

1870/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

33873

64753

ELTÁRÁS

IMIDAZOL-SZUBSZTITUENST HORDOZÓ CIKLOHEXÁNSZÁRMAZÉKOK
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKESZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA
Bayer AG., Leverkusen, Bayerwerk MSZK

ESZEREK

A bejelentés napja: 1993. 06. 25.

Elsőbbsége: 1992. 06. 26. (P 41 21 009.7)

K I V O N A T

A találmány⁵¹(I) általános képletű, imidazol-szubsztituenst hordozó ciklohexán-származékok^{előállítására} vonatkozik. Az (I) általános képletben

- A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport
- B jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy legfeljebb 5 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- D jelentése $-CH_2-OR^3$ vagy $-CO-R^4$ ^{előállítására} képletű csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport;
- R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxikarbonilcsoport ;
- R^2 jelentése $-CO-R^5$, $-CO-NR^6R^7$ vagy (a) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-

csoport, és

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

R^7 $-SO_2R^9$ vagy (b) általános képletű csoportot jelent, ahol

R^9 egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy toлилcsoporttal szubsztituált vagy jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ,

R^{10} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, míg

R^8 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy trifenilmetilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeknek és sóiknak értékes farmakológiai tulajdonságai vannak. főleg vérnyomáscsökkentő és ateroszklerózis ellen hatóan.

Pa 8/

33070

A

64753

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

1870/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

Ns20, 007D 233/68
007D 233/90
A61K 31/415

ELDARAS

IMIDAZOLIL-SZUBSZTITUENST HORDOZÓ CIKLOHEXÁNSZÁRMAZÉKOK
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. MÜLLER Ulrich E., Wuppertal,

Dr. DRESSEL Jürgen, Wuppertal,

Dr. FEY Peter, Wuppertal,

Dr. HANKO Rudolf H., Düsseldorf,

Dr. HÜBSCH Walter, Wuppertal,

Dr. KRÄMER Thomas, Wuppertal,

Dr. MÜLLER-GLIEMANN Matthias, Solingen-Ohligs,

Dr. BEUCK Martin, Erkrath,

Dr. KAZDA Stanislav, Wuppertal,

Dr. KNORR Andreas, Erkrath,

Dr. STASCH Johannes-Peter, Wuppertal,

Dr. WOHLFEIL Stefan, Hilden,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993. 06. 25.

Elsőbbsége: 1992. 06. 26. (P 42 21 009.7)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány imidazolil-csoporttal szubsztituált ciklohexán-származékokra, valamint előállításiukra vonatkozik. A találmány a fenti vegyületeket tartalmazó, főleg vérnyomáscsökkentő és ateroszklerózis elleni hatást kifejtő gyógyszerkészítményekre is vonatkozik.

Ismert, hogy a renin - egy proteolitikus enzim - az angiotenzinogénről in vivo az angiotenzin I nevű decapeptidet lehasítja, amely aztán a tüdőben, a vesében és egyéb szövetekben a vérnyomásemelő angiotenzin II oktapeptiddé bomlik. Az angiotenzin II különböző hatásai, például érfalösszehúzó hatás, az Na⁺ visszatartása a vesében, aldoszteron felszabadítása a mellékvesében, a szimpatikus idegrendszer tonusemelése, szinergista módon hatnak a vérnyomás emelése irányában.

Ezen túlmenően az angiotenzin II bizonyos sejtek, például a szívizom sejtjeinek és a simaizom sejteknek a növekedését és szaporítását serkenti, úgyhogy különböző beteg állapotokban (pl. magas vérnyomás, ateroszklerózis és szív-elégtelenség) ezek a sejtek jobban nőnek és proliferálnak.

A renin-angiotenzin-rendszerbe való beavatkozások egyik lehetősége a reninaktivitás gátlása, egy másik az angiotenzin-konverzióenzim (ACE) aktivitásának a gátlása, valamint az angiotenzin II receptorok blokkolása.

Ismert olyan imidazol-származékok, amelyek az angiotenzin II hatását gátolják (WO 91/00-281-A, WO 91/00-277-A, EP 253 310, EP 324 377).

A jelen találmány imidazolil-csoporttal szubsztituált (I) általános képletű ciklohexán-származékokra vo-

natkozik, mely képletben

- A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport
- B jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy legfeljebb 5 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- D jelentése $-\text{CH}_2-\text{OR}^3$ vagy $-\text{CO}-\text{R}^4$ képletű csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport;
- R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxikarbonilcsoport
- R^2 jelentése $-\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy (a) általános képletű csoport, ahol
- R^5 jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-csoport, és
- R^6 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;
- R^7 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ vagy (b) általános képletű csoportot jelent, ahol
- R^9 egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely adott eset-

ben fenil- vagy tolilcsoporttal szubsztituált vagy jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ,

R^{10} jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, míg

R^8 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy trifenilmetilcsoport.

A találmány a fenti vegyületek sóira is vonatkozik. A sók szerves vagy szervetlen savak vagy bázisok sói lehetnek általában.

A jelen találmány keretében a fiziológiailag elviselhető sókat előnyben részesítjük. A szulfonilszubsztituénst hordozó piridonok fiziológiailag elviselhető sóit például ásványi savval, karbonsavval vagy szulfonsavval képezhetjük. Az alábbi savakkal képzett sókat előnyben részesítjük: hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, toluolszulfonsav, benzol-szulfonsav, naftalindiszulfonsav, ecetsav, trifluorecetsav, propionsav, tejsav, borkősav, citromsav, fumársav, maleinsav vagy benzoésav.

A fiziológiailag elviselhető sók lehetnek fém- vagy ammóniumsók is, amennyiben az (I) általános képletű vegyület karboxilcsoporttal rendelkezik. Különösen előnyösek a

nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint az ammóniumsók vagy szerves aminosokkal képzett sók, pl. etilamin, di- ill. trietilamin, di- ill. trietanolamin, diciklohexilamin, dimetilaminoetanol, arginin, lizin vagy etiléndiamin.

Az új vergyületek sztereoizomer formákban, enantiomerekként vagy diasztereomerekként lehetnek jelen. A találmány mind az enantiomerekre, mind a diasztereomerekre, valamint ezek keverékeire is kiterjed. A racém formák és a diasztereomerek ismert módon az egységes sztereomer izomerekre szétbonthatók (E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill 1962).

Hidroxilvédőcsoportként például az alábbiak jöhetnek számításba: trimetil-szilil-, trietil-szilil-, triizopropil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil-, trimetil-szilil-etoxikarbonil-, benzil-, trifenil-metil- (tritol-), monometoxi-tritol- (MMTr), dimetoxi-tritol- (DMTr-), benziloxikarbonil-, 2-nitrobenzil-, 4-nitrobenzil-, 2-nitrobenziloxikarbonil-, 4-nitrobenziloxikarbonil-, terc-butoxikarbonil-, alliloxikarbonil-, 4-metoxibenzil-, 4-metoxibenziloxikarbonil-, formil-, acetyl-, triklóracetyl-, 2,2,2-triklóretoxikarbonil-, 2,4-dimetoxibenzil-, 2,4-dimetoxibenziloxikarbonil-, metoximetil-, metiltiometyl-, metoxietoximetil-, [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-, 2-(metiltio-metoxi)-etoxikarbonil-, tetrahidropiranyl-, benzoil-, 4-metil-benzoil-, 4-nitrobenzoil-, 4-fluor-benzoil-, 4-klór-benzoil- és 4-metoxi-benzoilcso-

port. Az acetil-csoportot előnyben részesítjük.

Előnyben részesítjük az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb

6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoport,

B jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy legfeljebb 4 szénatomos perfluoralkilcsoport,

D jelentése $-\text{CH}_2-\text{OR}^3$ vagy $-\text{CO}-\text{R}^4$ képletű csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R^1 jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, tri-fluormetil-, karboxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó, szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- csoport,

R^2 jelentése $-\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-csoport, és

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

R^7 -SO₂R⁹ vagy (b) általános képletű csoportot jelent, ahol

R⁹ egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy tolilcsoporttal szubsztituált vagy jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór-, brómatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ,

R¹⁰ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, és

R⁸ jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy trifenilmetilcsoport,

valamint sóik.

Különösen előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

- A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport,
- B jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom vagy legfeljebb 3 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- D jelentése -CH₂-OR³ vagy -CO-R⁴ képletű csoport, ahol R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy

egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4
szénatomos alkilcsoport;

R^1 jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, tri-
fluormetil- vagy metilcsoport,

R^2 jelentése $-CO-R^5$, $-CO-NR^6R^7$ vagy (a) általános kép-
letű csoport, ahol

R^5 jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy el-
ágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxi-
csoport, és

R^6 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

R^7 $-SO_2R^9$ vagy (b) általános képletű csoportot
jelent, ahol

R^9 egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb
4 szénatomos alkilcsoport, amely adott eset-
ben fenil- vagy tolilcsoporttal szubsztituált
és

R^{10} jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-
csoport, míg

R^8 jelentése hidrogénatom, metil- vagy trifenilme-
til-csoport, valamint sóik.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános
képletű vegyületek előállítására. Az eljárásra jellemző,
hogy egy (II) általános képletű ciklohexán-vegyületet - a
(II) általános képletben E jelentése tipikus kilépő csoport,
például klór-, bróm-, jódatom, tozilát- vagy mezilátcsop-
ort, R^1 jelentése a fenti és R^{11} 1-4 szénatomos, egyenes vagy el-
ágazó szénláncú alkilcsoportot vagy trifenil-tetrazol-1-il-

csoportot jelent, egy (III) általános képletű imidazol-származékkal - a (III) általános képletben A, B és D jelentése a fenti - közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében és adott esetben védőgáz légkör alatt reagáltatunk, és a kapott (IV) általános képletű vegyületet R^2 szubsztituensként -COOH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítása esetén elszappanosítjuk vagy az R^2 csoportban amid- vagy szulfonamid-funkciót tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítása esetén a megfelelő karbonsavat aktiváljuk, majd egy (V) általános képletű vegyülettel - az (V) általános képletben R^6 és R^7 jelentése a fenti - adott esetben bázis és/vagy segédanyag, például dehidratáló szer jelenlétében közömbös oldószerben amidáljuk, illetve R^2 helyén a szabad tetrazolilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására a trifenilmetilcsoportot savval, előnyösen trifluorecetsavval dioxánban lehasítjuk, és adott esetben az A, B, D és R^1 szubsztituenseket szokásos módszerekkel, például redukálással, oxidálással, alkilezéssel vagy hidrolizálással bevezetjük vagy átalakítjuk, és kívánt esetben az izomereket szétválasztjuk és a sók előállítására a vegyületet ssavval vagy bázissal reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárást a csatolt A) reakcióvázlattal szemléltethetjük.

Az eljárás során oldószerként a szokásosan alkalmazott szerves oldószerek valamelyikét használhatjuk, amely a reakciókörülmények között nem változik. Alkalmas oldószerek

például: éterek, így dietiléter, dioxán, tetrahydrofurán, glikoldimetiléter; szénhidrogének, mint benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy ásványolaj frakciók, halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, diklór-etán, triklór-etilén vagy klórbenzol, továbbá etil-acetát, trietil-amin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametil-foszforsav-triamid, aceto-nitril, aceton vagy nitro-metán, vagy a felsoroltak elegyei. A dimetil-formamidot és a tetrahydrofuránt előnyben részesítjük.

A találmány szerinti eljárás során alkalmazott bázis szervetlen vagy szerves bázis lehet, előnyösek az alábbiak: alkálifémhidroxidok vagy alkáliföldfémhidroxidok, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy litium-hidroxid, bárium-hidroxid, alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok, például nátrium- vagy kálium-karbonát, kalcium-karbonát vagy cézium-karbonát, vagy alkálifém- és alkáliföldfém-alkoholátok, például nátrium- vagy kálium-metanolát vagy -terc-butilát, vagy litium-diizopropilamid (LDA), vagy szerves aminok [trialkil-(C₁-C₆)-amidok], például trietil-amin, heterociklusos vegyületek, így 1,4-diazabiciklo[2.2.2]-oktán (DABCO), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU), piridin, diamino-piridin, metil-piperidin vagy morfolin. Alkalmazhatunk bázisként továbbá alkálifémet, így fémnátriumot, vagy alkálifémhidridet, pl. nátrium-hidridet. A kálium-karbonátot, nátrium-hidridet, trietil-amint, piridint és a kálium-terc-butilátot előnyben részesítjük.

Egy mól (II) általános képletű kiindulási anyagra vonatkoztatva a bázist általában 0,05-10 mól, előnyösen 1-2 mól mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárás során a reakcióhőmérséklet általában -30 °C és +100 °C közötti, előnyösen -10 °C és 60 °C közötti.

A találmány szerinti eljárást általában légköri nyomáson valósítjuk meg, lehetséges azonban az is, hogy a reagáltatást túlnyomás vagy csökkentett nyomás alatt végezzük (pl. $0,5-5 \times 10^5$ Pa tartományban).

Bőzisként a találmány szerinti eljárás során a szokásosan használt szervetlen bázisokat alkalmazhatjuk. Példáikként az alábbiakat nevezzük meg: litium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy báriumhidroxid, vagy alkálifém-karbonátok, pl. nátrium- vagy kálium-karbonát vagy nátriumhidrogénkarbonát, vagy alkálifém-alkoholátok, így nátrium-metanolát, nátrium-etanolát, kálium-metanolát, kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát. A litium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot és kálium-hidroxidot különösen előnyben részesítjük.

A hidrolízis során oldószerként vizet vagy a hidrolizáláshoz szokásosan alkalmazott oldószereket használhatjuk. Ide tartoznak előnyösen az alkoholok, így metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol vagy terc-butanol, vagy éterek, pl. dioxán és tetrahidrofurán, vagy dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Különösen előnyösek az alkoholok, így metanol, etanol, propanol vagy izopropa-

nol. A felsorolt oldószerek elegyeit is alkalmazhatjuk.

A hidrolizálást előnyösen savval végezzük. Alkalmas savak például: trifluor-ecetsav, ecetsav, hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, metánszulfonsav, kénsav vagy perklórsav. A trifluor-ecetsavat és a dioxános hidrogén-kloridot különösen előnyben részesítjük.

A hidrolizálást általában 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20-80 °C-on végezzük.

A hidrolizálást általában légköri nyomáson valósítjuk meg, lehetséges azonban az is, hogy a reagáltatást túlnyomás vagy csökkentett nyomás alatt végezzük (pl. $0,5-5 \times 10^5$ Pa tartományban).

Az elszappanosítás során 1 mol észterre általában 1-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol bázist számítunk. Különösen előnyösen ekvimoláris mennyiségű anyagot viszünk reakcióba.

A reakció során az első lépésben a találmány szerinti vegyületek karboxilátjai keletkeznek, ezek elkülöníthetők. A találmány szerinti savakat úgy kapjuk, hogy a karboxilátot szervesetlen savval kezeljük. Alkalmas savak például ásványi savak, például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav és foszforsav. A karbonsavak előállításánál előnyösnek bizonyult, ha a karboxilátot nem különítjük el, hanem az elszappanosítás lugos reakcióelegyét savanyítjuk és a savat ismert módon elkülönítjük.

A (IV) általános képletű vegyületek amidálását és szulfoamidálását általában a fent megadott oldószerek valamelyikében, előnyösen tetrahidrofuránban vagy diklór-metán-

ban valósítjuk meg.

Előnyös, ha a megfelelő savat amidálás vagy szulfoamidálás előtt aktiváljuk, például a sav és tionil-klorid, foszfortriklorid, foszforpentaklorid, foszfortribromid, oxalilklorid vagy metánszulfonsavklorid reagáltatása útján.

Az amidálást, ill. szulfoamidálást általában $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ +s $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, valamint légköri nyomáson végezzük.

Bázisként a fent felsoroltakon túlmenően trietilamin és/vagy (dimetilamino)piridin, DBU vagy DABCO különösen előnyösek.

Egy mól (IV) általános képletű kiindulási anyagra vonatkoztatva a bázist általában 0,05-10 mól, előnyösen 1-2 mól mennyiségben alkalmazzuk.

Az amidálás során savmegkötő anyagként alkálifém- vagy alkáliföldfémkarbonátok, pl. nátrium-karbonát, kálium-karbonát, alkálifém- és alkáliföldfém-hidroxidok, például nátriumhidroxid, káliumhidroxid, továbbá szerves bázisok, így piridin, trietilamin, N-metil-piperidin vagy biciklusos aminok, pl. 1,5-diazabiciklo[3.4.0]nonén-5 (DBN) vagy 1,5-diazabiciklo[3.4.0]undecén (DBU) alkalmazható. A trietilamint előnyben részesítjük.

Dehidratáló reagensként karbodiimidet, például diizopropil-karbodiimidet, diciklohexil-karbodiimidet vagy N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid-hidrokloridot vagy karbonil-vegyületeket, például karbonil-diimidazolt

vagy 1,2-oxazolum-vegyületeket, például 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolum-3-szulfonátot vagy propánfoszfonsavanhidridet vagy izobutilkloroformátot vagy benzoetiazoliloxi-trisz(dimetil-amino)foszfónium-hexafluorfoszfátot vagy foszfonsav-difenil-észteramidot vagy metánszulfonsavkloridot alkalmazhatunk, adott esetben bázis, így trietilamin vagy N-etil-morfolin vagy N-metil-piperidin vagy diciklohexilkarbodiimid és N-hidroxi-szukcinimid jelenlétében [J. C. Sheehan, S. L. Edis, J. Am. Chem. Soc. 95 875 (1973); F. E. Frerman és mksai, J. Biol. Chem. 225, 507 (1982) és N. B. Benoton, K. Kluroda. Int. Pept. Prot. Res. 13. 403 (1979), 17, 187 (1981)].

A savmegkötő szerek és dehidratáló anyagok általában 0,5-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol mennyiségben kerülnek alkalmazásra, egy mol karbonsavra vonatkoztatva.

Az A, B, D és R¹ szubsztituensek fent említett átalakítása általában az irodalomból ismert módon történik. Példaként itt az aldehidek vagy alkoxikarbonil-vegyületek alkohollá történő redukálását (a), az aldehidek karbonsavvá történő oxidálását (b) és az alkilezést (c) írjuk le közelebbről.

a) Az alkoxikarbonil-vegyületeket vagy az aldehideket általában hidriddel, így nátrium-bór-hidriddel vagy előnyösen lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk alkohollá, közömbös oldószerben 0-150 °C-on, előnyösen 20-100 °C-on légköri nyomáson. Oldószerként pl. az alábbiak alkalmazhatók: éterek, szénhidrogének vagy alkoholok, vagy a felsoroltak

elegyei, előnyösek azonban az éterek, például dietil-éter, tetrahidrofurán vagy dioxán, vagy alkoholok, mint etanol. Aldehydekek esetén a nátrium-bór-hidrid/etanol rendszer különösen előnyös.

b) Az aldehidek karbonsavvá történő oxidálását általában a fent megadott oldószerek valamelyikében, előnyösen terc-butanolban végezzük, káliumpermanganáttal, nátrium-hidrogénfoszfát és nátrium-szulfít jelenlétében, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten és légköri nyomáson.

c) Az alkilezés általában a fent megadott oldószerek valamelyikében történik, például $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkilhalogenniddel, szulfonsavészterrel, vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -dialkil- vagy $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -diarilszulfáttal. Előnyben részesítjük a metil-jodidot, p-toluolszulfonsavésztert vagy dimetil-szulfátot.

A (II) általános képletű ciklohexán-vegyületek újak. Úgy állíthatjuk elő őket, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet - a (VI) általános képletben R^1 jelentése a fenti - először csontszenes palládium katalizátor jelenlétében oldószerben, előnyösen metanolban, hidrogén légkörben redukálunk, a kapott (VII) általános képletű vegyületet - a (VII) általános képletben R^1 jelentése a fenti - második lépésben az R^2 helyén tetrazolilcsoporttól eltérő csoportot tartalmazó vegyület előállítására esetén a szokásos módon észterezzük, illetve R^2 helyén tetrazolilcsoportot tartalmazó vegyület előállítására esetén klórszulfonil-izocianáttal diklór-metánban reagáltatjuk, a kapott cianovegyü-

letbe nátrium-aziddel trietilammóniumklorid és egy bázis, előnyösen N,N-dimetil-formamid jelenlétében, nitrogén légkör alatt bevezetjük a tetrazolilcsoportot, majd trifenilmetil-kloriddal afenti oldószerek valamelyikében, előnyösen diklór-metánban, bázis, előnyösen trietilamin jelenlétében bevezetjük a trifenilmetilcsoportot, és utolsó lépésben a metiléncsoportot - adott esetben katalizátor jelenlétében - bromozzuk.

A kettőskötés redukálása 0-40 °C-on, előnyösen 20 °C-on, és 1×10^5 Pa nyomáson történik.

Az észterezést a fent megadott oldószerek valamelyikében, előnyösen toluolban vagy tetrahidrofuránban a karbonsav fent leírt, előnyösen karbonsav-kloridkénti aktiválása után végezzük a megfelelő alkoholáttal, 0-60 °C-on, előnyösen 10-35 °C, légköri nyomáson.

A cianovegyületté, ill. tetrazolilvegyületté történő átalakítást általában az alkalmazott oldószer forráspontján, légköri nyomáson végezzük.

A trifenilmetilcsoportot általában 0 °C körüli hőmérsékleten vezetjük belső réteg a tetrazolgyűrűbe.

A bromozást általában 40 °C és 100 °C körüli hőmérséklet tartományban végezzük légköri nyomáson a fent felsorolt oldószerek valamelyikében, előnyösen széntetrakloridban, N-bróm-szukcinimiddel.

A bromozás katalizátoreként például azo-bisz-izobutironitrilt vagy dibenzoil-peroxidot, előnyösen azo-bisz-izobutironitrilt alkalmazunk egy mol (VII) általános képletű

vegyületre vonatkoztatva 0,01-0,1 mol, előnyösen 0,01-0,05 mol mennyiségben,

A (VI) általános képletű vegyületek szintén újak, például így állíthatjuk elő őket, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet - a (VIII) általános képletben R^1 jelentése a fenti - a fenti oldószerek valamelyikében, előnyösen toluolban, hidrokinon jelenlétében 1,3-butadiénnel 180 °C és 230 °C közötti hőmérsékleten, mintegy 20×10^5 Pa nyomáson reagáltatunk (Eur. J. Med. Chem. 11, 493 /1976/).

A (VIII) általános képletű vegyületek ismertek, vagy ismert eljárással állíthatók elő (Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin 1977, 572. oldaltól).

A (IV) és (VII) általános képletű vegyületek újak, és például a fent leírtak szerint állíthatók elő.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek (lásd például EP 324 377, Beilstein 25, 163; 23, 45; US 4 355 040) vagy ismert eljárások szerint állíthatók elő.

Az (V) általános képletű aminok ismertek, vagy ismert eljárások segítségével állíthatók elő (lásd például Beilstein 11/104, R. V. Vitzgert, Uspekhi, Khimii 32, 3 (1963); Russian Chem. Rev. 32, 1 /1969/; Beilstein 4, 87).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek előre nem várt, értékes farmakológiai hatásspektruma van.

A vegyületeknek angiotenzin II antagonistahatása van, mivel az angiotenzin II-nek az A-II-receptorok-

hoz való kötődését gátolják. Elnyomják az angiotenzin II érfalösszehúzó hatását, valamint az aldoszteron kiválasztására gyakorolt serkentő hatását. Ezen túlmenően gátolják a sima izomzat sejtjeinek proliferációját.

Ezért a vegyületek az artériás magas vérnyomás és az ateroszklerózis kezelésére alkalmazhatók. Ezel túlmenően alkalmasak lehetnek a szívkoszorúér megbetegedése, a szív-elégtelenség, az agyteljesítmény zavarai, ischémiás agybetegségek, a végtagok vérellátásának zavarai, a vese és a mellékvese működési zavarai, a hörgők görcsei okozta légzés-szervi megbetegedések, nátrium-visszatartás és ödémák ellen.

Emellett a vegyületeknek natriuretikus és diurátikus hatása van, azaz szív okozta vagy más eredetű kóros folyadék-felhalmozódás esetén megszüntetik az ödémákat.

Az agonisták kiváltotta összehúzódás gátlása

Mindkét nembeli házinyúlakat tarkonütéssel elkábítottunk és kivéreztettünk, vagy esetenként nembutállal (kb. 60-80 mg/kg i.v.) altattunk és a mellkas felnyitásával megöltünk. A tüdőaortát kivettük, a hozzátapadó kötőszövetet eltávolítottuk, 1,5 mm széles gyűrű-szegmensekre szétvágtuk és a gyűrűket egyenként kb. 3,5 g kezdeti terheléssel 37 °C-os, karbogén-gázzal átbuorékolt 10 ml szervfürdőbe lógattuk (Krebs-Henseleit-tápoldat: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$; 1,2 mmol 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 összehúzódást izometriásan, Statham UC2-teleppel

híderősítővel (ifd Mülheim ill. DSM Aalen) felvettük és analóg/digitál-átalakítóval (A/D-átalakító, rendszer 570, Keithley München) digitalizáljuk és kiértékeljük. Az agonista dózis-hatás-görbéjét óránként vettük fel, mindegyik görbe felvételekor 3, ill. 4 különböző koncentrációt állítunk be a fürdőkhöz 4 perces időközönként. A görbe felvétele után a mosási ciklus (16-szor 5 mp/perc a fenti tápoldattal), majd a pihenő, ill. inkubációs szünet (28 perc) következik, amely alatt az összehúzódnás általában újból felveszi kiindulási értékét.

A 3. dózis-hatás-görbe magasságát használjuk általában vonatkoztatási alapként. A következő görbéket a vizsgálni kívánt anyag emelkedő koncentrációja mellett (az inkubációs idő kezdetén a fürdőbe) vesszük fel. Mindegyik aorta-gyűrűt egész napon át egy és ugyanazzal az agonistával stimulálunk.

Agonisták és szabvány koncentrációjuk (egy adagolás

térfogata 100 μ l)

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
szero-tonin	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 IC₅₀ koncentráció (az a koncentráció, amelynél a vizsgált anyag 50 %-os gátlást okoz) kiszámításához a 3. (szubmaximális) agonista-koncentráció mellett mérhető hatást vettük

alapul.

A találmány szerinti vegyületek az izolált nyúlaorta angiotenzin II indukálta összehúzódását dózistól függő módon gátolják. Kálium-depolarizáció vagy más agonista által okozott összehúzódást a vegyületek vagy nem, vagy nagy koncentrációban csekély mértékben gátolták.

A. Táblázat

Az érösszehúzódás házinyúl izolált aortagyűrűjén in vitro gátlása

IC₅₀ (nM) az összehúzódás ellen

Példa sorszáma	IC ₅₀ [nM]
-----	-----
4	1400
9	920
13	240

Angiotenzin-II-vel infundált patkány vérnyomomása

300-350 g testtömegű hímnemű Wistar-patkányokat tio-pentállal (100 mg/kg i.p.) altattunk. Gégemetszés után az Arteria femoralis-ba katétert el vérnyomásmérés céljából, mindkét Vena femoralis-ba egy-egy katétert helyeztünk, az egyiket az angiotenzin II infúzió számára, a másikat a vizsgálni kívánt vegyületek beadására. A pentolínium ganglia-blokkoló gyógyszer beadása (5 mg/kg i.v.) után megkezdettük az angiotenzin-II-infúziót 0,3 µg/kg.perc sebességgel. Ha a vér paramétereit stabil értéket vettek fel, a vizsgálni kívánt vegyületeket vagy intravénásan, vagy szuszpenzió ill. oldat alakjában (0,5 %-os tilózbán). A hatóanyagok hatására

bekövetkezett vérnyomás változás a táblázatban adjuk meg
Nem altatott, magas vérnyomású patkányokon mért vérnyomás-
csökkentő hatás

A találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását (orális beadással) nem altatott patkányokon mértük, amelyeknek műti uton kiváltott kétoldali veseartéria szűkülete volt. E célból a jobb veseartériát 0,18 mm belső keresztmetszetű ezüst klipsszel beszűkítettük. Az így előidézett magas vérnyomás esetén a plazma renin-aktivitása a műtét utáni első hetekben emelt.

Az állatok artériás vérnyomását a vizsgálni kívánt vegyület beadása után meghatározott idő leteltével mértük, vérmentesen, az un. farokmanzsettával. A vegyületeket tilózsuszpenzióban elkeverve gyomorszondával intragastrálisan ("orálisan") kerültek az állatokba. A találmány szerinti vegyületek - klinikailag elfogadható dózisokban - csökkentik a patkányok artériás vérnyomását.

Emellett a találmány szerinti vegyületek a koncentrációtól függő módon gátolják a radioaktív angiotenzin II fajlagos kötését.

A mellékvesekéreg (szarvasmarha) membránfrakcióin lévő
angiotenzin-II-receptor és a találmány szerinti vegyületek
közötti kölcsönhatás

Szarvasmarha frissen vett mellékvesekérgét gondosan tisztítjuk a velőtől, majd ultra-turmixben (Ultra Turrax, Janke & Kunkel, Staufen i. B.) 0,32 M szacharóz-oldatban durva membrán-homogenizátummá aprítjuk, és kétszer centrifu-

gálva membránfrakciókat készítünk belőle.

A receptor-lekötések kapcsolatos méréseket a fentiek szerint részlegesen tisztított membránfrakciókon végezzük radioaktív angiotenzin II preparátummal, 0,25 ml assay térfogatban, amely az alábbiakat tartalmazza: 50-80 μ g tisztított membrán, 3-5 nM ^3H -angiotenzin II, teszt-puffer-oldat (50 mM trisz, pH 7,2), 5 mM MgCl_2 , valamint a vizsgálni kívánt vegyület. Az elegyet szobahőmérsékleten 60 percen át inkubáljuk, utána a minták le nem kötött radioaktivitását nedvesített üvegszálszűrővel (Whatman GF/C) eltávolítjuk, és a protein jéghideg pufferrel (50 mM, trisz/HCl, pH 7,4, 5 % PEG 6000) végzett kimosása után a kötött radioaktivitást szcintillációs koktélban spektrofotometriásan mérjük. A nyers adatokat számítógéppel feldolgozzuk K_i -értékké, ill. IC_{50} -értékké (K_i : az alkalmazott radioaktivitás alapján korrigált IC_{50} -érték; IC_{50} : az a koncentráció, amelyben a vizsgált anyag a radioligandum fajlagos kötődését 50 %-ig gátolja).

Táblázat B:

Példa sorszáma	K_i [nM]
9	120
13	72
16	440

A simaizomazat sejtjei proliferációjának gátlása

A vegyületek antiproliferációs hatásának megállapí-

tásához sima izomsejteket alkalmazunk, amelyeket patkány vagy sertés aortájából a média-explantát-technikával [R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971] nyertünk. A sejteket alkalmas tenyészedényekben, rendszerint 96 lyukú lemezen 199. közegben (7,5 % FCS, 7,5 % NCS, 2 mM L-glutamin, 15 mM HEPES, pH 7,4, 5 % CO₂) 37 °C-on tenyésztjük. Utána a szérumot 2-3 napig megvonjuk, így a sejtek szinkrónba jönnek. Ezt követően AII, szérum vagy egyéb faktorok adagolásával serkentjük a növekedést. Egyidejűleg a vizsgálni kívánt vegyületeket is adagoljuk. 16-20 óra elteltével 1 μ Ci ³H-timidint adagolunk, és további 4 óra elteltével meghatározzuk a timidinnek a sejtek TCA-val kicsapható DNS-ébe történő beépülését.

Az IC₅₀-értékek meghatározására azt a hatóanyag-koncentrációt számítjuk ki, amely a hatóanyag sorozatos hígítása során az 1 % FCS által előidézett timidin-beépülés 50 %-át gátolja.

C Táblázat

Példa száma	Gátlás (%) 10 ⁻⁶ M
6	41
7	100
10	12
11	100

Az új hatóanyagokat ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakíthatjuk. Alkalmas kiszerelési formák például a

tabletta, draszté, pirula, granulátum, aeroszol, szörp, emulzió, szuszpenzió és oldat. Előállításukra közömbös, nem-toxikus, gyógyászatilag alkalmas hordozókat és oldószereket használunk. A hatóanyag-koncentráció általában 0,5-90 t%, azaz olyan, hogy a lejjebb adott dózisok jól adagholhatók legyenek.

A készítményeket például úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot olsszerrel és/vagy hordozóanyaggal össze keverjük, adott esetben emulgeálószeres és/vagy diszpergálószeres alkalmazása mellett. Amennyiben a hígítószer víz, segédoldószer gyanánt szerves oldószereket is alkalmazhatunk.

Az alkalmazás a szokásos módon történik, előnyösen orálisan vagy parenterálisan, különösen előnyösen perlingválisan vagy intravénásan.

Parenterális alkalmazás esetén a hatóanyagok oldatát alkalmas folyékony hordozóanyagok felhasználásával állítjuk elő.

Általában előnyösnek bizonyult, ha intravénás beadás esetén 0,0001-1 mg/kg, előnyösen mintegy 0,01-0,5 mg/kg testtömeg dózist választunk. Orális alkalmazás esetén a dózis kb. 0,01-20 mg/kg, előnyösen 0,1-10 mg/kg.

Előfordulhat azonban, hogy a fent megadott mennyiségektől elkell térni, ez a testtömegtől, az alkalmazás módjától, a gyógyszerrel szembeni egyéni tűrőképességtől, a készítmény fajtájától és az adagolás időpontjától időintervallumától függ. Egyes esetekben elegendő lehet a fent említett minimálértéknél kisebb mennyiség, míg más esetekben meg

kell haladni a megadott felső határt. Nagyobb mennyiségek esetén célszerű lehet, ha a napi mennyiséget több részdózisban elosztva adjuk.

Oldószerek:

A = diklór-metán : metanol = 5:1

B = diklór-metán : metanol = 3:1

C = diklór-metán : metanol = 20:1

D = diklór-metán : metanol = 10:1

E = petroléter: etil-acetát = 10:1

F = petroléter: etil-acetát = 5:1

G = diklór-metán: metanol = 100:1

H = petroléter: etil-acetát = 1:1

Kiindulási anyagok

I. példa

transz-6-(4-tolil)-ciklohex-3-én-1-karbonsav

275 g (1.605 mol) 3-(4-tolil)-akrilsavat (Aldrichnál kapható) ismert eljárás [Eur. J. Med. Chem. 11, 493 (1976)] keretében 480 ml toluolban 580 ml 1,3-butadiénnel (folyadék-ként mérve) reagáltatunk 200 °C-on 22 órán keresztül 3 g hidrokinon jelenlétében. A nyers terméket toluollal hígítjuk és 0,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. Ezt követően a vizes fázisokat 1n sósavval savanyítjuk, majd éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és a maradékot toluolban oldjuk. Az oldatot 5 g aktívszénnel együtt 5 percen át forraljuk, forrón leszivatjuk és az oldatot 120-160 ml térfogatra töményítjük. 0-4 °C-on 124 g (573 mmol) (k1) képle-

tű, cím szerinti termék kristályosodik. A szűrlet tovább töményítjük és megint hűtjük. További 42 g (194 mmol) termék keletkezik.

R_f : 0,39 (D)

II. példa

transz-2-(4-tolil)-ciklohexán-1-karbonsav

155 g (717 mmol) I. példa szerinti vegyület 1 liter metanollal készített oldatát 10 g 10 %-os palládium csontszén katalizátor jelenlétében 20 °C-on és mintegy 10^5 Pa hidrogénnyomás mellett hidrogénezzük. 16 óra reakcióidő elteltével a katalizátort kiszűrjük és az oldószert eltávolítjuk (a vágán nagyvákuumban).

Hozam: 153 g (701 mmol) racém (k2) képletű

R_f = 0,38 (D)

III. példa (A módszer)

transz-2-(4-tolil)-ciklohexán-1-karbonsav-terc-butilészter

45,8 g (184 mmol) II. példa szerinti vegyület 600 ml toluollal készített oldatát visszafolyatú hűtő alatt 49,5 ml (387 mmol) oxalilkloriddal reagáltatjuk. Két óra elteltével az oldószert és a felesleges reagenst ledesztilláljuk; ennek során a nyers karbonsavkloridot többszörösen felvesszük toluolban, és az oldószert újra eltávolítjuk. A kapott terméket 500 ml tetrahidrofuránban oldjuk, az oldathoz 0 °C-on 24,8 g (221 mmol) kálium-terc-butanolátot adunk, és az elegyet 20 órán át 20 °C-on keverjük. Az elegyet vízzel és éterrel többszörösen extraháljuk. A szerves fázist viz-

mentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és a maradékot a C jelű futtatóeleggyel Kieselgel 60 (Merck) kovasavgélen kromatografáljuk .

Hozam: 39,6 g (130 mmol) (k3) képletű racém vegyület

$R_f = 0,47$ (E)

B módszer

20,0 g (91,6 mmol) II. példa szerinti vegyület és 7 ml tömény kénsav 100 ml éterrel készített szuszpenziójához -30 °C-on 80 ml (713 mmol) izobutént adunk (nyomáskészülék). Az elegyet zárt edényben 20 °C-ra melegítjük és ezen a hőfokon 20 órán át tartjuk. Ezt követően megint 30 °C-ra hűtjük az elegyet, a készüléket kinyitjuk és az elegyet 20 °C-on 300 ml 3n nátrium-hidroxid-oldat és 400 ml éter elegyébe keverjük. A vizes fázist éterrel extraháljuk, a szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd beszáritjuk.

Hozam: 23,3 g (84,9 mmol) cím szerinti termék.

IV. példa

transz-2-(4-brómmetil-fenil)-ciklohexán-1-karbonsav-terc-butilészter (k4 képletű vegyület)

11,70 g (42,6 mmol) III. példa szerinti vegyület, 100 ml széntetraklorid, 7,59 g (42,6 mmol) N-bróm-szukcinimid és 1,4 g azo-bisz-izobutironitril elegyét visszafolyatós hűtő alatt 4 órán keresztül reagáltatjuk. Utána az elegyet hűtjük, a keletkezett szukcinimid-csapadékot leszívátjuk és a szűrletet bepároljuk.

Hozam: 14,2 g (40,2 mmol) cím szerinti termék.

$R_f = 0,48$ (E)

V. példa

transz-2-(4-tolil)-ciklohexán-1-karbonitril

(k5 képletű vegyület)

100,0 g (458,0 mmol) II. példa szerinti vegyület 1 liter diklór-metánnal készített elegyét 84,3 g (595,5 mmol) klór-szulfonil-izocianát 100 ml diklór-metánnal készített oldatával 1 órán át forrásponton reagáltatjuk (Organic Synthesis 50, 18 /1970/). A lehűlő reakcióelegyhez 72 ml (938,9 mmol) N,N-dimetil-formamidot csepegtetünk. 18 órás keverés után a reakcióelegyet 350 g jégre öntjük, olvadás után a fázisokat szétválasztjuk és a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat kálium-karbonáttal szárítjuk, bepároljuk és a maradékot desztilláljuk; 57,8 g (290,2 mmol) cím szerinti, (k5) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,81$ (diklór-metán)

VI. példa

5-[transz-2-(4-tolil)-ciklohex-1-il]-tetrazol

(k6) képletű vegyület

15,34 g (69,6 mmol) V. példa szerinti vegyület, 230 ml vízmentes N,N-dimetil-formamid, 22,6 g (348 mmol) nátrium-azid és 47,9 g (348 mmol) trietil-ammónium-klorid elegyét nitrogén légkör alatt 20 órán át forraljuk, majd hagyjuk lehűlni és éter és 1M kénsav keverékébe öntjük. Az elegyet 10 t%-os nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes fázis pH-értékét 0 °C-on 1,5-re állítjuk és a keletkező csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk, majd nagyvá-

kuumban foszforpentoxid és nátrium-hidroxid felett szárítjuk. Hozam: 11,2 g (46,2 mmol) cím szerinti termék.

R_f : 0,23 (C)

VII. példa

5-[transz-2-(4-tolil)-ciklohex-1-il]-2-trifenilmetil-tetrazol

(k7) képletű racém vegyület

11,0 g (45,7 mmol) VI. példa szerinti vegyület 170 ml diklór-metánnal készített elegyét 0 °C-on 13,4 g (48,2 mmol) trifenil-metil-kloriddal és 7,57 g (54,6 mmol) trietil-aminnal reagáltatjuk. A szobahőmérsékletre felmelegedett elegyet még kb. 20 órán át keverjük, utána éterrel és vizes citromsavval extraháljuk. A szerves fázist vizmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. Hozam: 22,1 g (45,5 mmol) cím szerinti termék.

R_f = 0,67 (F)

VIII. példa

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

(k8) képletű racém vegyület

22,1 g (45,5 mmol) VII. példa szerinti vegyület 300 ml széntetrakloriddal készített elegyéhez 8,1 g (45,5 mmol) N-bróm-szukcin-imidet és 0,3 g azo-bisz-izobutironitrilt adunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 3 órán át forraljuk. Utána az elegyet szobahőmérsékletre, majd 0 °C-ra hűtjük és a csapadékot leszivatjuk. A szűrletet bepároljuk. 26,2 g nyers terméket kapunk, amely további tisztítás nélkül

továbbreagáltatunk.

$R_f = 0,47$ (E)

Előállítási példák

1. példa

transz-2-[4-(2-butil-4-klór-5-formil-imidazol-1-il-metil)-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav-terc-butilészter

(1) képletű racém vegyület

8,16 g (43,7 mmol) 2-butil-4-klór-5-formil-imidazol (EP 324 377), 10 ml dimetil-formamid és 1,32 g (43,7 mmol) nátrium-hidrid (80 %-os, paraffinnal stabilizálva) elegyét 0 °C-on a hidrogén fejlődés befejeztéig keverjük. Az elegyhez 18,4 g (43,7 mmol) IV. példa szerinti termék 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatát csepegtetjük, és 20 °C-on az elegyet még 20 órán át keverjük. Feldolgozás céljából az elegyet vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd rotációs bepárlón bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (Kieselgel 60, Merck, E) oldószerrelegy).

Hozam: 7,81 g (17,0 mmol) cím szerinti termék

$R_f = 0,67$ (F)

2. példa

transz-2-[4-(2-butil-4-klór-5-formil-imidazol-1-il-metil)-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav

(2) képletű racém vegyület

2,7 g (5,2 mmol) 1. példa szerinti vegyületet 40 ml dioxánban 16 ml tömény sósavval 20 °C-on 18 órán át reagáltatunk. Az elegyet éterrel hígítjuk és 1n vizes nátrium-

hidroxid-oldattal kirázzuk. A vizes lugos fázist (pH 13-14) 2n sósavval pH 2-re állítjuk. A kivált csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk és nagyvákuumban foszforpentoxid és nátrium-hidroxid felett szárítjuk. Hozam: 2,0 g (5,0 mmol) cím szerinti termék.

$R_f = 0,28$ (C)

A 2. példához analóg módon az alábbi táblázatban szereplő vegyületeket állítjuk elő.

1. Táblázat

(Ia) általános képletű vegyületek

Példa száma	D	R_f (futtatóelegy)
3	CH ₂ OH	0,62 (A)
4	COOH	0,21 (B)

5. példa

**transz-2-[4-(2-butil-4-klór-5-formil-imidazol-1-il-metil)-
-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav-N-(4-tolilszulfonil)-amid**

(5) képletű racém vegyület

0,7 g (1,5 mmol) 2. példa szerinti vegyület 30 ml tetrahidrofuránnal készített elegyéhez -20 °C-on 0,127 ml (1,65 mmol) metánszulfonsavkloridot és 0,91 ml (6,6 mmol) trietil-amint adunk és az elegyet 2 órán át a megadott hőmérsékleten hagyjuk. 0,73 g (6,0 mmol) 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin és 0,31 g (1,8 mmol) 4-toluolszulfonsavamid adagolása után az elegyet 20 °C-on még 24 órán át keverjük,

utána 1n sósav-oldatba öntjük és éterrel többszörösen extra-
háljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szá-
ritjuk, majd bepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromato-
grafáljuk (Kieselgel 60 Merck, G) futtatóelegy).

Hozam: 0,72 g (1,3 mmol) cím szerinti termék

$R_f = 0,72$ (C)

6. és 7. példa

**1,2-transz]-2-[4-(klór-5-formil-imidazol-1-il-
metil)-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav-(S)-fenil-glicinol-
amid; (6/7) képletű vegyület, * = transz**

1,3 g (2,8 mmol) 2. példa szerinti vegyület 30 ml
tetrahidrofuránnal készített oldatához -30 °C-on 0,78 ml
(5,6 mmol) trietil-amint és 0,235 ml (3,1 mmol) metán-
szulfonsavkloridot adunk, és az elegyet -30 °C-on 30 percen
át reagáltatjuk. 459 mg (3,3 mmol) (S)-fenilglicinol és 0,34
g (2,8 mmol) 4-(N,N-diometil-amino)-piridin 10 ml tetra-
hidrofuránnal készített oldatának hozzáadása után az
elegyet 20 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten még 24
órán át keverjük, majd ezt követően 1n sósavba öntjük és
éterrel többszörösen extraháljuk. A szerves fázist vízmentes
nátrium-szulfáttal száritjuk, bepároljuk és a maradékot kro-
matográfiásan szétválasztjuk (Kieselgel 60, Merck)

Hozam: 186 mg (0,36 mmol) 6. példa (diasztereomer A)

230 mg (0,44 mmol) 6/7. (diasztereomerelegy A+B)

230 mg (0,44 mmol) 7. példa (diasztereomer B)

$R_f = 0,32$ (H) 6. példa

$R_f = 0,17$ (H) 7. példa

8. példa

transz-2-[4-(2-butyl-4-klór-5-hidroximetil-imidazol-1-il-metil)-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav-terc-butilészter

(8) képletű racém vegyület

1 g (1,9 mmol) 1. példa szerinti vegyület 10 ml etanollal készített oldatát 20 °C-on 74,2 mg (2,0 mmol) nátriumboranáttal reagáltatjuk. Egy óra elteltével az elegyet vízzel hígítjuk és éterrel extraháljuk. a szerves fázist vizmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk.

Hozam: 0,97 g (1,85 mmol)

$R_f = 0,53$ (H)

A 8. példában leírtakhoz analóg módon az alábbi 2. táblázatban szereplő vegyületeket állítjuk elő.

2. táblázat: (Ib) általános képletű vegyületek

Példa száma	R^7	R_f (futtatóelegy)
9	(c) képletű	0,27(C)
10	(d) képletű	0,38(C)
		diasztereomer A
11	(d) képletű	0,32(C)
		diasztereomer B

12. példa

transz-2-[4-(2-butyl-4-klór-5-karboxi-imidazol-1-il-metil)-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav-terc-butilészter

(12) képletű racém vegyület

1,0 g (1,9 mmol) 1. példa szerinti vegyület 9 ml terc-butanollal készített oldatához 20 °C-on 7,7 ml 1,25 M vizes nátriumdihidrogénfoszfát-oldatot és 11,5 ml 1M vizes káliumpermanganát-oldatot adunk. Tíz perc múlva a reakciót telített vizes nátrium-szulfid-oldat adagolásával megállítjuk, a pH-értéket n sósavval 3,5-re állítjuk és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot éterben oldjuk és az oldatot 2n vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A vizes fázisból vákuumban az oldószer nyomokat eltávolítjuk, pH-értékét 0 °C-on 1n sósavval 1-re állítjuk a keletkezett csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk, majd nagyvákuumban foszforpentoxid és nátrium-hidroxid felett szárítjuk. Hozam: 120 mg (0,2 mmol), $R_f = 0,28$ (D)

Az éteres fázisból lugos extrahálással a kiindulási anyag 81 %-a visszanyerhető.

13. példa

transz-2-[4-(2-butyl-4-klór-5-karboxi-imidazol-1-il-metil)-fenil]-ciklohexán-1-karbonsav-N-(4-tolilszulfonil)-amid

(13) képletű racém vegyület

A 12. példához analóg módon állítjuk el a cím szerinti terméket.

$R_f = 0,11$ (C)

14. példa

5-{transz-2-[4-(2-butyl-4-klór-5-formil-imidazol-1-il-

metil)-fenil]-ciklohex-1-il}-2-trifenilmetil-tetrazol

(14) képletű racém vegyület

Az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti terméket.

$R_f = 0,72$ (petroléter: etil-acetát = 2:1)

15. példa

5-{transz-2-[4-(2-butil-4-klór-5-hidroximetil-imid-azol-1-il-metil)-fenil]-ciklohex-1-il}-2-trifenilmetil-tetrazol

A 8. példához analóg módon állítjuk elő a cím szerinti, racém, (15) képletű terméket.

$R_f = 0,23$ (petroléter: etil-acetát = 2:1)

16. példa

5-{transz-2-[4-(2-butil-4-klór-5-formil-imid-azol-1-il-metil)-fenil]-ciklohex-1-il}-tetrazol

0,2 g (0,3 mmol) 14. példa szerinti vegyület, 2 ml tetrahidrofurán, 1 ml víz és 1 ml trifluorecetsav elegyét szobahőmérsékleten 2 órán át reagáltatjuk. Utána az elegyet éter és víz keverékéhez öntjük és a pH-értéket 10 t%-os nátrium-hidroxid-oldattal 13-ra állítjuk. A vizes fázis pH-értékét 0 °C-on 1N sósavval 2-re állítjuk, miközben a termék kicsapódik. Leszivatás és nagyvákuumban, foszforpentoxid és nátrium-hidroxid felett végzett szárítás után 0,1 g (0,2 mmol) cím szerinti, racém, (16) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,10$ (diklór-metán: metanol = 50:1)

17. példa

5-{transz-2-[4-(2-butil-4-klór-5-hidroximetil-imid-

azol-1-il-metil)-fenil]-ciklohex-1-il}-tetrazol

A racém, (17) képletű cím szerinti vegyületet a 16. példa szerint állítjuk elő.

$R_f = 0,41$ (diklór-metán:metanol = 10:1

Szabadalmi igénypontok

1. Imidazolilcsoporttal szubsztituált (I) általános képletű ciklohexán-származékok - e képletben

A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport

B jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy legfeljebb 5 szénatomos perfluoralkilcsoport,

D jelentése $-\text{CH}_2-\text{OR}^3$ vagy $-\text{CO}-\text{R}^4$ képletű csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport;

R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxikarbonilcsoport

R^2 jelentése $-\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkoxi-csoport, és

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

R^7 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ vagy (b) általános képletű csoportot jelent, ahol

R⁹ egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy toлилcsoporttal szubsztituált vagy jelentése fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ,

R¹⁰ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, míg

R⁸ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy trifenilmetilcsoport, és sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti ciklohexán-származékok, amelyekben

A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport,

B jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy legfeljebb 4 szénatomos perfluoralkilcsoport,

D jelentése -CH₂-OR³ vagy -CO-R⁴ képletű csoport, ahol R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, R⁴ jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport;

R¹ jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, tri-fluormetil-, karboxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó, szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi- csoport,

R² jelentése -CO-R⁵, -CO-NR⁶R⁷ vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-csoport, és

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport;

R⁷ -SO₂R⁹ vagy (b) általános képletű csoportot jelent, ahol

R⁹ egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy tozilcsoporttal szubsztituált vagy jelentése fenilcsoport, amely adott esetben fluor-, klór-, brómatommal vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ,

R¹⁰ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport, és

R⁸ jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, vagy tri-fenilmetilcsoport,

valamint sóik.

3. Az 1. igénypont szerinti ciklohexán-származékok, amelyekben

- A jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport,
- B jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom vagy legfeljebb 3 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- D jelentése $-\text{CH}_2-\text{OR}^3$ vagy $-\text{CO}-\text{R}^4$ képletű csoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport;
- R^1 jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, tri-fluormetil- vagy metilcsoport,
- R^2 jelentése $-\text{CO}-\text{R}^5$, $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ vagy (a) általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkoxilcsoport, és R^6 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, R^7 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ vagy (b) általános képletű csoportot jelent, ahol R^9 egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben fenil- vagy tozilcsoporttal szubsztituált

és

R^{10} jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, míg

R^8 jelentése hidrogénatom, metil- vagy trifenilmetil-csoport, valamint sóik.

4. Eljárás az (I) általános képletű, imidazolilcsoporttal szubsztituált ciklohexán-származékok előállítására. azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű ciklohexán-vegyületet - a (II) általános képletben E jelentése tipikus kilépő csoport, például klór-, bróm-, jódatom, tozilát- vagy mezilátcsoport, R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott és R^{11} 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot vagy trifenil-tetrazol-1-il-csoportot jelent, egy (III) általános képletű imidazol-származékkal - a (III) általános képletben A, B és D jelentése az 1. igénypontban megadott - közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében és adott esetben védőgáz légkör alatt reagáltatunk, és a kapott (IV) általános képletű vegyületet R^2 szubsztituensként $-COOH$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítása esetén elszappanosítjuk vagy az R^2 csoportban amid- vagy szulfonamid-funkciót tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítása esetén a megfelelő karbonsavat aktiváljuk, majd egy (V) általános képletű vegyülettel - az (V) általános képletben R^6 és R^7 jelentése az 1. igénypontban megadott - adott esetben bázis és/vagy segédanyag, például dehidratáló szer jelenlétében közömbös oldószerben amidáljuk,

illetve R^2 helyén a szabad tetrazolilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására a trifenil-metilcsoportot savval, előnyösen trifluorecetsavval dioxánban lehasítjuk, és adott esetben az A, B, D és R^1 szubsztituenseket szokásos módszerekkel, például redukálással, oxidálással, alkilezéssel vagy hidrolizálással bevezetjük vagy átalakítjuk, és kívánt esetben az izomereket szétválasztjuk és a sók előállítására a vegyületet savval vagy bázissal reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük a reagáltatást.

6. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként az 1. igénypont szerinti, imidazolil-csoporttal szubsztituált (I) általános képletű ciklohexén-származékok valamelyikét tartalmazzák.

7. (II) általános képletű ciklohexán-vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-, alkoxi- vagy alkoxikarbonilcsoport, ciano- vagy karboxilcsoport, E jelentése típikus kilépő csoport, például klór-, bróm-, jódatom, tozilát- vagy mezilátcsoport, és R^{11} 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxikarbonilcsoportot jelent.

8. Eljárás a 7. igénypont szerinti (II) általános

- 43 -

képletű ciklohexán-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet - a (VI) általános képletben R^1 jelentése a 7. igénypontban megadott, palládiumcsontszén katalizátor jelenlétében oldószeres közegben, előnyösen metanolban hidrogénezünk és a kapott (VII) általános képletű savat észterezzük.

A megnevezés:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
9.

Tervező

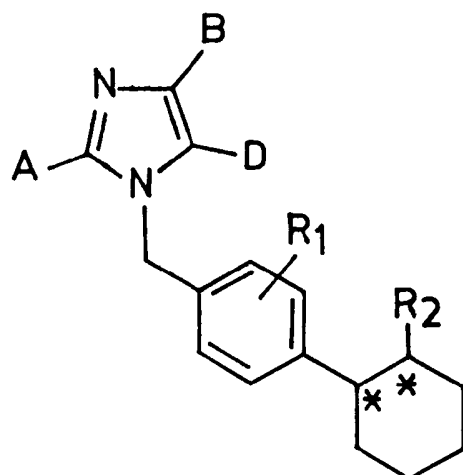
7 lap

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

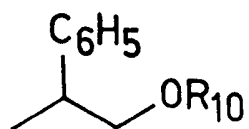
1870/93

00873
04753

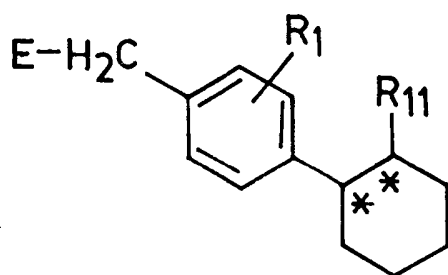
7/1



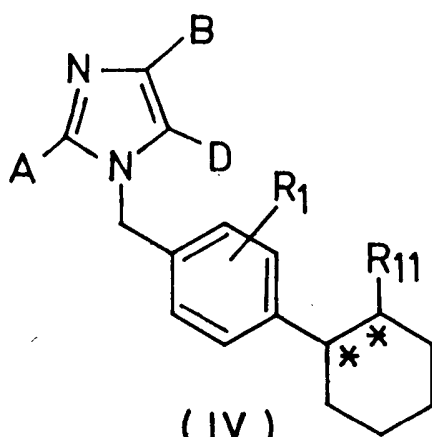
(I)



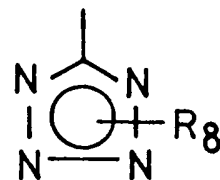
(b)



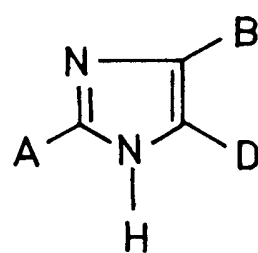
(II)



(IV)



(a)

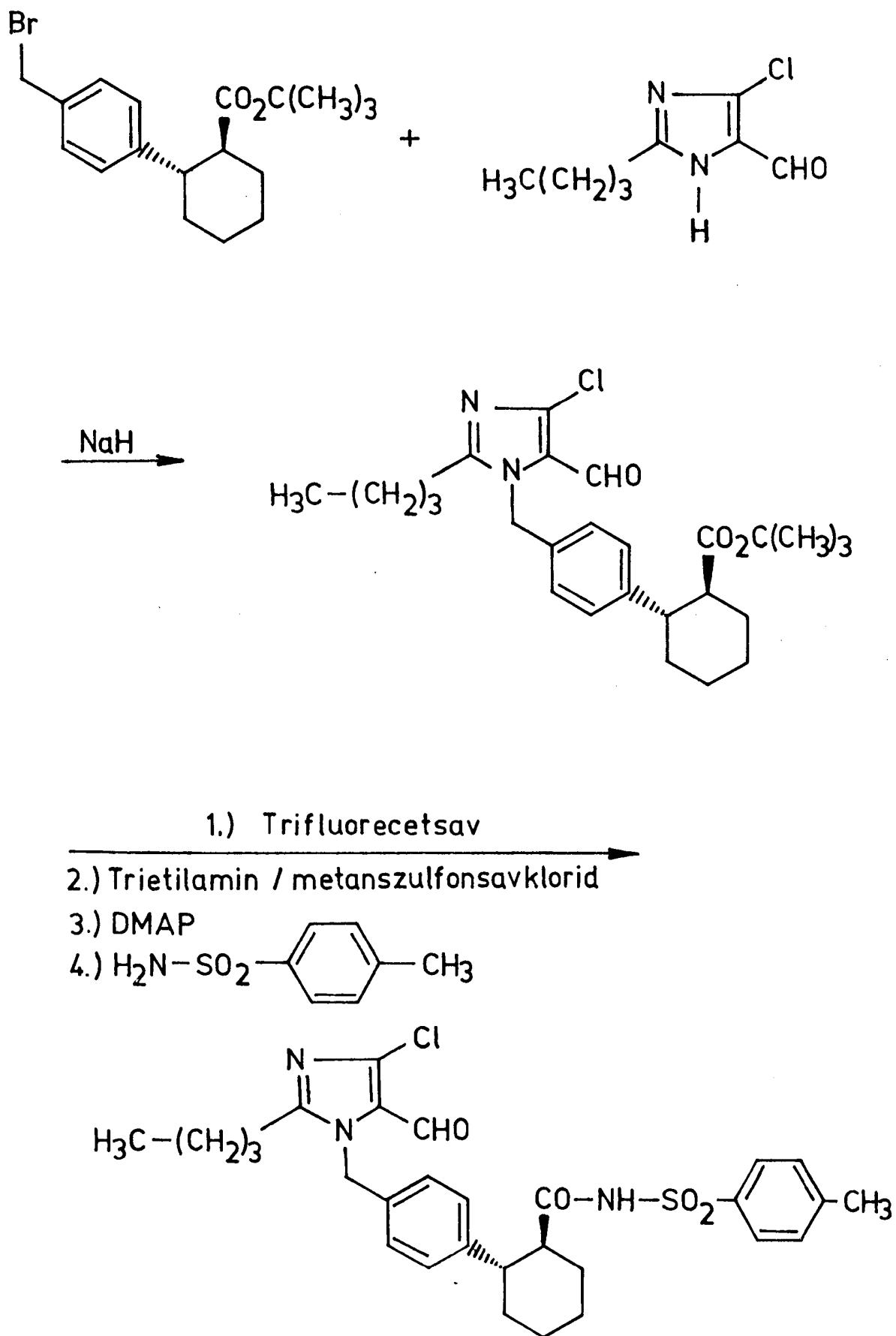


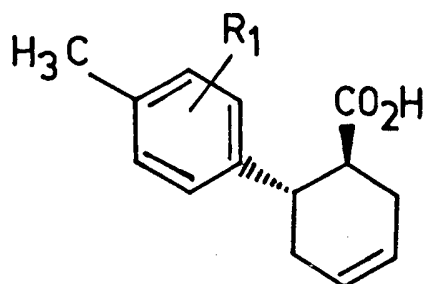
(III)



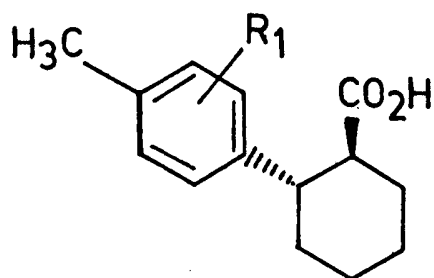
(V)

A) reakcióvázlat

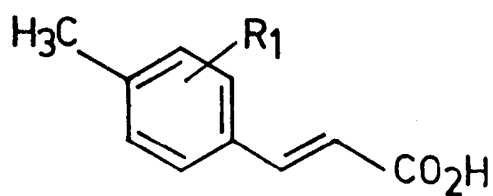




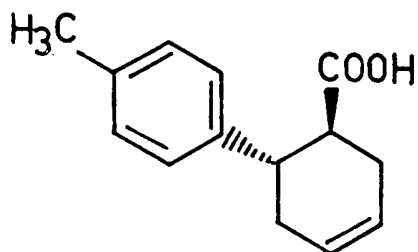
(VI)



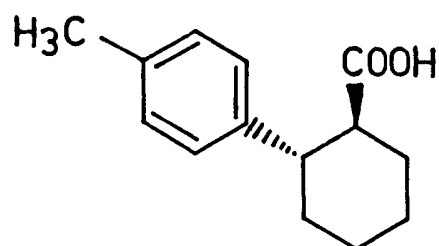
(VII)



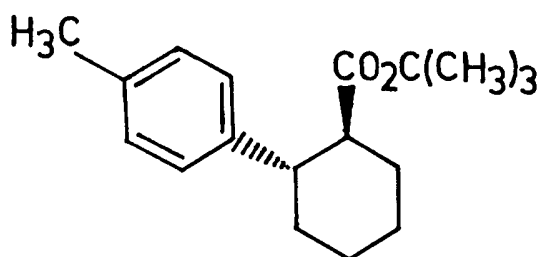
(VIII)



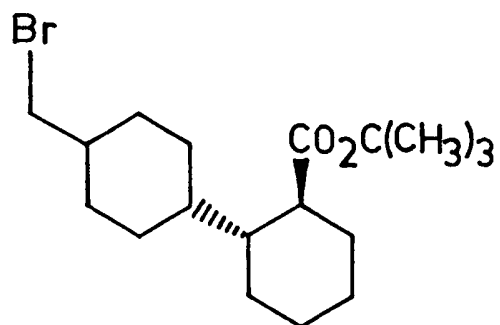
(k1)



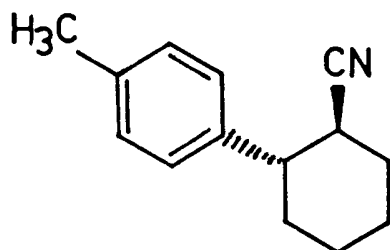
(k2)



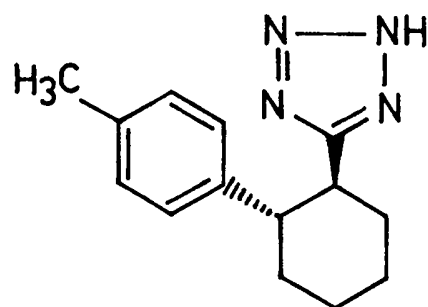
(k3)



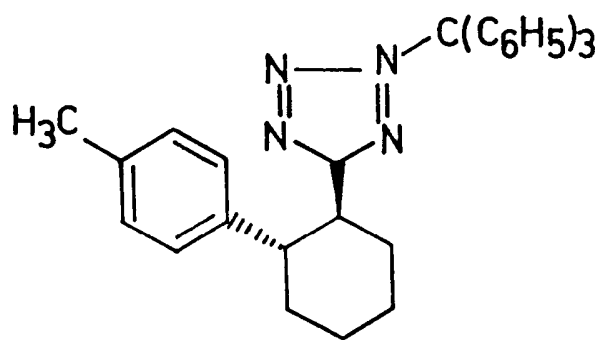
(k4)



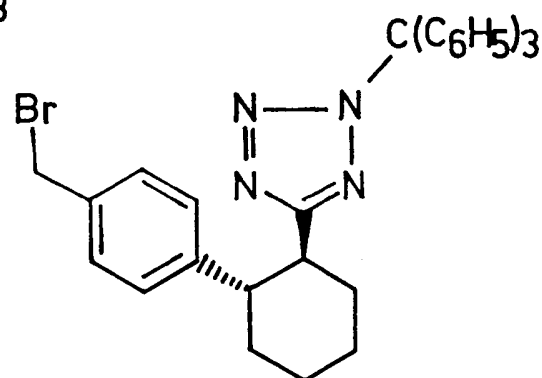
(k 5)



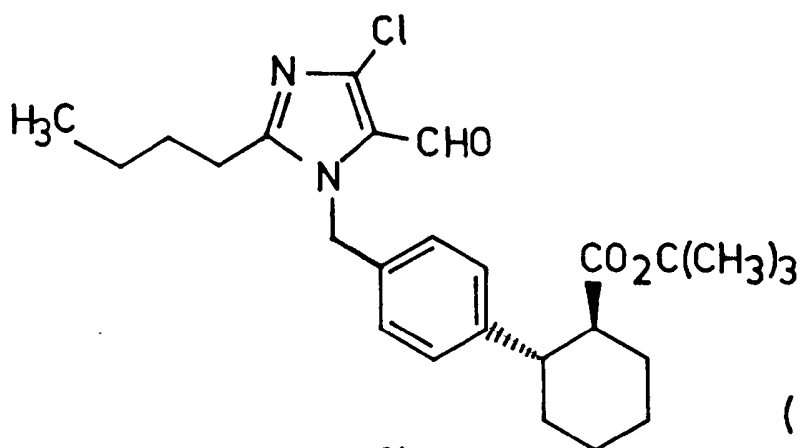
(k 6)



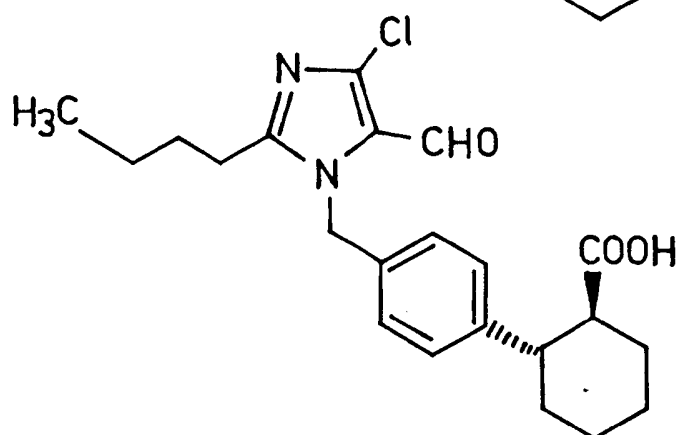
(k 7)



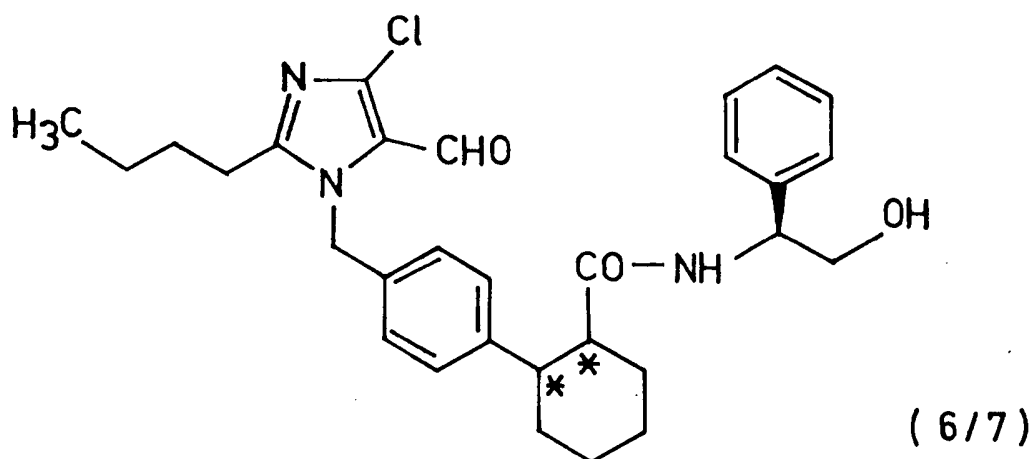
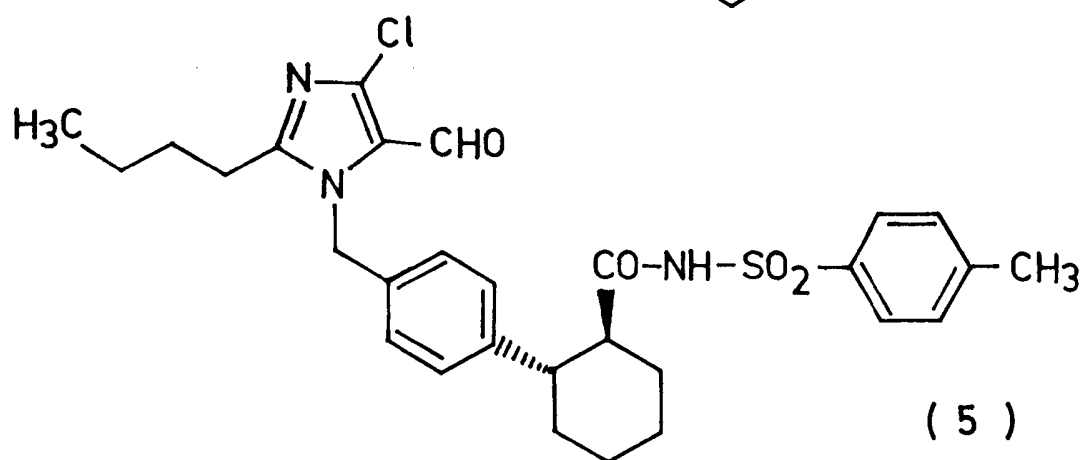
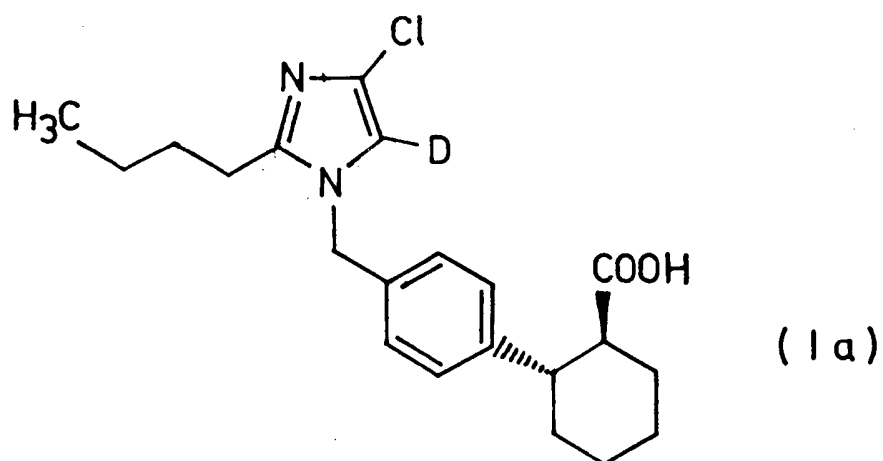
(k 8)

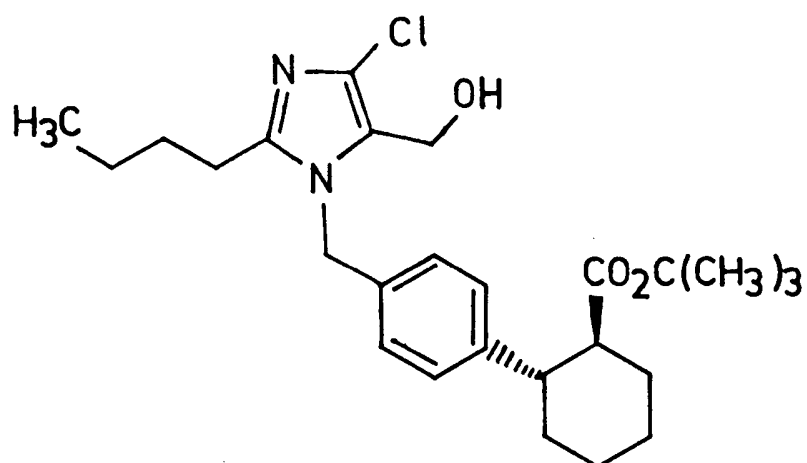


(1)

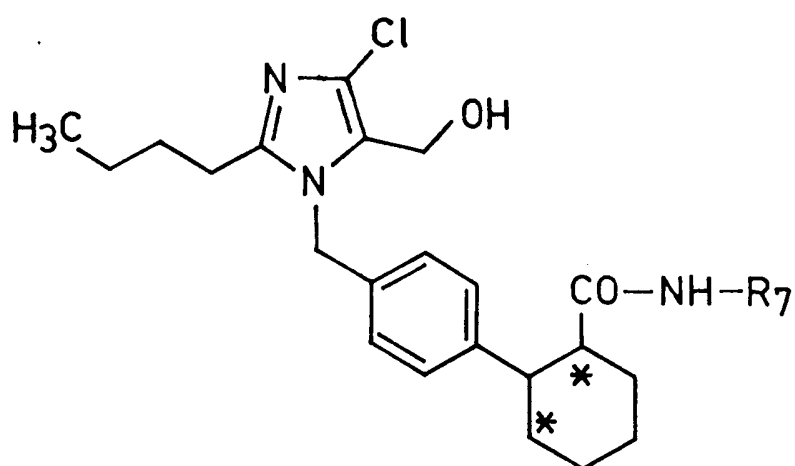


(2)

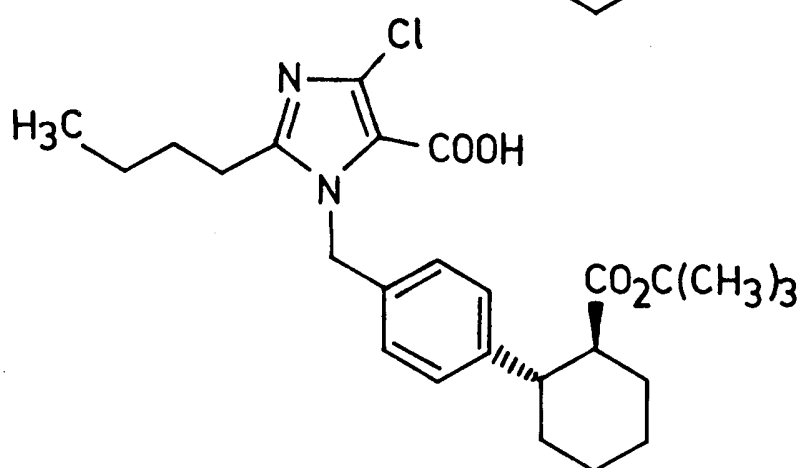




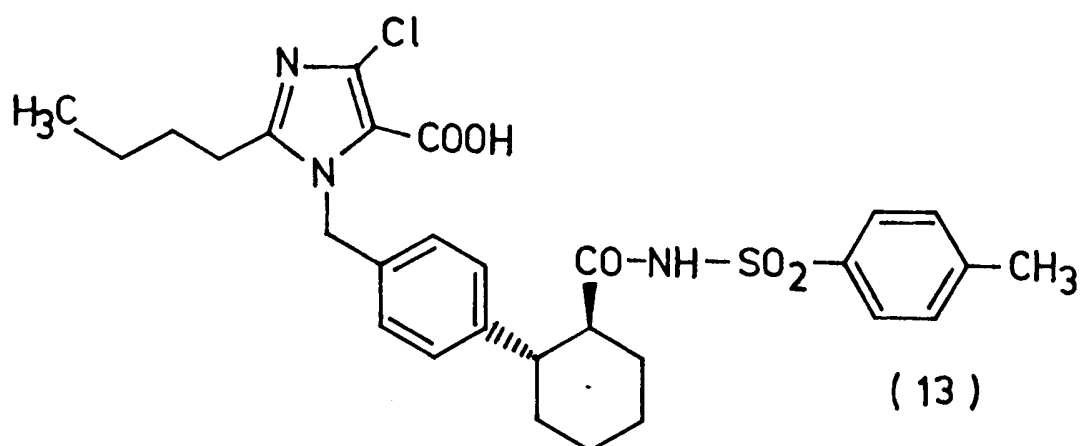
(8)



(1 b)



(12)



(13)

