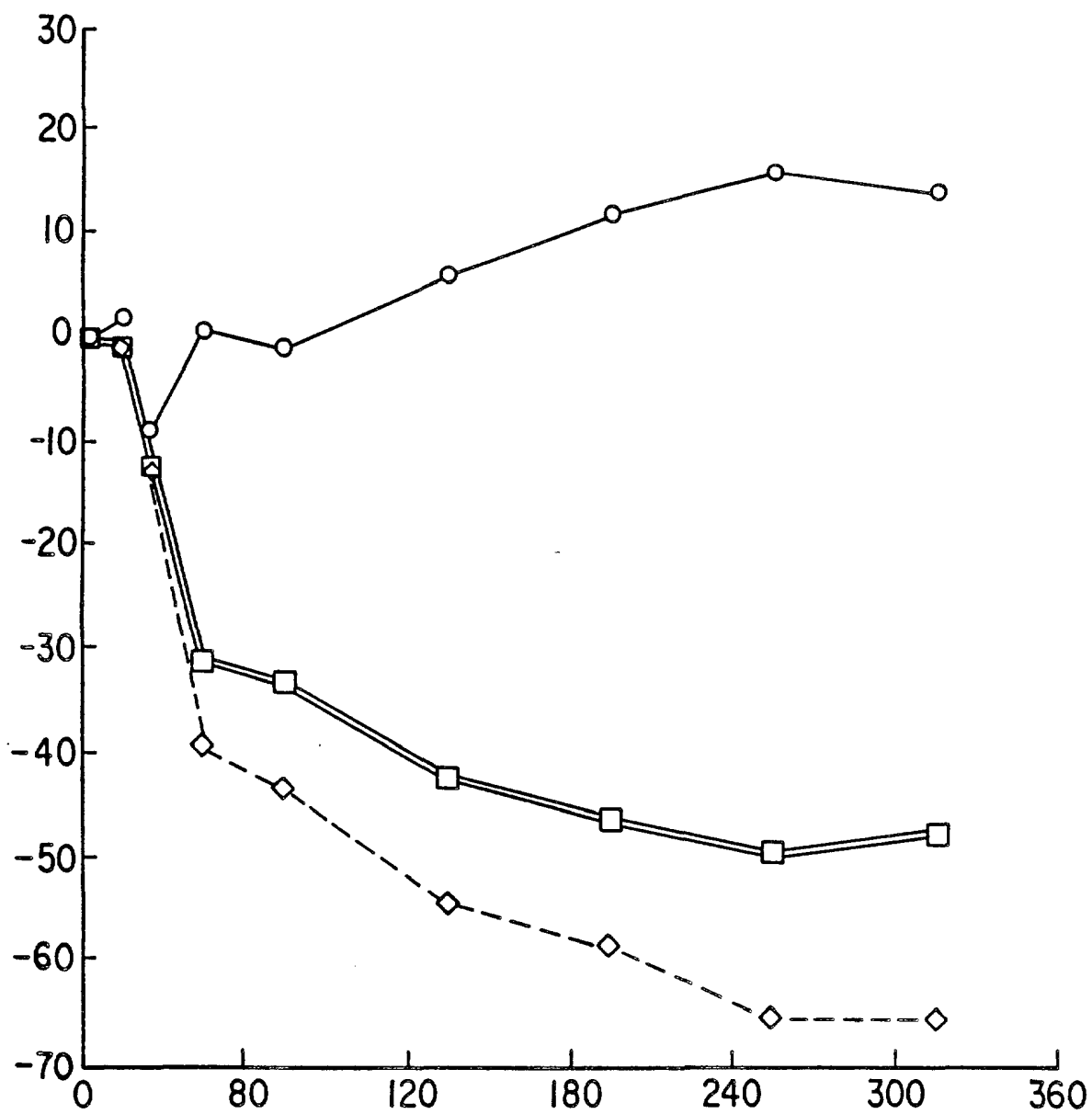
==□==

-◇-



CZ 281429 B6





—○—

=□=

--◇--