



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 00784

(22) A bejelentés napja: 1994. 03. 17.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 43 08 788.4 1993. 03. 18. DE

(40) A közzététel napja: 1995. 01. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 09. 28.

(11) Lajstromszám:

216 829 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 471/04

C 07 D 209/86

C 07 D 209/94

C 07 D 403/10

A 61 K 31/40

A 61 K 31/44

A 61 K 31/41

(72) Feltalálók:

dr. Beuck, Martin, Erkrath (DE)

dr. Dressel, Jürgen, Wuppertal (DE)

dr. Fey, Peter, Wuppertal (DE)

dr. Hanko, Rudolf H., Düsseldorf (DE)

dr. Hübsch, Walter, Wuppertal (DE)

dr. Kazda, Stanislav, Wuppertal (DE)

dr. Knorr, Andreas, Erkrath (DE)

dr. Krämer, Thomas, Wuppertal (DE)

dr. Müller, Ulrich E., Wuppertal (DE)

dr. Müller-Gliemann, Matthias, Solingen (DE)

dr. Stasch, Johannes-Peter, Solingen (DE)

dr. Wohlfeil, Stefan, Hilden (DE)

dr. Zaiss, Siegfried, Wuppertal (DE)

(73) Szabadalmaz:

Bayer AG., Leverkusen (DE)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Kétszeresen kondenzált pirrolcsoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány tárgyát heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok, előállítási eljárásuk, valamint gyógyászati készítményekben, különösen vérnyomáscsökkentő és érelmeszesedést gátló hatású készítményekben történő alkalmazásuk képezi. A képletben

A és B jelentése együtt $-(CH_2)_3-$ vagy (a kapcsolódási szénatomokkal együtt)-fenilén-csoport,

D és E jelentése a kapcsolódási szénatomokkal együtt fenilén- vagy egy piridilén-csoport – a képletekben

R¹ és R³ jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

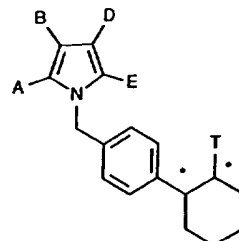
T jelentése $-CO_2R^4$, $-CO-NHSO_2R^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

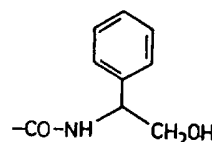
R⁶ jelentése fenilcsoport, amely egyenes szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

vagy

T jelentése tetrazolilcsoport, amely adott esetben tri-fenil-metil-csoporttal helyettesített.



(I)



(j)

HU 216 829 B

A találmány tárgyát új heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok, előállítási eljárásuk, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, különösen vérnyomáscsökkentő és érelmeszesedést gátló hatású készítmények képezik.

Ismert, hogy a renin, amely egy proteolitikus enzim, az angiotenzinogénből *in vivo* lehasítja az angiotenzin I dekaeptidet, amelyik ezután a tüdőben, a vesékben és más szövetekben a vérnyomást növelő hatású angiotenzin II oktaeptiddé bomlik le. Az angiotenzin II különböző hatásai, így például az érszűkítő hatás, a vesékben a Na^+ -visszatartó hatás, a mellékvesékben az aldosteron felszabadítása és a szimpatikus idegrendszer tónusnövelése szinergetikusan hatnak a vérnyomás-növekedés szempontjából.

A fentiek mellett az angiotenzin II a sejteknek, így például a szívizomsejteknek és a simaizom sejteknek a növekedését és szaporodását elősegíti, és ezek különböző betegségi állapotok (például magas vérnyomás, érelmeszesedés, szívelégtelenség) kialakulását segítik elő.

A renin-angiotenzin-rendszerbe (RAS) történő beavatkozás a reninaktivitás gátlása mellett történhet az angiotenzin átalakító rendszer (ACE) aktivitásának a gátlása, valamint az angiotenzin II receptorok blokádja útján.

Az EP-A 407 102, 399 731, 399 732, 324 377 és 253 310 számú szabadalmi leírások A II antagonistikus hatású heterociklusos vegyületeket ismertetnek.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok – a képletben

A és B jelentése együtt (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoport,

D és E jelentése együtt (e), (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport – a képletekben

R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

T jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R^4 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése fenilcsoport, amely egyenes szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

vagy

T jelentése tetrazolilcsoport, amely adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített – adott esetben sztereoizomereik formájában, valamint a vegyületek sói.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előfordulhatnak sóik formájában is. A sók szerves vagy szervetlen bázisokkal vagy savakkal képzett sók.

A találmányunk szerint előnyösek a fiziológiailag elfogadható sók. Az új heterotriciklusos csoporttal he-

lyettesített fenil-ciklohexán-1-karbonsavak és karbonsav-származékok fiziológiailag elfogadható sói lehetnek a találmány szerinti vegyületeknek ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal képzett sói. Előnyösek például a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, toluolszulfonsavval, benzolszulfonsavval, naftalin-diszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, tejsavval, borkósavval, citromsavval, fumársavval, maléinsavval vagy benzoéssavval képzett sók.

A fiziológiailag elfogadható sók lehetnek a találmány szerinti vegyületek fémsói és ammóniumsói is, abban az esetben, ha a vegyületek szabad karboxilcsoportot tartalmaznak. Előnyösek például a nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, továbbá az ammóniumsók, amelyek lehetnek ammóniával vagy szerves aminokkal, például etil-aminnal, di-, illetve trietil-aminnal, di-, illetve trietanol-aminnal, diciklohexil-aminnal, dimetil-amino-etanolal, argininnel, lizinnel vagy etiléndiaminnal képzett sók.

A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak sztereoizomer formákként is, amelyek vagy mint kép és tükörkép (enantiomerek), vagy mint nem kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. A találmányunk magában foglalja az enantiomereket és diasztereomereket, továbbá ezek elegyeit is. A racémátok és a diasztereomerek ismert módon a sztereoizomeriai szempontból egységes komponensekké választhatók [E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962].

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében

A és B együtt (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoportot alkot,

35 D és E jelentése (e), (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport – a képletekben

R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő metilcsoport,

40 T jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,

45 R^6 jelentése o-tolil- vagy p-tolil-csoport,

T jelentése adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazolilcsoport, adott esetben izomereik alakjában, valamint a vegyületek sói.

50 Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek képletében

A és B jelentése együtt (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoport,

D és E jelentése együtt (e), (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport – a képletekben

R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő metilcsoport,

60 T jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,

R⁶ jelentése p-tolil-csoport, vagy

T jelentése adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazolilcsoport,

adott esetben izomereik alakjában, valamint a vegyületek sói.

A találmány tárgyát képező eljárás is az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amely szerint egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben

W jelentése lehasadó csoport, így klór-, bróm-, jód-atom, tozilát vagy mezilátcsoporthoz, előnyösen bróm-atom, és

X jelentése trifenil-metil-tetrazolilcsoport – vagy R⁴OCO-csoport, először egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben A, B, D és E jelentése a megadott –,

inert oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében, és adott esetben védőgáz légkörben egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben A, B, D, E és X jelentése a megadott – alakítunk,

és kívánt esetben a megfelelő karbonsavat előzetes hidrolízis és/vagy aktiválás után (V) általános képletű szulfonaminnal – a képletben R⁶ jelentése a megadott – vagy (Va) képletű aminnal

adott esetben bázis jelenlétében és/vagy segédanyag jelenlétében, például dehidratálószer jelenlétében inert oldószerben amidáljuk vagy szulfonamidáljuk,

és egy kapott tetrazolszármazékból adott esetben a trifenil-metil-csoportot ismert módon savval, előnyösen trifluor-ecetsavval vagy sósavval dioxánban lehasítjuk, és

kívánt esetben az izomereket elválasztjuk, és a sók előállítására a kapott vegyületet megfelelő bázissal vagy savval reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárást az a) reakcióvázlat szemlélteti.

Az eljárásban oldószerként a szokásos szerves oldószereket használjuk, amelyek a reakciókörülmények között nem változnak. Ilyenek előnyösen az éterek, így a dietil-éter, a dioxán, a tetrahydrofurán, a glikol-dimetil-éter, vagy a szénhidrogének, így a benzol, a toluol, a xilol, a hexán, a ciklohexán, és az ásványolaj-frakciók, vagy a halogénezett szénhidrogének, így a diklór-metán, a triklór-metán, a szén-tetraklorid, a diklór-etilén, a triklór-etilén és a klór-benzol, vagy az etil-acetát, a trietil-amin, a piridin, a dimetil-szulfoxid, a dimetil-formamid, a hexametil-foszforsav-triamid, az acetonitril, az acetone és a nitro-metán. Alkalmazhatjuk a felsorolt oldószerek elegyét is. Előnyös a dimetil-formamid és a tetrahydrofurán.

A találmány szerinti eljárásban bázisként általában szervetlen vagy szerves bázisokat alkalmazunk. Ilyenek előnyösen az alkálifém-hidroxidok, így például a nátrium-hidroxid vagy a kálium-hidroxid, az alkáliföldfém-hidroxidok, így például a bárium-hidroxid, az alkálifém-karbonátok, így a nátrium-karbonát vagy a kálium-karbonát, az alkáliföldfém-karbonátok, így a kalcium-kar-

bonát vagy az alkálifém- vagy alkáliföldfém-alkoholátok, így a nátrium- vagy kálium-metanolát, a nátrium- vagy kálium-etanolát vagy kálium-terc-butylát, vagy a szerves aminok [tri(C₁–C₆ alkil)-aminok], így a trietil-amin vagy a heterociklusos aminok, így az 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán (DABCO), az 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU), a piridin, a diamino-piridin, a metil-piperidin és a morfolin. Bázisként alkalmazhatunk alkálifémeket is, így nátriumot vagy ezek hidridjeit, így nátrium-hidridet. Előnyösen nátrium-hidridet, kálium-karbonátot, trietil-amint, piridint, kálium-terc-butylátot, DBU-t vagy DABCO-t használunk.

A bázist általában 1 mol (III) általános képletű vegyületre számítva 0,05 mol és 10 mol közötti mennyiségben, előnyösen 1 mol és 2 mol közötti mennyiségben használjuk.

A találmány szerinti eljárást általában –30 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen –10 °C és +60 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

A találmány szerinti eljárást általában normál nyomáson végezzük. Dolgozhatunk azonban túlnyomáson is, vagy alacsonyabb nyomáson is (például 0,5 és 5 bar közötti nyomáson).

A hidrolízis során bázisként a szokásos szervetlen bázisokat használjuk. Ilyenek előnyösen az alkálifém-hidroxidok és az alkáliföldfém-hidroxidok, így például a lítium-hidroxid, a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid és a bárium-hidroxid, vagy az alkálifém-karbonátok, így a nátrium- vagy kálium-karbonát, vagy nátrium-hidrogén-karbonát, vagy az alkálifém-alkoholátok, így a nátrium-metanolát, nátrium-etanolát, kálium-metanolát, kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát. Különösen előnyösen lítium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot használunk.

A hidrolízis során oldószerként vizet, vagy a hidrolízisnél szokásos szerves oldószereket használjuk. Ilyenek előnyösen az alkoholok, így a metanol, az etanol, a propanol, az izopropanol, a butanol vagy az éterek, így a tetrahydrofurán és a dioxán, vagy a dimetil-formamid és a dimetil-szulfoxid. Különösen előnyösen alkoholokat, így metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt használunk. Alkalmazhatjuk a felsorolt oldószerek elegyét is.

A hidrolízist lefolytathatjuk vizes savakkal, így például trifluor-ecetsavval, ecetsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, metánszulfonsavval, kénsavval vagy perklórsavval, előnyösen trifluor-ecetsavval.

A hidrolízist általában 0 °C és +100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen +20 °C és +80 °C közötti hőmérsékleten folytatjuk le.

A hidrolízis során általában normál nyomáson dolgozunk. Dolgozhatunk azonban alacsonyabb vagy megemelt nyomáson is (például 0,5 és 5 bar közötti nyomáson).

A hidrolízis során a bázist 1 mol és szerre számítva 1 és 3 mol közötti, előnyösen 1 és 1,5 mol közötti mennyiségben használjuk. A reagenseket előnyösen moláris mennyiségben alkalmazzuk.

A reakció lefolytatása során az első lépésben a találmány szerinti vegyületek karboxilátjai keletkeznek közben terméként, amelyeket izolálhatunk. A találmány

szerinti savakat a karboxilátnak a szokásos szervesetlen savakkal való kezelésével kapjuk meg. Ilyen savak lehetnek például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a kénsav, a foszforsav és a trifluor-ecetsav. A karbonsavak előállításánál az elszappanosítás bázisos reakció-elegyét előnyösen egy második lépésben a karboxilát izolálása nélkül savanyítjuk meg. A savat ezután a szokásos módon izolálhatjuk. Bázisos heterociklusos vegyületek esetén a karboxilát oldatát az előzőekben felsorolt savakkal kezelhetjük, és így a heterociklusos vegyületeknek szervesetlen savakkal képzett sóit kapjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek amidálását általában az előzőekben felsorolt oldószerek egyikében, előnyösen tetrahydrofuránban vagy diklór-metánban végezzük.

Az amidálást végezhetjük aktivált sav-halogeniddal [(IV) általános képletű vegyület, Y=halogénatom], amelyet a megfelelő savból tionil-kloriddal, foszfor-trikloriddal, foszfor-pentakloriddal, foszfor-tribromiddal vagy oxalil-kloriddal állíthatunk elő.

Az amidálást általában $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, normál nyomáson végezzük.

Bázisként az előzőekben felsorolt bázisokat használhatjuk, előnyösen trietil-amint és/vagy dimetil-amino-piridint, DBU-t vagy DABCO-t használunk.

A bázist 1 mol (IV) és (V) általános képletű vegyületre számítva 0,5 és 10 mol közötti mennyiségben, előnyösen 1 és 5 mol közötti mennyiségben használjuk.

Az amidálás során savmegkötő szerként alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátokat, így nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot, alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidokat, így például nátrium- vagy kálium-hidroxidot, vagy szerves bázisokat, így piridint, trietil-amint, N-metil-piperidint, vagy biciklusos amidineket, így 1,5-diazabicyclo[3.4.0]nonén-5-öt (DBN) vagy 1,5-diazabicyclo[3.4.0]undecén-5-öt (DBU) használunk. Előnyösen kálium-karbonátot alkalmazunk.

A dehidratálás során reagensként alkalmazhatunk karbodiimideket, így például diizopropil-karbodiimidet, diciklo-hexil-karbodiimidet vagy N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot vagy karbonil-vegyületeket, így karbonil-diimidazolt, vagy 1,2-oxazolium-vegyületeket, így 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolium-3-szulfonátot, vagy propán-foszforsavanhidridet, vagy izobutil-klór-formiátot, vagy benzotriazolil-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexil-fluor-foszfátot, vagy foszfonsav-difenil-észter-amidot, vagy metánszulfonsav-kloridot, adott esetben bázis, így trietil-amin vagy N-etil-morfolin vagy N-metil-piperidin vagy diciklohexil-karbodiimid vagy N-hidroxi-szukcinimid jelenlétében.

A savmegkötő szert és a dehidratáló reagenst 1 mol megfelelő karbonsavra számítva általában 0,5 és 3 mol közötti mennyiségben, előnyösen 1 és 1,5 mol közötti mennyiségben alkalmazzuk.

A (II) általános képletű ciklohexán-vegyületek nagy-részt újak, és előállíthatók úgy, hogy egy (VI) képletű vegyületet először palládium/C-vel hidrogénezünk az előzőekben megadott oldószerek egyikének a jelenlétében, előnyösen metanolban, hidrogénlégtörben, és a ka-

pott (VII) képletű vegyületet második lépésben klór-szulfonil-izocianáttal diklór-metánban a megfelelő cianovegyületté alakítjuk, majd nátrium-azid/trietil-ammónium-klorid elegyével az előzőekben felsorolt bázisok egyikének, előnyösen N,N-dimetil-formamidnak a jelenlétében nitrogénlégtörben a tetrazolilcsoportot bevisszük, majd a kapott vegyületet trifenil-metil-kloriddal reagáltatjuk az előzőekben felsorolt oldószerek és bázisok egyikének, előnyösen diklór-metánnak és trietil-aminnak a jelenlétében, és így a trifenil-metil-csoportot bevisszük, majd utolsó lépésként a metilénecsoportot brómozuk, adott esetben katalizátor jelenlétében.

A kettős kötés redukálását $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, 1 bar nyomáson végezzük.

A cianovegyületekké és a tetrazolilvegyületekké történő átalakítást általában az alkalmazott oldószerek forráspontján, normál nyomáson végezzük.

A trifenil-metil-csoportnak a tetrazolilgyűrűbe történő bevitelét általában $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten folytatjuk le.

A brómozást általában $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+90\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, normál nyomáson folytatjuk le. A reakcióban az előzőekben felsorolt oldószerek elegyét, előnyösen szén-tetrakloridot, továbbá a brómozáshoz N-bróm-szukcinimidet alkalmazunk.

A brómozásnál katalizátorként (starterként) például azo-bisz-izobutironitril, dibenzoil-peroxid, előnyösen azo-bisz-izobutironitril alkalmazható, és a katalizátort 0,01 mol és 0,1 mol közötti, előnyösen 0,01 mol és 0,05 mol közötti mennyiségben alkalmazzuk 1 mol (VII) általános képletű vegyületre számítva.

A (VI) képletű vegyület szintén új, és előállítható például úgy, hogy egy (VIII) képletű vegyületet az előzőekben megadott oldószerek egyikében, előnyösen toluolban 1,3-butadiénnel reagáltatunk hidrokinnon jelenlétében, $+180\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+230\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, mintegy 20 bar nyomáson [Eur. J. Med. Chem. 11, 493 (1976)].

A (VIII) képletű vegyület ismert, és ismert módon állítható elő.

A (IV) általános képletű vegyületek és a (VII) képletű vegyület újak, és előállíthatók például az előzőekben ismertetett eljárások szerint.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek, és ismert módon állíthatók elő.

Az (V) általános képletű vegyületek ismertek, és ismert eljárások szerint állíthatók elő.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előre nem várt értékes farmakológiai hatásspektrummal rendelkeznek.

A találmány szerinti vegyületek specifikus A II-antagonista hatásúak, mivel az angiotenzin II-nek a receptorokhoz való kötődését kompetitív módon gátolják. A vegyületek elnyomják az angiotenzin II érszűkítő és aldosteron-kiválasztást gátló hatását. Így gátolják a szimaizom-sejtek burjánzását.

A vegyületek ezért alkalmazhatók az artériás magas vérnyomás és érelmeszesedés kezelésére. Alkalmaskak a vegyületek a koronáriás szívmegetegedések, a szív-

elégtelenség, az agy teljesítőképességének zavarai, az ischémiás agymegbetegedések, a perifériás keringési zavarok, a vese és a mellékvese működési zavarai, a légcsőgörcsök és érrendszeri problémák következtében kialakult légzőszervi megbetegedések, a nátrium-visszatartás és az ödémák kezelésére.

Az angiotenzin által indukált összehúzódás gátlása

Mindkét nembe tartozó nyulakat nyakra való csapással megölünk, és bőrüket eltávolítjuk, vagy esetenként nembutallal (mintegy 60–80 mg/kg i.v.) altatjuk, és a mellkasuk felnyitásával öljük meg őket. A mellkasi aortát eltávolítjuk, megtisztítjuk a kötőszövetektől, 1,5 mm széles gyűrűszegmensekre osztjuk, és egyenként kezdeti, mintegy 3,5 g terheléssel 10 ml szervfürdőben 37 °C hőmérsékleten tartjuk szén-dioxiddal gázosított Krebs–Henseleit-tápoldatban, amelynek az összetétele a következő: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$; 1,2 mmol/l KH_2PO_4 ; 10 mmol/l glükóz; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ és 25 mmol/l NaHCO_3 .

Az összehúzódásokat izometriásan határozzuk meg Statham UC2-cellákkal hiderősítés (ífd Mülheim, illetve DSM Aalen) felhasználásával, és az eredményeket A/D-Wandler (System 570, Keithley München) felhasználásával írjuk ki, és értékeljük. Az agonista adagok hatás-görbéit (DWK) óránként határozzuk meg. Minden DWK-görbe esetén 3, illetve 4 ismétlést alkalmazunk a fürdőben, koncentrációként 4 perces időtartamokban. A DWK-t követően kimosási ciklust (16-szor mintegy 5 másodperc/perc az előzőekben megadott tápoldattal) alkalmazunk, és 28 perces nyugalmi, illetve inkubációs fázisokat iktatunk be, amelyekben az összehúzódások általában ismét eléri a kiindulási értéket.

A normális esetben felvett harmadik DWK magasságát vesszük vonatkoztatási alapnak a további átmenetekben a vizsgált anyag kiértékeléséhez. A vizsgált anyagokat az egymást követő DWK-kban mindig növekvő koncentrációban adagoljuk az inkubációs idő megkezdésétől kezdve a fürdőbe. Minden aortagyűrűt egész napon át ugyanazzal az agonistával stimulálunk.

Agonisták és standard koncentrációik
Alkalmazási térfogat egységnyi adagként = 100 µl

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	mmol/l
1 Noradrenalin	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
Szerotonin	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
Metoxamin	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
Angiotenzin II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml

Az IC_{50} -értékek számításához (az a koncentráció, ahol a vizsgált anyag 50%-os gátlást okoz) a 3.-szubmaximális agonista koncentrációnál elért hatást vesszük alapul.

A találmány szerinti vegyületek az angiotenzin II által indukált izolált nyúlaorta összehúzódását adagfüggően gátolják. A káliumdepolarizáció, illetve más agonisták által indukált összehúzódást nem, vagy nagy koncentrációban csak gyengén gátolják.

Vérnyomásmérés angiotenzin II-vel infundált patkányokon

Hím Wistar patkányokat (Moellegaard, Koppenhága, Dánia), amelyek 300–350 g testtömegűek, tiopentállal (100 mg/kg i. p.) altatunk. Légcsőmetszés után a combi artériába katétert helyezünk a vérnyomás mérésének céljából, és a combi vénákba pedig az angiotenzin II infúzió céljából helyezünk katétert, és egy további katétert helyezünk el ide a hatóanyag adagolásának céljából. A gangliongátló hatású pentolinium (5 mg/kg i.p.) adagolása után indítjuk az angiotenzin II infúziót ($0,3 \mu\text{g/kg/perc}$). Amikor a vérnyomásértékek stabil platót érnek el, beadagoljuk intravénásan, vagy 0,5%-os tilózban készített szuszpenzió vagy oldat formájában orálisan a vizsgálati anyagokat. A hatóanyagok hatására kialakuló vérnyomásváltozást átlagértékként $\pm \text{SEM}$ -ként adjuk meg a táblázatban.

Vérnyomáscsökkentő hatásosság éber, magas vérnyomású patkányoknál

A találmány szerinti vegyületek orális vérnyomáscsökkentő hatásosságát sebészeti úton indukált egyoldali veseartéria-szűkülettel rendelkező, éber patkányokon vizsgáljuk. E célból a jobb veseartériát ezüst csipesszel beszűkítjük, a csipesz két ága közötti távolság 0,18 mm. Ennél a magas vérnyomás formánál a fertőzést követő első 6 hétben a plazmarenin-aktivitás nő.

Az állatok artériás vérnyomását meghatározott időközönként mérjük a hatóanyag beadagolása után a farkmandzsetta-módszerrel. A vizsgálati anyagokat tilóz szuszpenzióban iszaposítjuk fel, és intragasztrálisan (orálisan) különböző adagokban adagoljuk garatszondán keresztül. A találmány szerinti vegyületek az artériás vérnyomást csökkentik magas vérnyomású patkányokban klinikailag megfelelő adagolásban.

A találmány szerinti vegyületek emellett gátolják a radioaktív angiotenzin II specifikus kötődését koncentrációtól függően.

A találmány szerinti vegyületek kölcsönhatása angiotenzin II receptorokkal a mellékvesekéreg membránfrakcióin (szarvasmarha)

Szarvasmarha mellékvesekérgét (NNR), amelyet frissen veszünk, és alaposan megtisztítunk a velőtől és a toktól, szukrózoldatban (0,32 m) Ultra-Turrax berendezéssel (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) durva membrán-homogenizátummá aprítjuk, és két centrifugálási lépésben részlegesen tisztítjuk membránfrakciókká.

A receptorkötési vizsgálatokat részben tisztított NNR szarvasmarha membránfrakciókon végezzük radioaktív angiotenzin II-vel 0,25 ml vizsgálati térfogatban, amely a részben tisztított membránokat (50–80 µg), ^3H -angiotenzin II-t (3–5 nmol), a vizsgált pufferoldatot (50 mmol trisz, pH 6,2, 5 mmol magnézium-klorid), valamint a vizsgálati anyagokat tartalmazza. Szobahőmérsékleten 60 perc inkubációs idő után megnedvesített üvegszűrővel (Whatmann GF/C) elválasztjuk a minták nemkötött radioaktivitását, és a kötött radioaktivitást a proteinnek jéghideg pufferoldattal (50 mmol trisz/HCl, pH 7,4, 5% PEG 6000) történő mosása után, szcintillációs koktélban spektrofotometriásan mérjük. A nyers adatok analizését számítógépprogrammal végezzük, a K_i , illetve IC_{50} -érték

keket határozzuk meg (K_i : az alkalmazott radioaktivitással korrigált IC_{50} -érték; IC_{50} -érték: a vizsgált anyagnak az a koncentrációja, amely a radioligandumok specifikus kötődését 50%-kal gátolja).

Sima izmok burjánzásának gátlása a találmány szerinti vegyületekkel

A vegyületek burjánzásgátló hatását simaizom-sejteken vizsgáljuk, amelyeket patkány aortából veszünk a közegexplantátumos módszerrel [R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971]. A sejteket megfelelő tenyésztési edényekben, általában 96 mélyedéssel rendelkező lemezekben tenyésztjük 2–3 napig 199 jelű közegben, és a tenyésztéshez 7,5% FCS-t és 7,5% NCS-t, valamint 2 mmol L-glutamint és 15 mmol HEPES, pH 7,4 értékű puffert használunk, és a tenyésztést 5% CO_2 -tartalom mellett 37 °C hőmérsékleten végezzük. Ezután a sejtekből a szérumot eltávolítjuk 2–3 napon át történő szinkronizálással, majd a szérumot és az egyéb faktorokat növesztjük. Egyidejűleg beadagoljuk a vizsgált vegyületeket. 16–20 óra elteltével 1 μCi 3H -timidint adagolunk be, és további 4 óra elteltével meghatározzuk ennek az anyagnak a sejtek TCA-val kicsapható DNS-ébe történő beépülését. Az IC_{50} -értékek meghatározásához számítjuk azt a hatóanyag-koncentrációt, amely a hatóanyag egymást követő hígításainál félmaximálisan gátolja a 10% FCS-sel kiváltott timidinbeépülést.

A táblázat

Példa száma	IC_{50} (mmol)
27.	580
30.	0,1
32.	2,0
50.	0,9

Az új hatóanyagokat ismert módon alakíthatjuk a szokásos készítményekké, így tablettákká, drazséká, pilulákká, granulátumokká, aeroszolokká, szirupokká, emulziókká, szuszpenziókká és oldatokká inert, nem toxikus, gyógyászati lag elfogadható hordozóanyaggal vagy oldószerrel. A vegyületek gyógyászati szempontból hatásos mennyisége mintegy 0,5–90 tömeg% a keverék össz tömegére vonatkoztatva, ezek a mennyiségek elegendőek ahhoz, hogy a megadott adagolással hatást érnünk el.

A készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot oldószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal elegyítjük, adott esetben emulgeálószerrel és/vagy diszpergálószerrel alkalmazásával. Ha hígítószerként vizet használunk, adott esetben segédoldószerként szerves oldószereket alkalmazunk.

Az adagolás szokásos módon, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen perlinguálisan vagy intravénán történik.

Parenterális adagolás esetén a hatóanyag oldatait megfelelő folyékony hordozóanyaggal együtt adagolhatjuk.

Általában intravénás adagolás esetén mintegy 0,001–1 mg/kg testtömeg közötti, előnyösen mintegy

0,01 és 0,5 mg/kg testtömeg közötti mennyiséget alkalmazunk a hatás eléréséhez, orális adagolásnál ez a mennyiség mintegy 0,01 és 20 mg/kg testtömeg közötti, előnyösen 0,1 és 10 mg/kg testtömeg közötti.

5 Bizonyos esetekben szükséges lehet a megadott mennyiségtől eltérni, mégpedig a beteg testtömege, az adagolás módja, a kezelt beteg gyógyszerrel szembeni viselkedése, a készítmény formája és az adagolás időpontja, illetve intervalluma figyelembevételével. Így egyes esetekben az előzőekben megadott legalacsonyabb mennyiségnél kisebb mennyiség is elegendő, míg más esetben a felső határt is túl kell lépni. Nagyobb mennyiségű hatóanyag adagolása esetén célszerű ezt napi több egységnyi adagra osztani.

15 A leírásunkban alkalmazott futtatószerkezet a következők:

- A petroléter:etil-acetát=1:1
- B diklór-metán:metanol=50:1
- C petroléter:etil-acetát=5:1
- 20 D diklór-metán
- E petroléter:diklór-metán=3:1
- G diklór-metán:metanol=10:1
- H diklór-metán:etil-acetát=1:1
- I diklór-metán:etil-acetát=2:1
- 25 J diklór-metán:metanol:tömény vizes ammónium-hidroxid-oldat=200:20:1
- K petroléter:etil-acetát=4:1
- L diklór-metán:etil-acetát=10:1
- M petroléter:etil-acetát=10:1
- 30 N diklór-metán:metanol=7:1

Kiindulási vegyületek

I. példa

transz-6-(4-Tolil)-1-karboxil-3-én-ciklohexán

35 (1) képletű vegyület, racém

275 g (1,695 mol) 3-E-(4-tolil)-akrilsavat (kereskedelmi forgalomban hozzáférhető) ismert eljárás szerint [Eur. J. Med. Chem. 11, 493 (1976)] 480 ml toluolban 580 ml 1,3-butadiénnel (kondenzált formában mérve) reagáltatunk 3 g hidrokinnal adagolásával egyidejűleg 22 órán át mintegy 200 °C hőmérsékleten, és mintegy 20 bar nyomáson. A nyers reakcióelegyet toluollal hígítjuk, és 0,5 m vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes fázist 1 m sósavoldattal megsavanyítjuk, és éterral extraháljuk. Az éteres oldatokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, és ismét toluolban oldjuk. 15 percig 5 g aktív szénrel történő forralás után az elegyet forrón leszívátjuk, és az oldószert lepároljuk mintegy 120–160 ml térfogatig, ezután az elegyet 0–4 °C hőmérsékleten kristályosítjuk, így 124 g (573 mmol) terméket kapunk. A szűretet tovább bepároljuk, és utókristályosítás céljából lehűtjük. Az eljárás ismétlésével összesen további 42 g (194 mmol) terméket kapunk. $R_f=0,39$ (diklór-metán:metanol=10:1).

55

II. példa

transz-2-(4-Tolil)-1-karboxil-ciklohexán

(2) képletű vegyület, racém

155 g (717 mmol) I. példa szerinti vegyületet 1 liter metanolban oldunk, és 10 g palládiumon (10% csont-

szén) 20 °C hőmérsékleten mintegy 1 bar hidrogénnyomáson reagáltatunk. Összesen 16 óra reakcióidő elteltével a katalizátort kiszűrjük és az oldószert végül vákuumban lepároljuk.

Kitermelés: 153 g (701 mmol)

$R_f=0,38$ (diklór-metán:metanol=10:1)

III. példa

transz-2-(4-Tolil)-1-(terc-butil-oxi-karbonil)-ciklohexán

(3) képletű vegyület, racém

A eljárás

45,8 g (184 mmol) II. példa szerinti vegyületet 600 ml toluolban oldunk, és 49,5 ml (387 mmol) oxalil-kloriddal reagáltatjuk visszafolyatás közben. 2 óra elteltével az oldószert a feleslegben lévő reagenssel lepároljuk, ehhez a nyers karbonsav-kloridot adott esetben ismételtén felvesszük toluolban, és ismét lepároljuk. A kapott terméket 500 ml tetrahidrofuranban oldjuk, 24,8 g (221 mmol) kálium-terc-butanolláttal keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd 20 órán át tovább keverjük (20 °C hőmérsékleten). Ezután vizet és étert adunk a reakcióelegyhez, és többször extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó anyagot Kieselgel 60-on (Merck cég gyártmánya, petroléter:etil-acetát=20:1) kromatográfiásan tisztítjuk.

Kitermelés: 39,6 g (130 mmol)

$R_f=0,47$ (petroléter:etil-acetát=10:1)

B eljárás

20,0 g (91,6 mmol) II. példa szerinti vegyületet 7 ml tömény kénsavoldatban szuszpendálunk 100 ml éterben -30 °C hőmérsékleten, majd az elegyhez hozzáadunk 80 ml (713 mmol) izobutént (nyomás alatt). A reakcióelegyet a zárt edényben 20 °C hőmérsékleten melegítjük, és 20 órán át reagáltatjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük ismét -30 °C hőmérsékletre, a berendezést kinyitjuk és a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten bekeverjük 300 ml 3 m nátrium-hidroxid-oldat/400 ml éter elegyébe. A vizes fázist éterrel utánextraháljuk, a szerves oldatot nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk.

Kitermelés: 23,3 g (84,9 mmol).

IV. példa

transz-2-[4-(Bróm-metil)-fenil]-1-(terc-butil-oxi-karbonil)-ciklohexán

(4) képletű vegyület, racém

- 5 11,70 g (42,6 mmol) III. példa szerinti vegyületet visszafolyatás közben 100 ml széntetrakloridban 7,59 g (42,6 mmol) N-bróm-szukcinimiddal és 1,4 g azo-bisz-izobutironitrillel reagáltatunk. 4 óra reakcióidő után az elegyet lehűtjük, a kiváló szukcinimid csapadékot leszívátjuk és a szűrletet bepároljuk. Kitermelés: 14,2 g (40,2 mmol)

$R_f=0,48$ (petroléter:etil-acetát=10:1).

V. példa

- 15 4,6-Dimetil-2-hidrazino-piridin

(5) képletű vegyület

- 37,0 g (260 mmol) 2-klór-4,6-dimetil-piridint (US 3 632 807) 15 órán át visszafolyatás közben forralunk 67 ml hidrazin-hidráttal 200 ml dietilénlikolban. Szobahőmérsékletre történő lehűtés után a reakcióelegyet vízzel és éter/diklór-metán elegyével extraháljuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers terméket közvetlenül reagáltatjuk tovább.

$R_f=0,18$ (diklór-metán:metanol 10:1)

25

VI. példa

2,4-Dimetil-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin

(6) képletű vegyület

- 30 1,08 g (7,7 mmol) V. példa szerinti vegyületet 20 °C hőmérsékleten 0,86 ml (8,3 mmol) ciklohexanonnal keverünk, majd az 1 óra elteltével kapott nyers hidrazont tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk úgy, hogy 20 órán át 30 ml dietilénlikollal forraljuk visszafolyatás közben. -10 °C hőmérsékletre történő lehűtésnél csapadék válik ki, amelyet leszívátunk és kevés lehűtött metanollal mosunk. A terméket finom vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk, így 0,32 g (1,6 mmol) terméket kapunk.

$R_f=0,41$ (petroléter:etil-acetát=1:1).

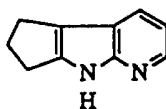
- 40 A VI. példában leírtak szerint állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket.

1. táblázat

A példa száma

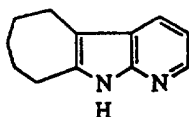
R_f (futtatószer)

VII.



0,31 (A)

VIII.



0,35 (A)

IX. példa

transz-2-(4-Tolil)-1-ciano-ciklohexán

(7) képletű vegyület (racém)

100,0 g (458,0 mmol) II. példa szerinti vegyületet 1 liter diklór-metánban a forráspont hőmérsékletén 84,3 g (595 mmol) klór-szulfonil-izocianáttal reagáltatunk

- 55 100 ml diklór-metánban 1 órán át. A kapott reakcióelegyhez hozzácepegtetünk 72 ml (938,9 mmol) N,N-dimetil-formamidot, és a lehűlő reakcióelegyet 18 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyet 350 g jégre öntjük, a fázisokat megolvadás után elválasztjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist kálium-karbonáttal

60

szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó anyagot desztilláljuk. Így 57,8 g (290,2 mmol) terméket kapunk.
 Forráspont: 122–131 °C (0,2 mbar)
 $R_f=0,81$ (diklór-metán).

X. példa

5-[transz-2-(4-Tolil)-ciklohex-1-il]-tetrazol
 (8) képletű vegyület (racém)

15,34 g (69,6 mmol) IX. példa szerinti vegyületet 230 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban 22,6 g (348 mol) nátrium-aziddal és 47,9 g (348 mmol) trietil-ammónium-kloriddal reagáltatunk nitrogén légkörben forralás közben. 20 óra elteltével a reakcióelegyet lehűlés után éter és 1 m kénsavoldat elegyére öntjük, a szerves fázist 1 m kénsavoldattal mossuk, majd 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes fázis pH-értékét 0 °C hőmérsékleten 1 m sósavoldattal 1,5-re állítjuk be, és a kiváló csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk és finom vákuumban foszfor-pentoxid és nátrium-hidroxid felett szárítjuk. Kitermelés: 11,2 g (46,2 mmol)
 $R_f=0,23$ (diklór-metán:metanol=20:1.)

XI. példa

5-[transz-2-(4-Tolil)-ciklohex-1-il]-2-(trifenil-metil)-tetrazol

(9) képletű vegyület (racém)

11,0 g (45,7 mmol) X. példa szerinti vegyületet 170 ml diklór-metánban 13,4 g (48,2 mmol) trifetil-metil-kloriddal és 7,57 ml (54,6 mmol) trietil-aminnal reagáltatunk 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre történő melegítés közben mintegy 20 órán át keverjük, majd éterrel és vizes citromsavoldattal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk.

Kitermelés: 22,1 g (45,5 mmol)

$R_f=0,67$ (petroléter:etil-acetát=5:1).

XII. példa

5-[transz-2-[4-(Bróm-metil)-fenil]-ciklohex-1-il]-2-(trifenil-metil)-tetrazol

(10) képletű vegyület (racém)

5 22,1 g (45,5 mmol) XI. példa szerinti vegyületet 300 ml szén-tetrakloridban 8,1 g (45,5 mmol) N-brómszukcinimiddal és 0,3 g azo-bisz-izobutironitrillel reagáltatunk visszafolyatás közben. 3 óra reakcióidő után a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd később 0 °C hőmérsékletre, és a kiváló csapadékot leszívjuk. A szűrletet bepároljuk, így a nyersteget (26,2 g) kapjuk, amelyet további feldolgozás nélkül reagáltatunk tovább.

$R_f=0,47$ (petroléter:etil-acetát=10:1).

15

Előállítási példák

1. példa

transz-1-(terc-Butil-oxi-karbonil)-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro- α -karbolin-9-il-metil)-fenil]-ciklohexán

20

(11) képletű vegyület (racém)

1,98 g (9,9 mmol) VI. példa szerinti vegyületet 70 ml vízmentes dimetil-formamidban 298 mg (9,9 mmol) nátrium-hidriddel (80%-os, paraffinnal stabilizált) reagáltatunk (0 °C hőmérsékleten), és a hidrogénfejlődés befejezése után 20 órán át 25 °C hőmérsékleten 3,5 g (9,9 mmol) IV. példa szerinti vegyülettel keverünk. Víz hozzáadagolás után a reakcióelegyet többször extraháljuk éterrel, az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, és a bepárlás után kapott visszamaradó anyagot kromatografáljuk (Kieselgel 60, Merck cég gyártmánya, petroléter:etil-acetát=20:1–10:1).

30

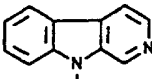
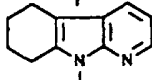
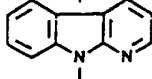
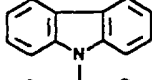
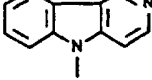
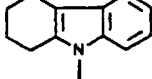
Kitermelés: 2,31 g (4,9 mmol).

$R_f=0,49$ (petroléter:etil-acetát=10:1).

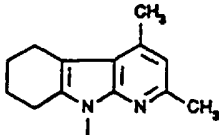
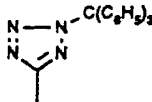
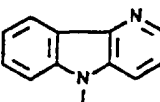
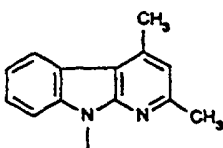
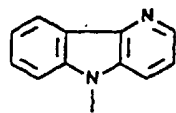
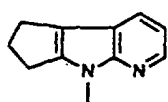
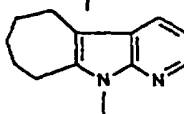
35

Az 1. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket.

1. táblázat

Példa száma	Z	T	R _f (futtatószer)
2		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,19 (B)
3		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,61 (C)
4		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,29 (D)
5		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,08 (E)
6		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,41 (F)
7		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,62 (C)

1. táblázat (folytatás)

Példa száma	Z	T	R _f (futtatószer)
8			0,50 (C)
9		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,12 (C)
10		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,73 (K)
11		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,38 (A)
12		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,30 (M)
13		-CO ₂ C(CH ₃) ₃	0,24 (M)

14. példa

transz-1-Karboxil-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin-9-il-metil)-fenil]-ciklohexán (12) képletű vegyület (racém)

1,50 g (3,2 mmol) 1. példa szerinti vegyületet 20 °C hőmérsékleten 10 ml dioxánban 3 ml 37%-os sósavval dattal reagáltatunk. 3 óra elteltével a reakcióelegyhez

35 dattal 8-ra állítjuk be. A kiváló csapadékot leszívjuk, vízzel és éterrel mossuk, és finom vákuumban foszfor-pentoxiddal szárítjuk, majd Kieselgel 60-on (Merck cég gyártmánya, diklór-metán: metanol=50:1) tisztítjuk.

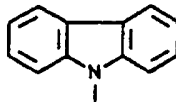
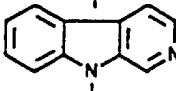
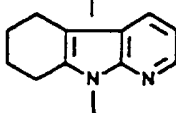
Kitermelés: 0,44 g (1,1 mmol)

R_f=0,63 (diklór-metán: metanol=10:1).

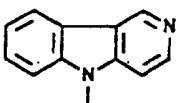
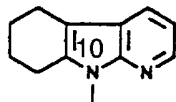
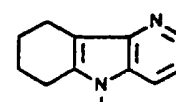
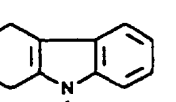
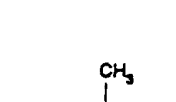
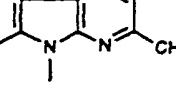
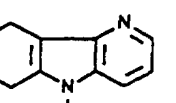
40 A 14. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket:

2. táblázat

(Ib) általános képletű vegyületek (racém)

Példa száma	Z	R _f (futtatószer)
15		0,35 (L)
16		0,48 (G)
17		0,23 (G)

2. táblázat (folytatás)

Példa száma	Z	R _f (futtatószer)
18		0,33 (G)
19		0,42 (G)
20		0,41 (G)
21		0,68 (A)
22		0,43 (G)
23		0,45 (G)
24		0,37 (G)
25		0,42 (G)

26. példa

transz-1-(4-Tolil-szulfonil-amino-karbonil)-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro- α -karbolin-9-il-metil)-fenil]-ciklohexán

(13) képletű vegyület (racém)

427 mg (1,03 mmol) 14. példa szerinti vegyületet -20°C hőmérsékleten 20 ml vízmentes tetrahidrofuranban 622 μl (4,51 mmol) trietil-aminnal és 87,2 μl (1,13 mmol) mezil-kloriddal reagáltatunk. 2 óra elteltével a reakcióelegyhez hozzáadunk 500 mg (4,1 mmol) 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint és 211 mg (1,23 mmol) 4-toluol-szulfonsav-amidot, és a reakcióelegyet melegítés közben 20°C hőmérsékleten 18 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyet vízre öntjük és többször éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, és Kieselgel 60-on

45 (Merck cég gyártmánya, petroléter/etil-acetát=2:1 $\rightarrow$ 1:1) tisztítjuk.

Kitermelés: 0,38 g (0,69 mmol)

$R_f=0,46$ (diklór-metán:metanol=10:1).

50 27. és 28. példa

transz-1-[(N-(2-Hidroxil-1-(S)-fenil-etil)-amino)-karbonil]-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro- α -karbolin-9-il-metil)-fenil]-ciklohexán

(14) képletű vegyület

A * jelentése transz

427 mg (1,03 mmol) 14. példa szerinti vegyületet -30°C hőmérsékleten 20 ml vízmentes tetrahidrofuranban 288 μl (2,10 mmol) trietil-aminnal és 87 μl (1,13 mmol) mezil-kloriddal reagáltatunk. 30 perc elteltével a reakcióelegyhez hozzáadunk 169 mg (1,23 mmol)

(S)-fenil-glicint és 126 mg (1,03 mmol) 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint 15 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és a reakcióelegyet 20 °C hőmérsékletre történő melegítés közben 20 órán át keverjük. A kapott reakcióelegyhez vizet adunk, és többször éterrel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk, és a nyers-terméket Kieselgel 60-on (Merck cég gyártmánya, petroléter:etil-acetát=2:1 → 1:1) tisztítjuk.

Kitermelések:

110 mg (0,21 mmol) A diasztereomer (27. példa);
R_f=0,29 (A)

40 mg (0,07 mmol) B diasztereomer (28. példa);
R_f=0,15 (A)

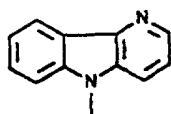
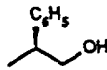
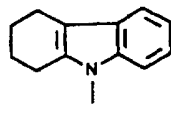
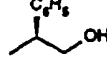
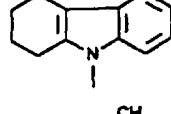
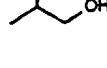
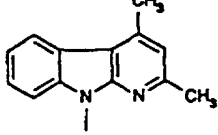
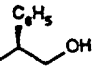
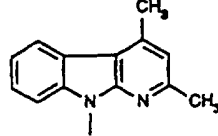
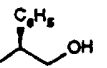
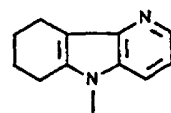
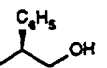
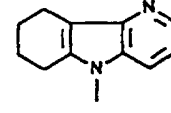
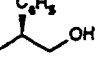
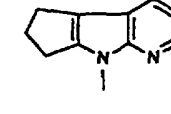
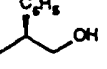
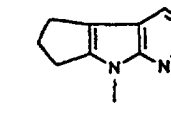
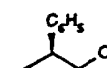
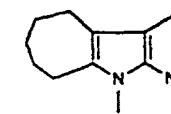
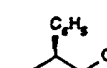
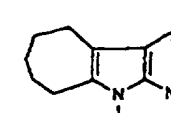
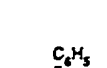
5

A 27. és 28. példában leírtak szerint állítjuk elő a 3. táblázatban felsorolt vegyületeket.

3. táblázat
(Ic) általános képletű vegyületek
A* jelentése transz

Példa száma	Z	R	R _f (futtatószer)
29			0,52 (G)
30			0,47 (G)
31			0,50 (H)
32			0,34 (H)
33			0,21 (G)
34			0,17 (G)
35			0,64 (I)
36			0,37 (I)
37			0,29 (A)
38			0,15 (A)
39			0,23 (H)

3. táblázat (folytatás)

Példa száma	Z	R	R _f (futtatószer)
40			0,14 (H)
41			0,36 (H)
42			0,28 (H)
43			0,74 (J)
44			0,55 (J)
45			0,49 (G)
46			0,46 (G)
47			0,86 (N)
48			0,72 (N)
49			0,51 (G)
50			0,49 (G)

51. példa

1-(5-Tetrazolil)-transz-2-[4-(2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro- α -karbolin-9-il-metil)-fenil]-ciklohexán (15) képletű vegyület

0,12 g (0,2 mmol) 8. példa szerinti vegyületet 3 ml tetrahidrofuranban oldunk, és 2 órán át 20 °C hőmérsékleten 0,5 ml vízzel és 0,5 ml trifluor-ecetsavval reagáltatunk. A kapott reakcióelegyhez étert adunk, vizes nátrium-hidroxid-oldattal (pH=13,5) extraháljuk, és a vizes fázis pH-értékét 1 m sósavoldattal 3–4-re állítjuk be. A kiváló csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk és finom vákuumban foszfor-pentoxid és nátrium-hidroxid felett szárítjuk.

Kitermelés: 0,05 g (0,1 mmol)

$R_f=0,38$ (diklór-metán:metanol 20:1).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok – ahol a képletben

A és B jelentése együtt (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoport,

D és E jelentése együtt (e), (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport – a képletekben

R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és jelenésük hidrogénatom, vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

T jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése fenilcsoport, amely egyenes szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

vagy

T jelentése tetrazolilcsoport, amely adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített – adott esetben sztereoizomereik formájában, valamint a vegyületek sói. Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

2. Az 1. igénypont szerinti heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok – a képletben

A és B együtt (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoportot alkot,

D és E jelentése (e), (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport – a képletekben

R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és jelenésük hidrogénatom vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő metilcsoport,

T jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,

R^6 jelentése o-tolil- vagy p-tolil-csoport,

T jelentése adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazolilcsoport,

adott esetben sztereoizomereik alakjában, valamint a vegyületek sói. Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

5 3. Az 1. igénypont szerinti heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok – a képletben

A és B jelentése együtt (a), (b), (c) vagy (d) képletű csoport,

10 D és E jelentése együtt (e), (f), (g), (h) vagy (i) általános képletű csoport – a képletekben

R^1 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és jelenésük hidrogénatom vagy a 3-as helyzettől eltérő helyzetben lévő metilcsoport,

15 T jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, vagy (j) képletű csoport – a képletekben

R^4 jelentése hidrogénatom, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport,

20 R^6 jelentése p-tolil-csoport, vagy

T jelentése adott esetben trifenil-metil-csoporttal helyettesített tetrazolilcsoport,

adott esetben sztereoizomer alakjukban, valamint a vegyületek sói. Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

25 4. Eljárás az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben

30 W jelentése lehasadó csoport, így klór-, bróm-, jód-atom, tozilát- vagy mezilát-csoport, előnyösen bróm-atom, és

X jelentése trifenil-metil-tetrazolilcsoport, vagy $-\text{COOR}^4$ -csoport –,

35 először egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben A, B, D és E jelentése a megadott –, inert oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében, és adott esetben védőgáz légkörben egy (IV) általános képletű vegyülettel – a képletben A, B, D, E és X jelentése a megadott – alakítunk,

és kívánt esetben a kapott megfelelő karbonsavat előzetes hidrolízis és/vagy aktiválás után

i) egy (V) általános képletű szulfonaminnal – a képletben R^6 jelentése a megadott – vagy

45 ii) az (Va) képletű aminnal, adott esetben bázis jelenlétében és/vagy segédanyag jelenlétében, előnyösen dehidratálószer jelenlétében inert oldószerben amidáljuk vagy szulfonamidáljuk, vagy

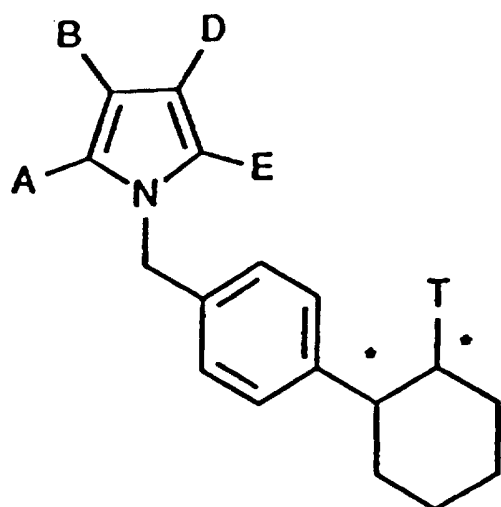
50 iii) egy kapott tetrazolszármazékból a trifenil-metil-csoportot ismert módon savval, előnyösen trifluor-ecetsavval vagy sósavval dioxánban lehasítjuk, és/vagy

iv) az izomereket elválasztjuk, és/vagy

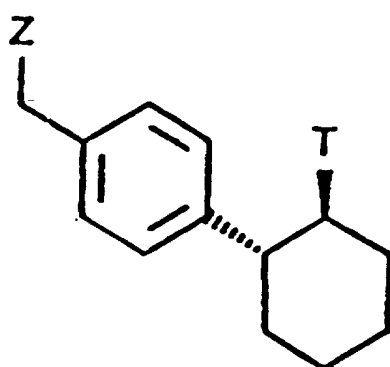
v) a sók előállítására a kapott vegyületet megfelelő bázissal vagy savval reagáltatjuk. Elsőbbsége: 1993. 03. 18.

55 5. Gyógyászati készítmény, mely legalább egy, az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű heterotriciklusos csoporttal helyettesített fenil-ciklohexán-karbonsav-származékot tartalmaz. Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.

60

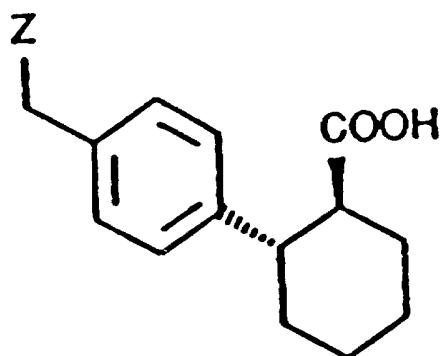


(I)



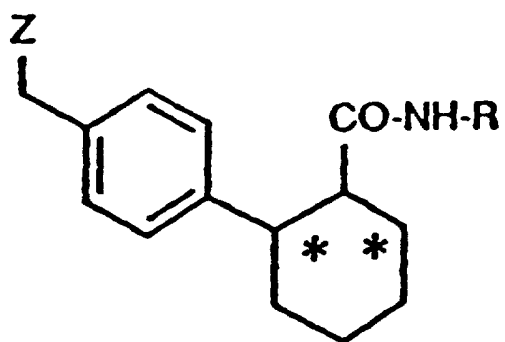
racém

(Ia)



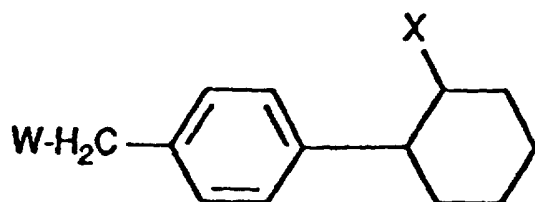
racém

(Ib)

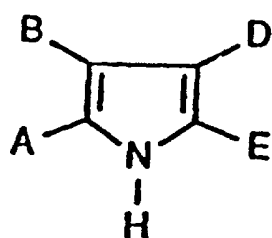


$*$ = transz

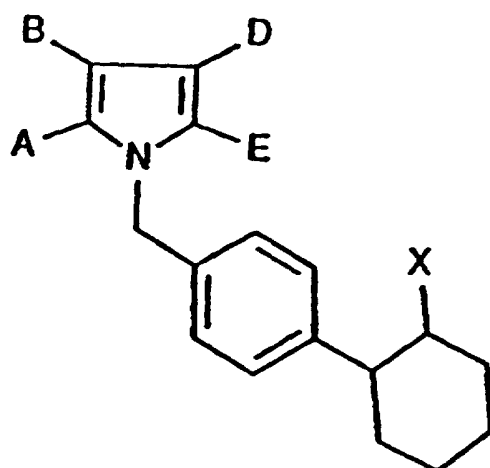
(Ic)



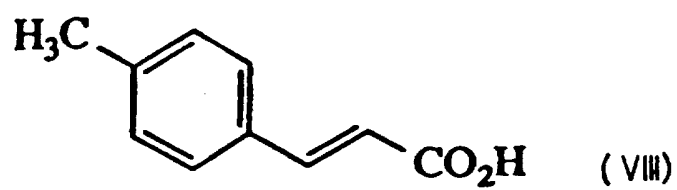
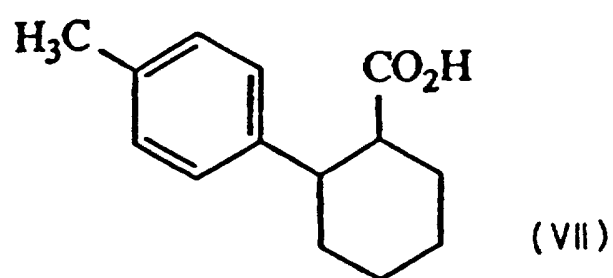
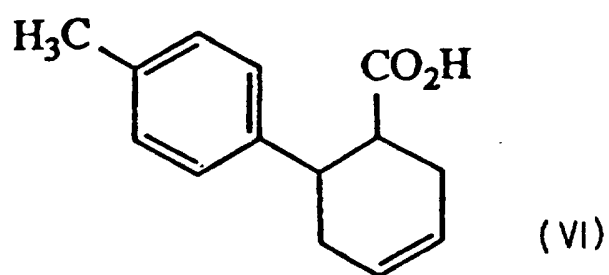
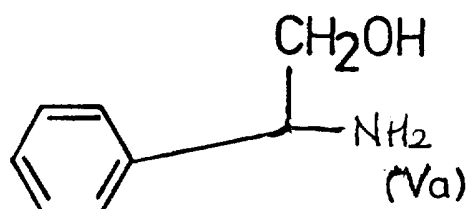
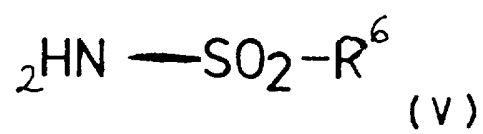
(II)

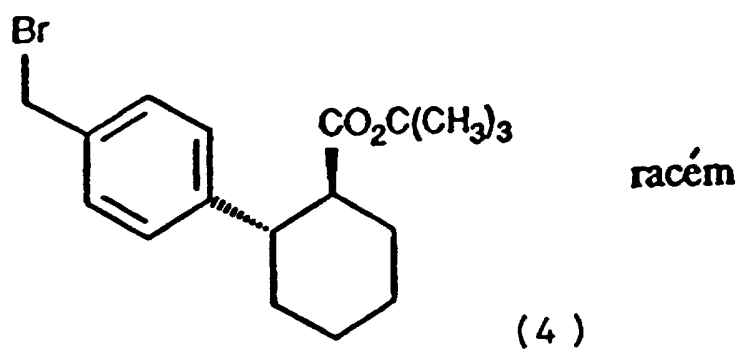
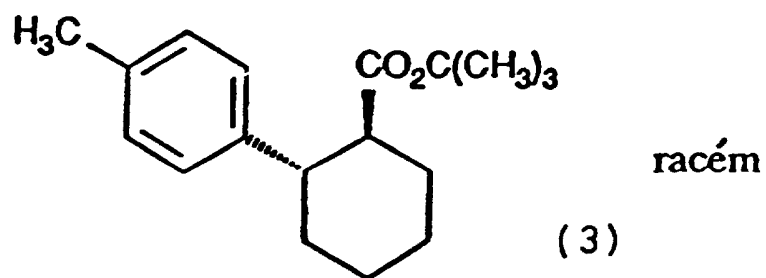
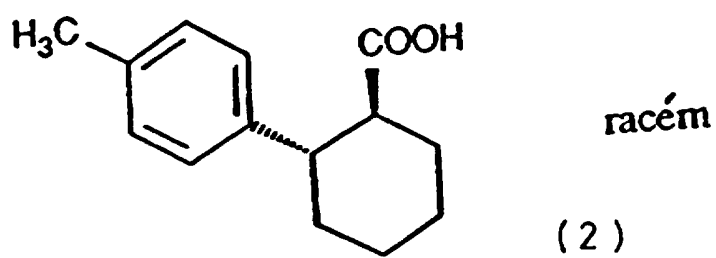
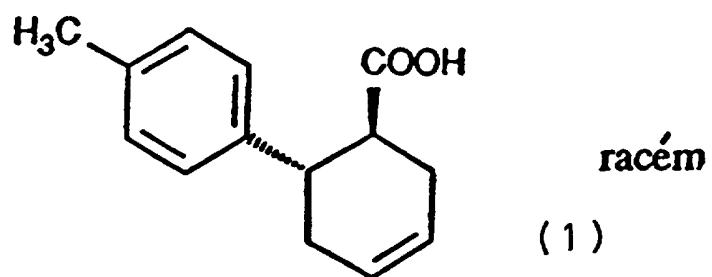


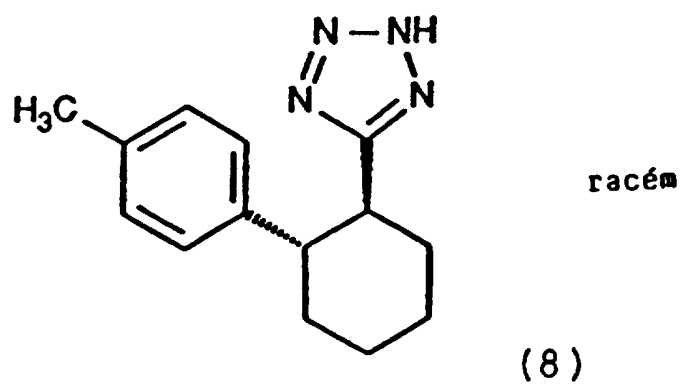
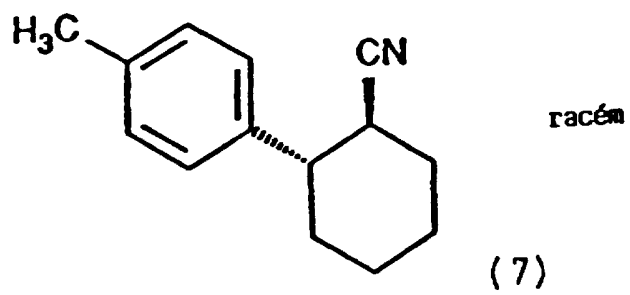
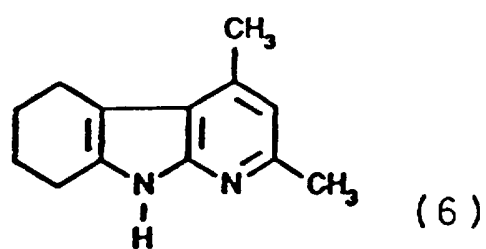
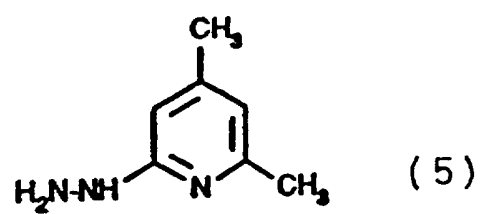
(III)

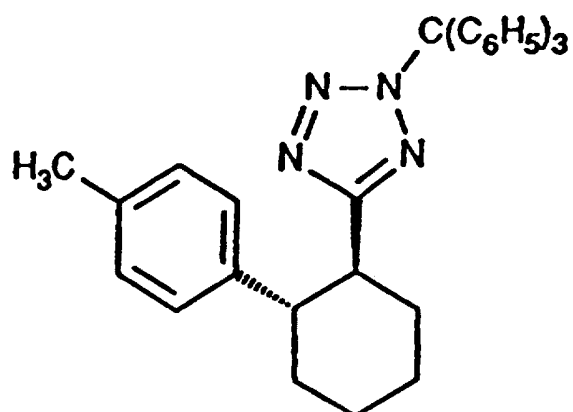


(IV)



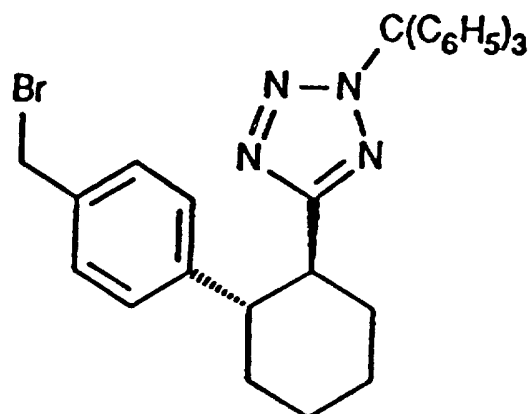






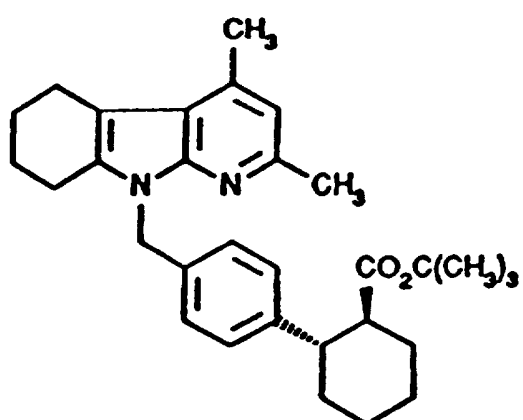
racém

(9)



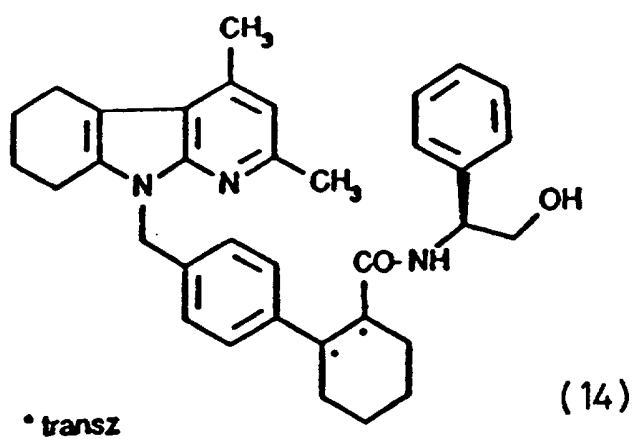
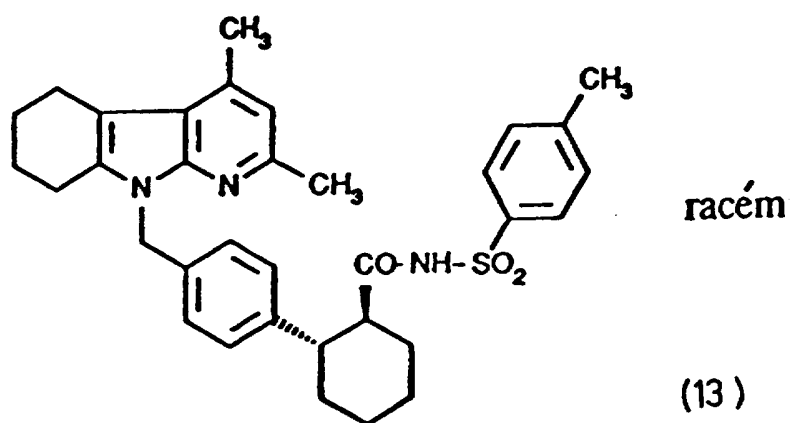
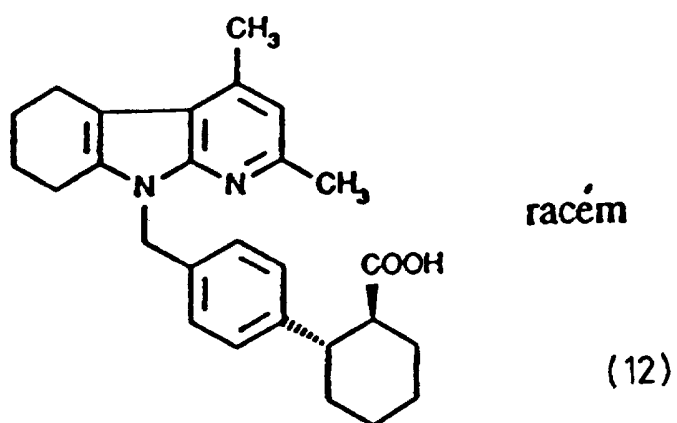
racém

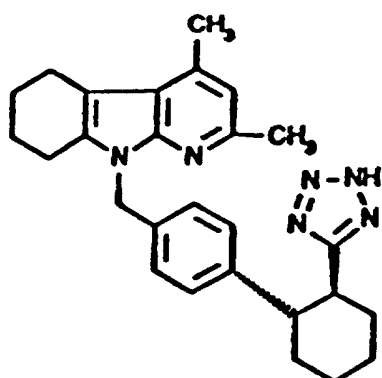
(10)



racém

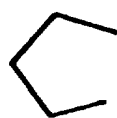
(11)



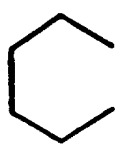


racém

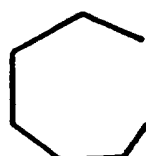
(15)



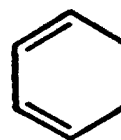
(a)



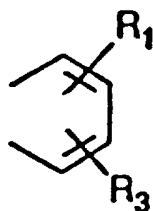
(b)



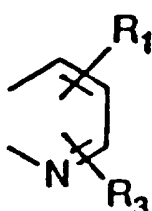
(c)



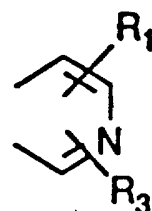
(d)



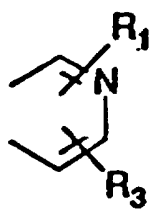
(e)



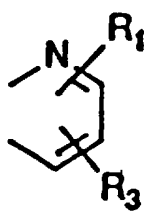
(f)



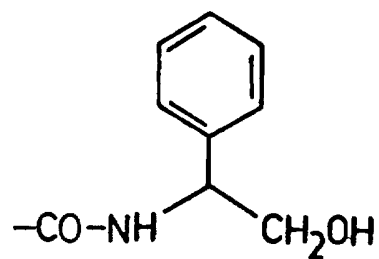
(g)



(h)



(i)



(j)

a) reakcióvázlat

