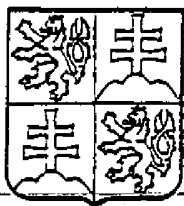


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00362-92

(13) A3

(22) 07.02.92

(32) 11.02.91

(31) 91/02803

(33)-GB

5(51) C 07 D 213/68,
213/80,
213/85,
213/82,
A 61 K 31/44

(40) 12.08.92

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

(72) Roberts David Anthony, Macclesfield, GB
Bradbury Robert Hugh, Macclesfield, GB
Ratcliffe Arnold Harry, Macclesfield, GB
Edwards Martin Paul, Macclesfield, GB

(54) Pyridinové sloučeniny

(57) Farmaceuticky použitelné sloučeniny, obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X a Z mají zde uvedený význam, a jejich netoxické soli a dále farmaceutické prostředky, které tyto sloučeniny obsahují. Nové sloučeniny jsou použitelné k ošetřování stavů, jako je hypertenze a selhání srdce z důvodu ucpání. Dále jsou popsány způsoby přípravy těchto nových sloučenin a použití ve farmacii.

PR NOVÁ ALEXY A OBJEVY	ÚŘAD PR NOVÁ ALEXY A OBJEVY	07 II 92	007000	007000
------------------------------------	--	----------	--------	--------

Pyridinové sloučeniny

Oblast techniky

Vynález se týká nových pyridinových sloučenin a zejména nových pyridinových sloučenin, které vykazují farmakologicky užitečné vlastnosti při alespoň částečném antagonismu jednoho nebo více účinků látek známých jako angiotensiny a zejména látky známé jako angiotensin II (zde dále označovaný jako "AII"). Vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících tyto nové sloučeniny pro použití při léčení chorob nebo stavů, jako je hypertenze, selhání srdce z překrvení a/nebo hyperaldosteronismus u teplokrevných živočichů (včetně lidí), jakož i ostatních chorob nebo stavů, při nichž hraje značnou roli systém renin-angiotensin-aldosteron. Vynález se dále týká způsobů přípravy těchto nových sloučenin a jejich použití při léčení výše uvedených chorob a stavů a způsobu přípravy nových farmaceutických prostředků pro použití při léčení.

Dosavadní stav techniky

Angiotensiny jsou klíčovými mediátory systému renin-angiotensin-aldostereon, který se zúčastňuje kontroly homeostasy a rovnováhy kapalina/elektrolyt u mnoha teplokrevných živočichů, včetně lidí. Angiotensin, známý jako AII, vzniká působením enzymu přeměňujícího angiotensin (ACE) z angiotensinu I, který sám vzniká působením enzymu reninu z proteinu krevní plasmy angiotensinogenu. AII je účinným spasmogenem, zejména v cévách, a je známo, že zvyšuje cévní resistenci a krevní tlak. Navíc je známo, že angiotensiny stimulují uvolňování aldosteronu a tak vedou k cévnímu překrvení a hypertenzi působením mechanismů sodíku a retence kapalin. Až dosud bylo několik různých přístupů k farmakologickému zásahu do systému renin-angiotensin-aldosteron pro terapeutickou kontrolu krevního tlaku a/nebo rovnováhy kapalina/elektrolyt,

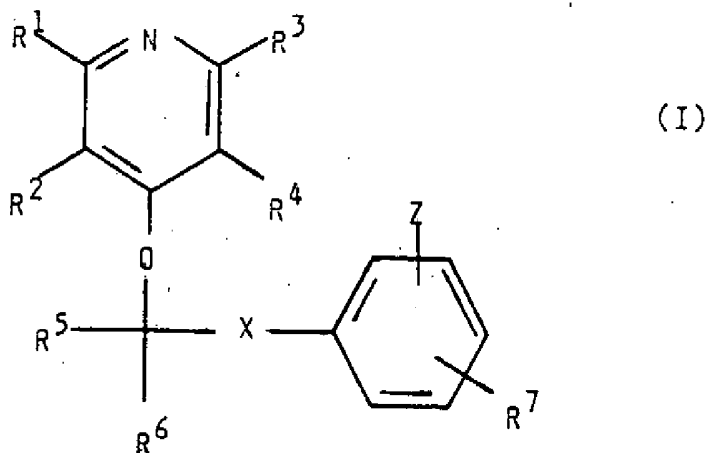
včetně například inhibice působení reninu nebo ACE. Avšak stále je potřeba alternativních přístupů zejména vzhledem k vedlejším účinkům a/nebo idiosynkratickým reakcím spojeným s příslušným terapeutickým přístupem.

V evropské přihlášce vynálezu č. 453 210 jsou popsány určité deriváty pyridinu, které vykazují vlastnosti inhibitorů angiotensinu II.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu (popsané níže) překvapivě antagonisují jeden nebo více účinků látek známých jako angiotensiny (a zejména AII) a tak minimalisují fyziologické účinky spojené s jejich přítomností u teplokrevných živočichů (včetně lidí) a jsou tedy podstatou tohoto vynálezu.

Podstatou vynálezu jsou tedy pyridinové sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy

- uhlíku, která je substituována jedním nebo více atomy fluoru nebo nesoucí jako substituent cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkenyloxykarbonylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v alkenyloxyskupině, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu nebo fenylnalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině,
- R^3 je vybráno ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu a dialkylaminoskupinu s až 6 atomy uhlíku v alkylových skupinách nebo jakékoliv z významů uvedených pro R^1 ,
- R^4 znamená benzoylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluor-methylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin; karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s až do 7 atomů uhlíku, sulfamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)sulfamoylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl.S(O)_n-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kde

n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, banzyloxyskupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, benzamidoskupinu a benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R⁴ znamená fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, kde fenylová část těchto posledním dvou skupin je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku, sulfamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)sulfamoylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl.S(O)_n-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kde n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, benzamidoskupinu a benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a kde když R⁴ znamená disubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, jeden ze substituentů může být navíc vybrán ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo

- R^4 znamená skupinu vzorce $-A^1.B^1$, kde A^1 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karbonylovou skupinu nebo přímou vazbu a B^1 znamená 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasyčený heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo obsahující dva heteroatomy, z nichž jeden je dusík a druhý je kyslík, síra nebo dusík, a kde B^1 je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^5 znamená atom vodíku,
- R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R^7 je vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu a nitroskupinu,
- X znamená fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou substituentem vybraným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu a nitroskupinu, nebo
- X znamená přímou vazbu mezi sousední fenylovou skupinou a atomem uhlíku, který nese skupiny R^5 a R^6 ,
- Z znamená 1H-tetrazol-5-ylskupinu, skupinu $-CO.NH.(1-tetrazol-5-yl)$ nebo skupinu vzorce $-CO.OR^8$ nebo $-CO.NH.SO_2.R^9$, kde R^8 je atom vodíku nebo netoxický biodegradovatelný zbytek fyziologicky přijatelného alkoholu nebo fenolu, a R^9 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylová skupina a
- kde fenylové části substituentů R^1 , R^2 , R^3 nebo R^9 mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu a trifluormethylovou sku-

~~pinu, nebo~~

jejich II-oxidy nebo jejich netoxické soli.

Je třeba vzít v úvahu, že v závislosti na povaze substituentů určité sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jedno nebo více center chiralit a mohou být izolovány v jedné nebo více racemických nebo opticky aktivních forem. Je samozřejmé, že vynález zahrnuje jakoukoliv formu sloučeniny obecného vzorce I, která má výše uvedené použitelné farmakologické vlastnosti a že je dobře známo, jak připravovat opticky aktivní formy, například syntesou z vhodných chirálních meziproduktů a jak stanovit jejich farmakologické vlastnosti, například použitím standardních testů popsanych dále.

Rozumí se samo sebou, že obecný výraz "alkyl" zahrnuje jak přímý, tak rozvětvený zbytek při příslušném počtu atomů uhlíku. Avšak, je-li určitý zbytek označen jako "propyl", znamená to, že zbytek má přímý řetězec a pro rozvětvený zbytek se používá termín "isopropyl". Totéž platí pro ostatní zbytky.

Jestliže znamenají zbytky R^1 , R^2 nebo R^3 alkylové skupiny, jsou to například methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, pentyl nebo hexyl a jestliže znamenají cykloalkylové skupiny, jsou to například cyklopropyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Jestliže znamenají zbytky R^1 nebo R^3 alkylovou skupinu substituovanou jedním nebo více atomy fluoru, jsou to například fluormethyl, trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl nebo pentafluorethyl a když znamenají alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou, jsou to například cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, benzyl, 1-fenylethyl nebo 2-fenylethyl.

Jestliže znamená zbytek R^2 cykloalkylalkylovou skupinu, jsou to například cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl nebo 2-cyklopentyl-ethyl a jestliže znamená fenyalkylovou skupinu, jsou to například benzyl, 1-fenylethyl nebo 2-fenylethyl.

Jestliže znamená zbytek R^2 alkoxykarbonylovou skupinu, jsou to například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo propoxykarbonyl, a jestliže znamená alkenyloxykarbonylovou skupinu, jsou to například allyloxykarbonyl, 2-methyl-2-propenyloxykarbonyl nebo 3-methyl-3-butenyloxykarbonyl.

Jestliže zbytky R^6 nebo R^7 nebo případný substituent přítomný na skupině X, je-li tato fenylem, znamenají alkylové skupiny, jsou to například methyl nebo ethyl.

Jestliže zbytky R^3 , R^7 nebo případný substituent přítomný na skupině X, je-li tato fenylem, znamenají atom halogenu, jsou to fluor, chlor, brom a jod, a znamenají-li alkoxykupinu, jsou to například methoxyskupina nebo ethoxyskupina.

Jestliže znamená zbytek R^3 alkylaminoskupinu, jsou to například methylaminoskupina, ethylaminoskupina nebo butylaminoskupina, a jestliže znamená dialkylaminoskupinu, jsou to například dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina nebo di-propylaminoskupina.

Jestliže znamená zbytek R^4 fenylalkylovou skupinu, jsou to například benzyl, 1-fenylethyl nebo 2-fenylethyl.

Zvláštními významy pro substituent na zbytku R^4 , je-li tento fenyllová skupina nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, nebo pro případný substituent na R^4 , je-li tento benzylová skupina, jsou pro alkyl methyl a ethyl, pro alkoxykupinu methoxyskupina a ethoxyskupina, pro atom halogenu chlor, brom a jod, pro alkanoylaminoskupinu formamidokupina, acetamidokupina a propanamidokupina, pro alkanoylovou skupinu formylová skupina, acetylová skupina a butyrylová skupina, pro fluoralkoxykupinu trifluormethoxyskupina, 2-fluorethoxyskupina, 2,2,2-trifluorethoxyskupina a 3,3,3-trifluorpropoxyskupina, pro hydroxyalkylovou skupinu hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl a 2-hydroxyethyl, pro alkoxyalkylovou skupinu 2-methoxyethyl a 2 ethoxyethyl, pro N-alkylkarbamoylovou skupinu N-methyl a N-ethylkarbamoyl, pro di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu N,N-dimethylkarbamoyl a N,N-di-

~~ethylkarbamoyl, pro H-alkylsulfamoyl H-methyl- a H-ethylsul-~~
famoyl, pro di-(H-alkylsulfamoyl H,H-dimethylsulfamoyl a H,H-diethylsulfamoyl, pro alkoxykarbonyl methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a propoxykarbonyl, pro alkansulfonamidorskupinu methansulfonamidorskupina a ethansulfonamidorskupina, pro alkylthioskupinu methylthioskupina a ethylthioskupina, pro alkylsulfinylovou skupinu methylsulfinyl a ethylsulfinyl, pro alkylsulfonylovou skupinu methylsulfonyl a ethylsulfonyl a pro fenyllovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyl-
oxykarbonylovou skupinu, benzamidorskupinu a benzensulfonamidorskupinu, které jsou popřípadě substituovány, fenyl, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, benzyloxykarbonyl, benzamidorskupina a benzensulfonamidorskupina, popřípadě substituované fluorem, chlorem, bremem, methylem, ethylem, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou.

Zvláštními významy pro zbytek A¹, je-li tento alkylenová skupina, jsou například methylen, ethylen, trimethylen a tetramethylen, přičemž v kterémkoliv z nich může jedna methylenová skupina nést jako substituenty 1 nebo 2 methyly.

Zvláštními významy pro zbytek B¹, je-li tento 5 nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, jsou například thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridyl a piperidyl.

Zvláštními významy pro zbytek B¹, je-li tento 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující dva heteroatomy, z nichž jeden je dusík a druhý je kyslík, síra nebo dusík, jsou například imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, thiazolyl, thiazolinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperazinyl, morfolinyl a thiomorfolinyl.

Zvláštními významy pro případný alkylový substituent na zbytku B¹, jsou například methyl nebo ethyl a pro případný alkoxylový substituent, jsou to například methoxyskupina nebo ethoxyskupina.

Zvláštním významem pro zbytek R^3 , je-li tento toxický biodegradovatelný zbytek fyziologicky přijatel alkoholu nebo fenolu, je například zbytek odvozený od alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methanol nebo ethanol, nebo od fenolu, glycerolu nebo pod..

Zvláštním významem pro zbytek R^2 , je-li tento alkylová skupina, je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl nebo pentyl, a je-li tento cykloalkylová skupina, je například cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Zvláštními významy pro případné substituenty, které mohou být přítomny na fenylové části ve zbytcích R^1 , R^2 , R^3 nebo R^9 , jsou například pro halogen fluor, chlor a brom, pro alkylovou skupinu methyl a ethyl a pro alkoxyskupinu methoxyskupina a ethoxyskupina.

Specifickým významem pro zbytek X, který je obzvláště zajímavý, je například p-fenylenová skupina.

Výhodným významem pro zbytky R^1 nebo R^3 je například methyl nebo ethyl.

Výhodným významem pro zbytek R^2 je například atom vodíku.

Výhodným významem pro zbytek R^4 je například benzoyl, substituovaný fenylní nebo skupina vzorce $-A^1.B^1$, kde A^1 je přímá vazba a B^1 je pyridyl, zejména 4-pyridyl nebo kde A^1 je methylen nebo karbonylová skupina a B^1 je piperidyl, morfolinyl nebo imidazolyl vázaný na A^1 kruhovým atomem dusíku.

Výhodným významem pro A^1 je například methylenová skupina, karbonylová skupina a přímá vazba.

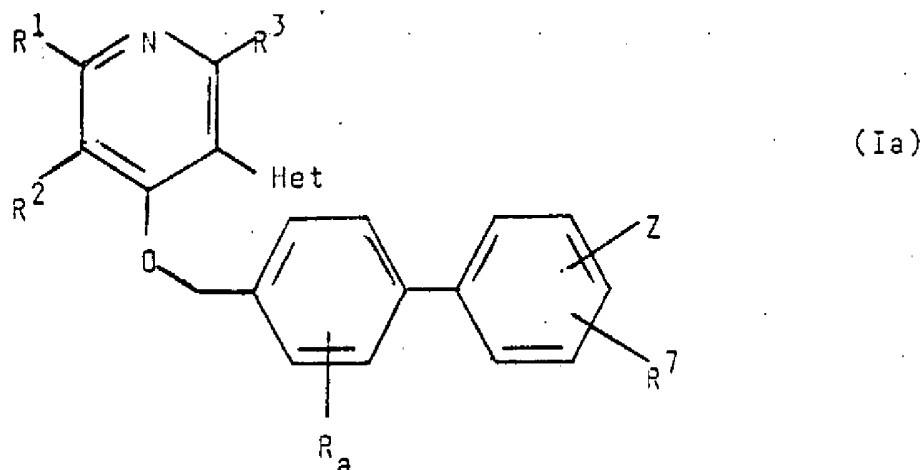
Výhodným významem pro zbytky R^6 , R^7 nebo R^8 je například atom vodíku.

Výhodným významem pro zbytek Z je například 1H-tetrazol-5-yl a který je obzvláště výhodný, je-li připojen v poloze ortho ke skupině X.

Zejména výhodná kombinace významů je například když R^1 a R^3 jsou oba alkylové skupiny a R^2 je atom vodíku.

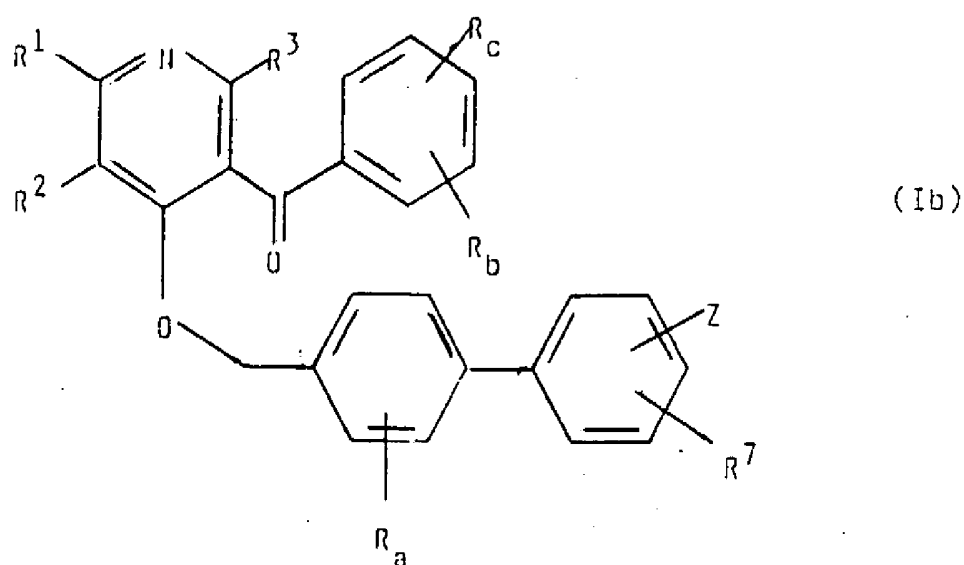
Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde X je p-fenylenová skupina a Z je 1H-tetrazol-5-yl a kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mají jakýkoliv z významů uvedený pro ně výše, a jejich netoxické soli. Zejména výhodnou skupinu sloučenin tvoří sloučeniny, kde Z je v orthopoloze k substituentu X.

Zvláště výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů definovaných pro ně výše, R_a je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo nitroskupina a Het je 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík nebo obsahující dva heteroatomy, z nichž jeden je dusík a druhý je vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, a kterýžto kruh je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich netoxické soli.

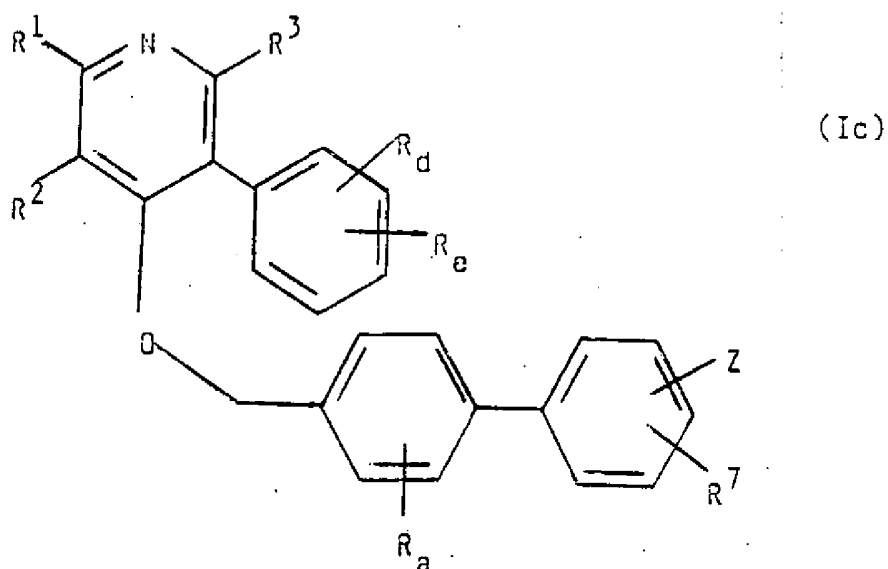
Další zejména výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ib



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů definovaných pro ně výše, R_a je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo nitroskupina, a R_b a R_c jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů, karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku, sulfamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)sulfamoylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl. $S(O)_n$ -skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a kde n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, benzamidoskupinu a benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována ato-

mem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich netoxické soli.

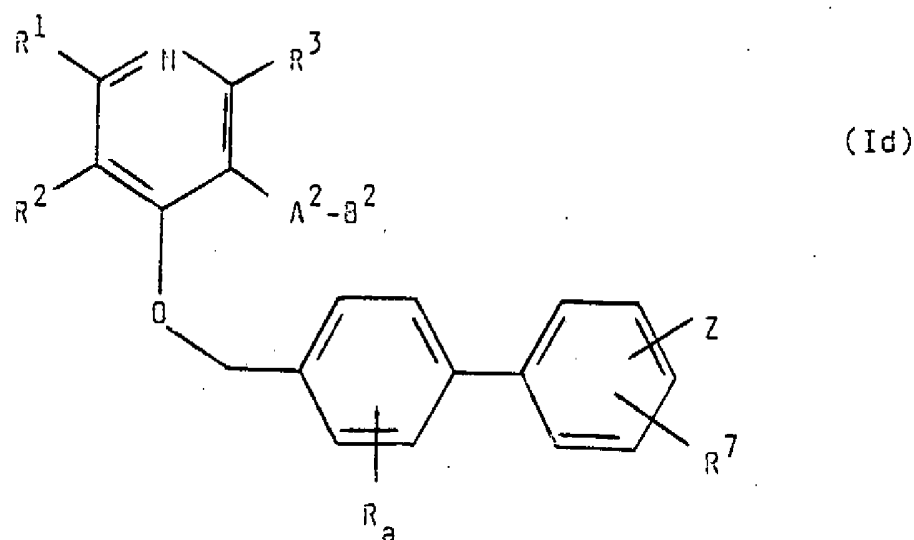
Ještě další zejména výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ic



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů definovaných pro ně výše, R_a je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo nitro skupina, R_d je vybráno ze skupiny zahrnující nitro skupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém z alkylů, karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku, sulfamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)sulfamoylovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl. $S(O)_n$ -skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a kde n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-ylovou skupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu,

benzyloxykarbonylovou skupinu, benzanidoskupinu a benz
sulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních tří skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R_0 je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu a jakýkoliv význam definovaný výše pro R_0 , a jejich netoxické soli.

Ještě další zejména výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Id



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů definovaných pro ně výše, R_a je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo nitroskupina, A^2 je methylenová skupina nebo karbonylová skupina a B^2 je 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík nebo obsahující dva heteroatomy, z nichž jeden je dusík a druhý je vybrán ze skupiny zahrnující kyslík, síru nebo dusík, a kde B^2 je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich netoxické soli.

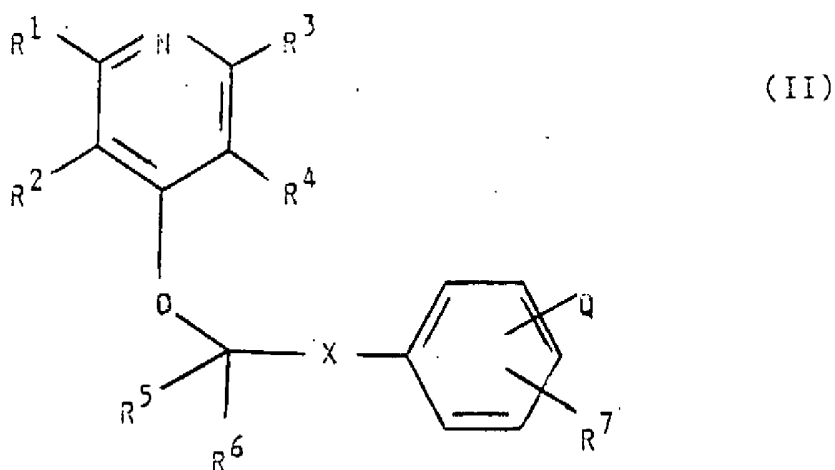
Výhodně je ve výše uvedených skupinách sloučenin obecných vzorců Ia, Ib, Ic a Id substituent Z 1H-tetrazol-5-ylová skupina a zejména je Z v orthopozici vůči sousednímu fenylovému kruhu.

Sloučeniny podle vynálezu, které jsou obzvláště zajímavé, jsou například specificky popsány v příkladech provedení vynálezu. Z těch zejména sloučeniny obecného vzorce I popsané v příkladech 3, 4, 8 a 9 jsou speciálně zajímavé a tyto sloučeniny nebo jejich netoxické soli tvoří další podstatu vynálezu.

I když všechny sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit soli s vhodnými kyselinami, je třeba poznamenat, že ty sloučeniny obecného vzorce I, kde Z je jiné než esterová skupina nebo kde R^2 nebo R^4 obsahuje karboxyskupinu, mohou tvořit soli jak s basemi, tak i s kyselinami. Zejména výhodné netoxické soli těchto sloučenin jsou tedy například soli s basemi poskytujícími fyziologicky přijatelné kationty, například soli alkalických kovů (jako je sodík a draslík), soli kovů alkalických zemin (jako je hořečík a vápník), soli s hliníkem a soli amoniové, jakož i soli s vhodnými organickými basemi, jako je ethanolin, methylamin, diethylamin nebo triethylamin, jakož i soli s kyselinami tvořícími fyziologicky přijatelné anionty, jako jsou soli s minerálními kyselinami, například s halogenovodíkovými kyselinami (jako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková), s kyselinou sírovou a s kyselinou fosforečnou a se silnými organickými kyselinami, například s p-toluensulfonovou kyselinou a s methansulfonovou kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat standardními postupy dobře známými z organické chemie pro přípravu strukturně analogických sloučenin. Tyto postupy tvoří další podstatu vynálezu a zahrnují například následující postupy, v nichž obecné symboly zbytků mají jakýkoliv z významů definovaných pro ně výše, pokud není uvedeno jinak :

a) Pro přípravu sloučenin, kde Z je karboxyskupina (to je, kdy Z je skupina vzorce $-COOR^8$, kde R^8 je atom vodíku), se derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce II



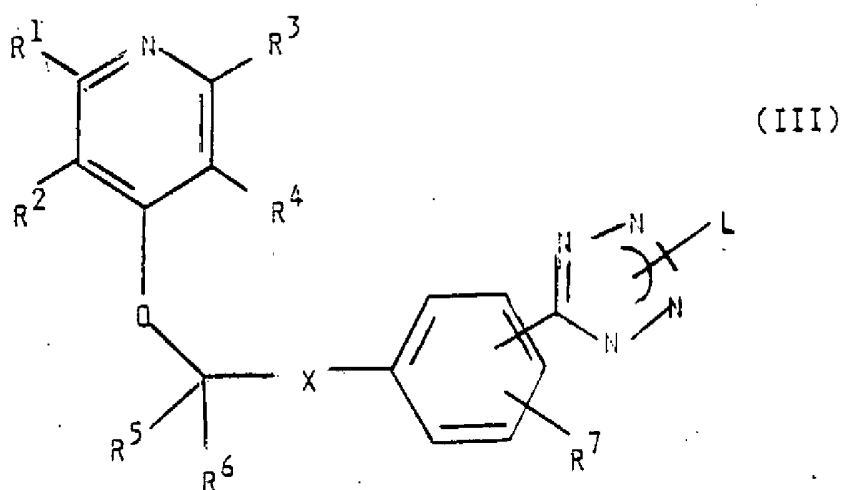
kde Q je chráněná karboxylová skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxykupině (zejména methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl nebo terc.butoxykarbonyl), fenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu a karbamoylovou skupinu, převede na sloučeninu, kde Z je karboxyskupina.

Toto převádění se může provádět například hydrolysou, vhodně v přítomnosti vhodné base, jako je hydroxid alkaličného kovu, například hydroxid lithný, sodný nebo draselný. Hydrolysa se obecně provádí v přítomnosti vhodného vodného rozpouštědla nebo ředidla, například ve vodném alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je vodný methanol nebo ethanol. Lze ji však též provádět ve směsi vodného a nevodného rozpouštědla, jako je voda a toluen, za použití běžných kvarterních amoniových sloučenin jako katalysátoru přenosu fází. Hydrolysa se obecně provádí při teplotě v rozmezí například od 0 do 120 °C, v závislosti na reaktivitě skupiny Q. Obecně, když Q je karbamoylová skupina, teplota požadovaná pro účinnou hydrolysu se pohybuje v rozmezí od 40 do 120 °C.

Alternativně, když Q je benzyloxykarbonylová skupina, se převádění provádí hydrogenolysou, například za použití vodíku za tlaku 0,1 až 0,3 MPa v přítomnosti vhodného katalysátoru, jako je palladium na uhlí nebo na síranu vápenatém, ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako je alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku (typicky se používá ethanol nebo 2-propanol) a při teplotě v rozmezí například od 0 do 40 °C.

Dále, když Q je terc.butoxykarbonylová skupina, se převádění provádí také hydrolysou při teplotě v rozmezí od například 0 do 100 °C, v přítomnosti silné kyseliny jako katalysátoru, jako je kyselina trifluoroctová. Hydrolysa se může buď provádět v nadbytku kyseliny nebo v přítomnosti vhodného ředidla, jako je tetrahydrofuran, terc.butylmethylether nebo 1,2-dimethoxyethan.

b) Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Z je tetrazolyl, se odštěpí chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce III

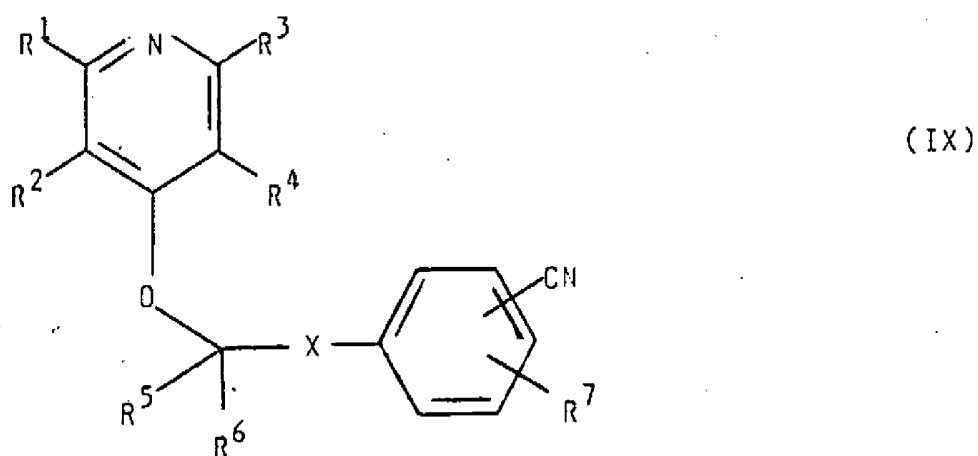


kde L je vhodná chránicí skupina, jako je trityl, benzhydryl, trialkylcín (například trimethylcín nebo tributylcín) nebo trifenylcín, která je připojena na dusík tetrazolylové skupiny.

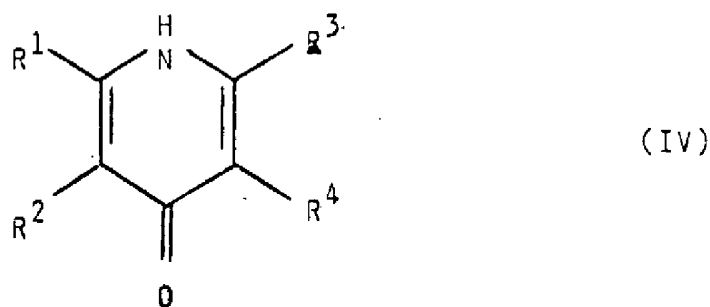
Reakční podmínky, které se používají při odštěpování chránicí skupiny nutně závisí na povaze skupiny L. Pro ilustraci, když L je trityl, benzhydryl, trialkylcín nebo trifenylcín, podmínky rozkladu zahrnují například kyselé kata-

lysovanou hydrolysu v minerální kyselině (jako je vodná kyselina chlorovodíková), obvykle ve vodném rozpouštědle (jako je vodný dioxan nebo 2-propanol). Alternativně lze tritylovou nebo benzhydrylovou skupinu odstranit hydrogenolysou, například jak je popsáno výše v odstavci a) pro převádění benzyl-oxykarbonylové skupiny na karboxyskupinu.

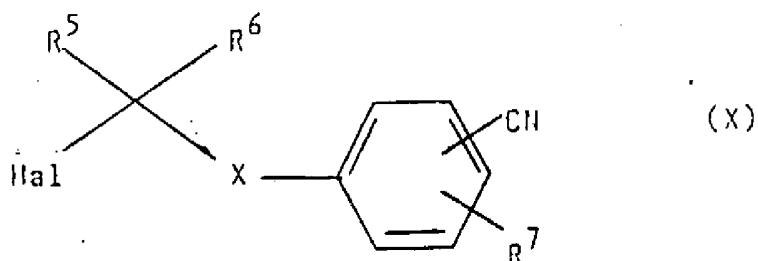
Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce III, kde L je trialkylcín nebo trifenylcín, lze připravit například reakcí nitrilu obecného vzorce IX



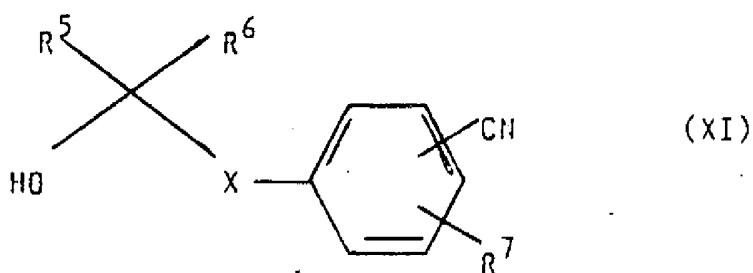
s trialkylcínazidem, jako je tributylcínazid nebo trifenylcínazid. Reakce se obvykle provádí ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako je toluen nebo xylén, a při teplotě v rozmezí například od 50 do 150 °C. Nitrily výše uvedeného obecného vzorce IX lze připravit například alkylací pyridonu obecného vzorce IV



kde R^1 a R^3 jsou jiné než atom vodíku, s nitrilem obecného vzorce X

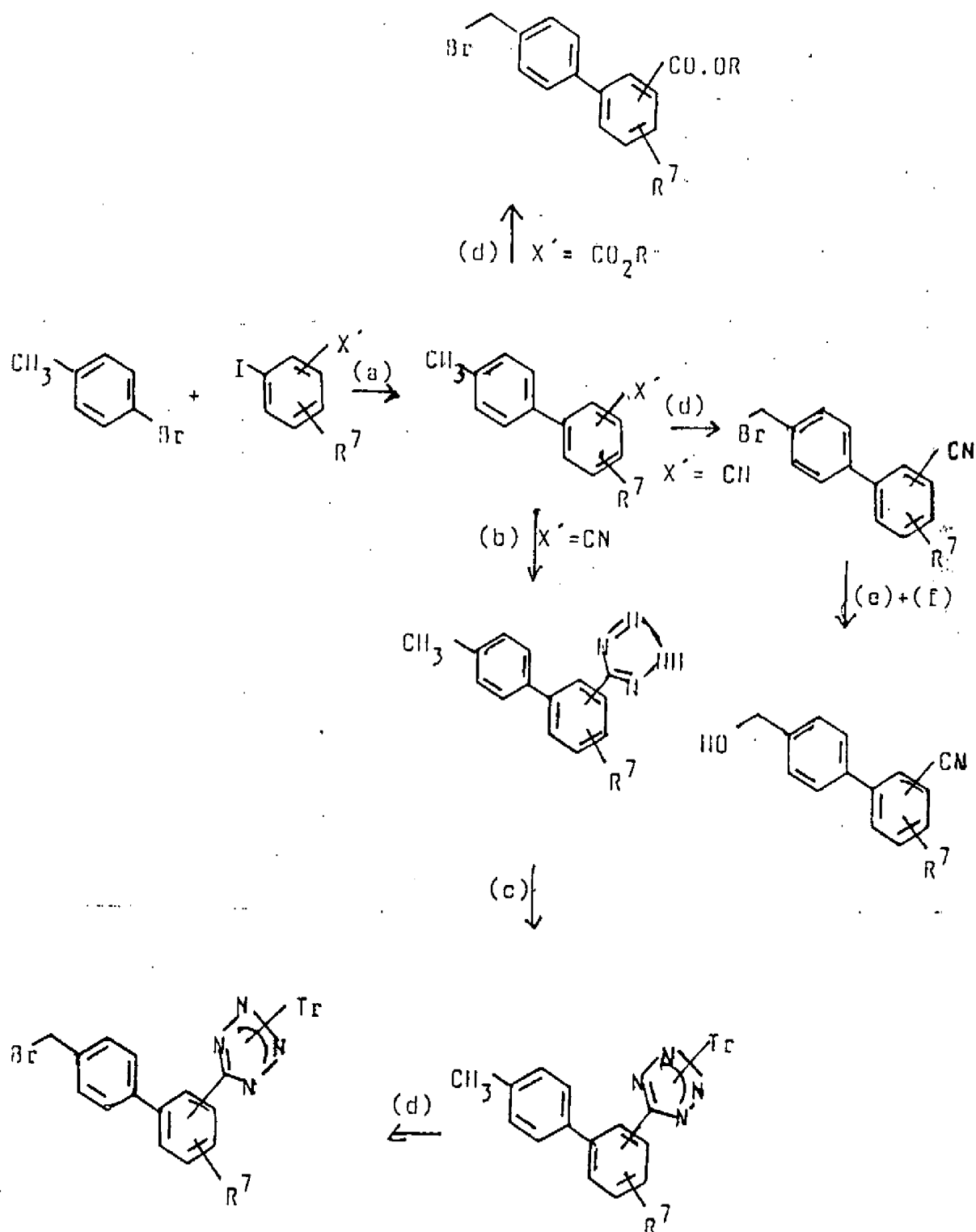


kde Hal je vhodná odstupující skupina, jako je chlor, brom, jod, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina, za použití podmínek obdobných těm, které jsou použity při postupu c), který je popsán níže. Potřebné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce X lze připravit standardními postupy, jak je znázorněno ve schématu 1 pro sloučeniny, kde X je fenylenová skupina, nebo ze sloučenin obecného vzorce XI



za použití postupů dobře známých v organické chemii. Alternativně lze nitrily výše uvedeného obecného vzorce IX připravit postupným převáděním sloučenin obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-COOR^3$, za standardních podmínek.

Schema 1



Vysvětlivky ke schématu 1.

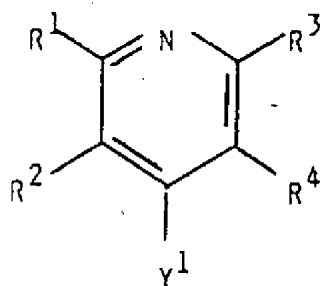
R je nižší alkyl, benzyl, fenyl

Tr je trifenylmethyl (trityl)

Reakční šnidla :

- a) BuLi/THF, $\text{ZnCl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$
- b) $\text{Bu}_3\text{SnH}_3/\text{toluen}$, HCl/toluen
- c) $\text{Tr.Cl}/\text{Et}_3\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$
- d) N-bromsukcinimid/azoisobutyronitril/ CCl_4
- e) octan draselný, hexaocyklooktadekan, DME, za varu
- f) borohydrid lithný, THF, teplota 0 až 25 °C

Nitrily výše uvedeného obecného vzorce IX lze také připravit například reakcí pyridinu obecného vzorce VII

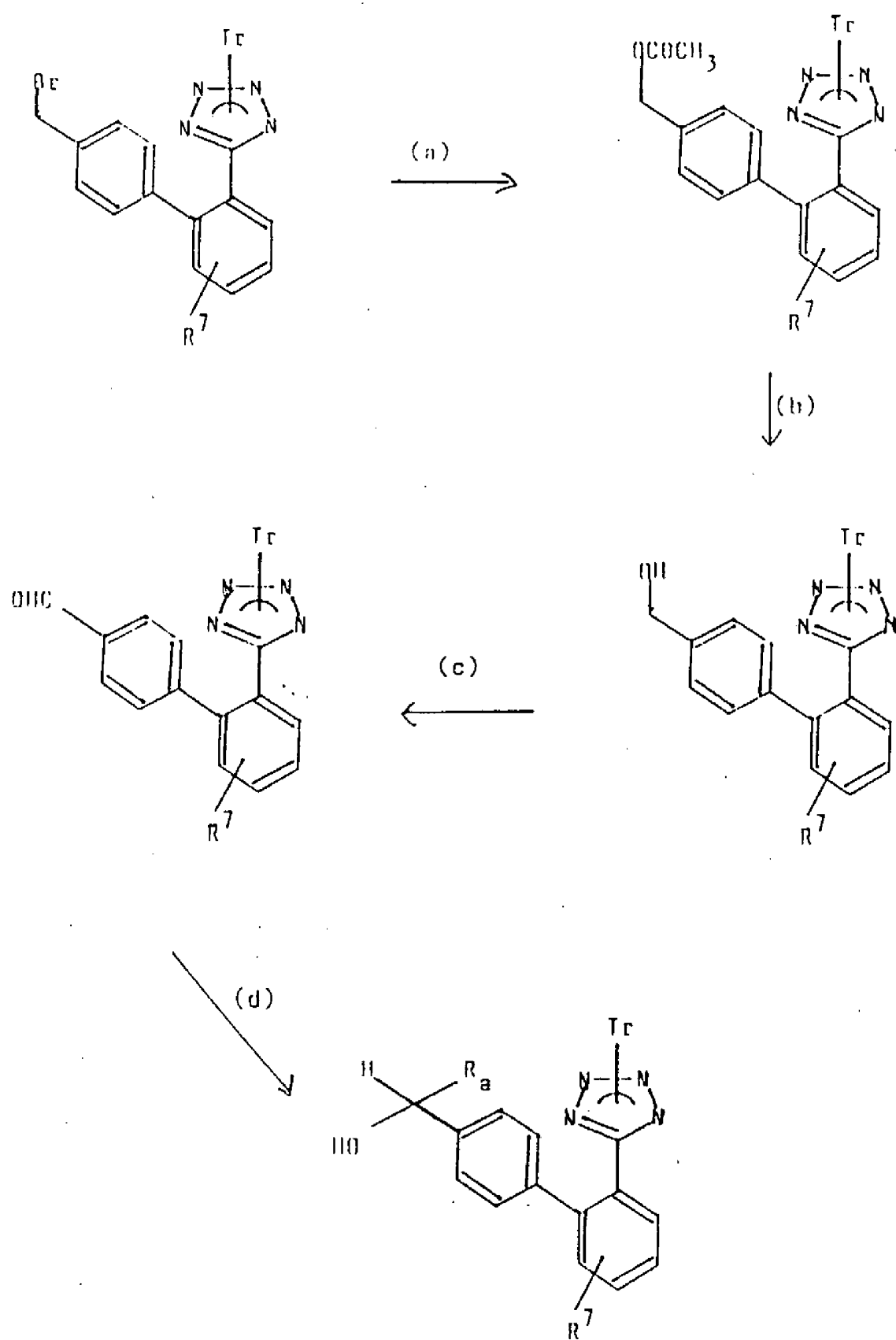


(VII)

kde Y^1 je vhodná odštěpitelná skupina (jako je chlor, brom, jod, methansulfonylová skupina, methansulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo trifluormethansulfonyloxyskupina), s alkoholem výše uvedeného obecného vzorce XI za použití podmínek, které jsou podobné těm, které jsou použity při postupu d), který je popsán níže.

Alkohol obecného vzorce XI lze připravit například standardními postupy, jak je znázorněno ve výše uvedeném schématu 1 pro sloučeniny, kde X je fenylonová skupina, nebo analogicky podle schématu 2.

Schema 2



Vysvětlivky ke schématu 2.

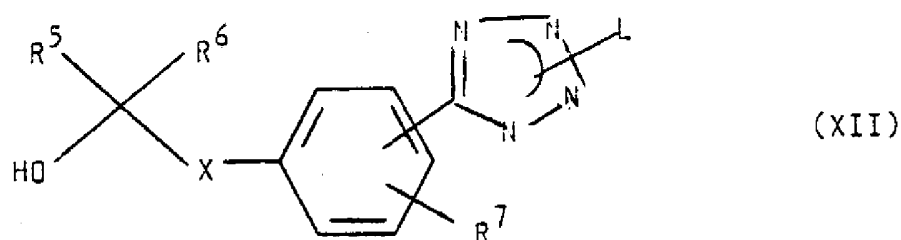
Tr je trifenylmethyl (trityl)

R_a je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku

Reakční činidla :

- octan draselný, hexaoxacyklooktadekan, DMF, za varu
- borohydrid lithný, THF, teplota 0 až 25 °C
- pyridin- SO_3 komplex, Et_3N , DMSO, teplota místnosti
- $Ra.M$, Et_2O/THF , teplota -50 °C až teplota místnosti

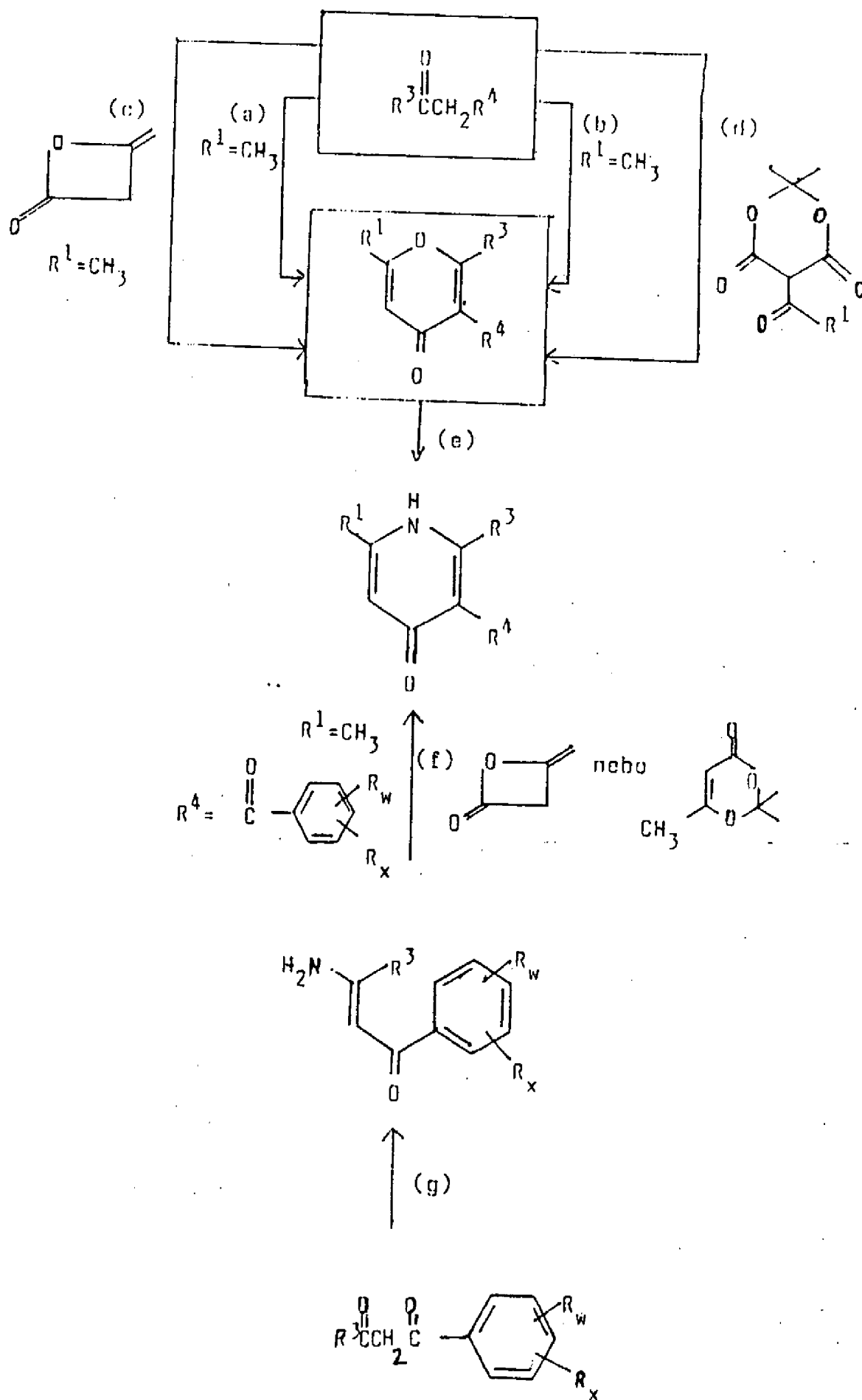
Alternativně lze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce III připravit například reakcí pyridinu výše uvedeného obecného vzorce VII, kde Y^1 má výše uvedený význam, s alkoholem obecného vzorce XII



za podmínek obdobných těm, které jsou popsány v postupu d) níže. Alkoholy obecného vzorce XII lze připravit například z příslušné brommethylové sloučeniny standardními postupy, jak jsou znázorněny ve výše uvedeném schématu 2.

Podle další alternativy lze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce III připravit například podle níže uvedeného schématu 6 pro sloučeniny, kde X je fenylenová skupina a R^4 je skupina vzorce $-A^1.B^1$, kde A^1 je methylenová skupina a B^1 je heterocyklický kruh vázaný na A^1 přes atom dusíku (nebo analogicky), přičemž potřebné výchozí pyridonové sloučeniny lze připravit podle postupu (nebo analogicky) popsaného v práci Monatshefte für Chemie, 1969, 100, 132 pro přípravu ethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-oxopyridin-3-karboxylátu, nebo analogicky podle schématu 3.

Schema 3



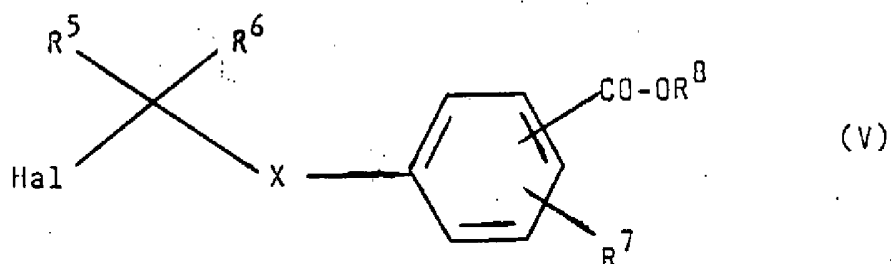
Vysvětlivky ke schématu 3.

R_w a R_x jsou případné substituenty

Reakční činidla :

- a) polyfosforečná kyselina, octová kyselina
- b) (i) bortrifluorid, acetanhydrid
(ii) NaH nebo $(\text{isopropyl})_2\text{NLi}$, ethylacetát
(iii) benzen, PTSA, zahřívání nebo koncentrovaná H_2SO_4 ,
při teplotě místnosti
- c) kyselina octová, teplota 0 až 50 °C
- d) zahřívání, 120 °C
- e) ethanolický amoniak, 120 °C, zatavená trubice
- f) zahřívání
- g) ethanolický amoniak

c) Pyridon výše uvedeného obecného vzorce IV, kde R^1 a R^3 jsou jiné než atomy vodíku, se alkyluje sloučeninou obecného vzorce V

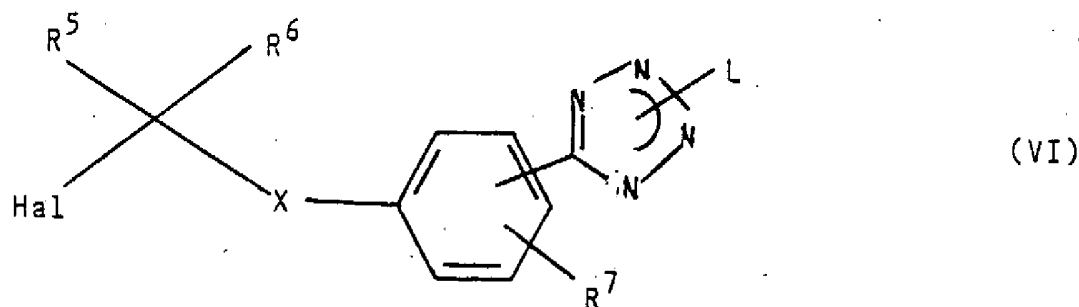


kde Hal je vhodná snadno odštěpitelná skupina, jako je chlor, brom, jod, methansulfonyloxyskupina nebo p-toluensulfonyloxyskupina.

Reakce se obecně provádí v přítomnosti vhodné base, například alkoxidu alkalického kovu, jako je methoxid sodný nebo ethoxid sodný, nebo hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný, nebo uhličitanu alkalického kovu, jako je uhličitán sodný nebo draselný, nebo organické base, jako je diisopropylethylamin, a ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methanol nebo ethanol, v případě, že se používá alkoxid alkalického

kovu, nebo v polárním rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo N-methylpyrrolidon, a při teplotě v rozmezí například od 10 do 100 °C. Alternativně lze použít kvarterní hydroxid amonný ve směsi vodného a nevodného rozpouštědla, jako je voda a dichlormethan. Při provádění tohoto postupu c) je v případě, že R^0 je atom vodíku ve výchozí sloučenině výše uvedeného vzorce V, obvykle zapotřebí asi dvou molárních ekvivalentů vhodné base, zatímco, je-li R^0 jiné než atom vodíku, je přítomnost jednoho molárního ekvivalentu vhodné base obvykle dostačující.

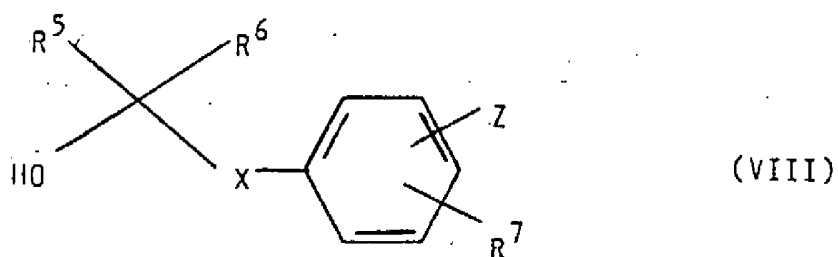
Postup c) je zejména vhodný pro přípravu těch sloučenin obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-CO.OR^0$, kde R^0 je jiné než atom vodíku, například kdy R^0 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylová skupina nebo fenylová skupina, kteréžto sloučeniny jsou také výchozími sloučeninami obecného vzorce II při reakci popsané v odstavci a) výše. Podobně za použití analogického postupu, avšak vychází-li se z příslušného halogenmethyltetrazolylderivátu obecného vzorce VI



se připraví výchozí sloučenina výše uvedeného obecného vzorce III pro postup podle odstavce b).

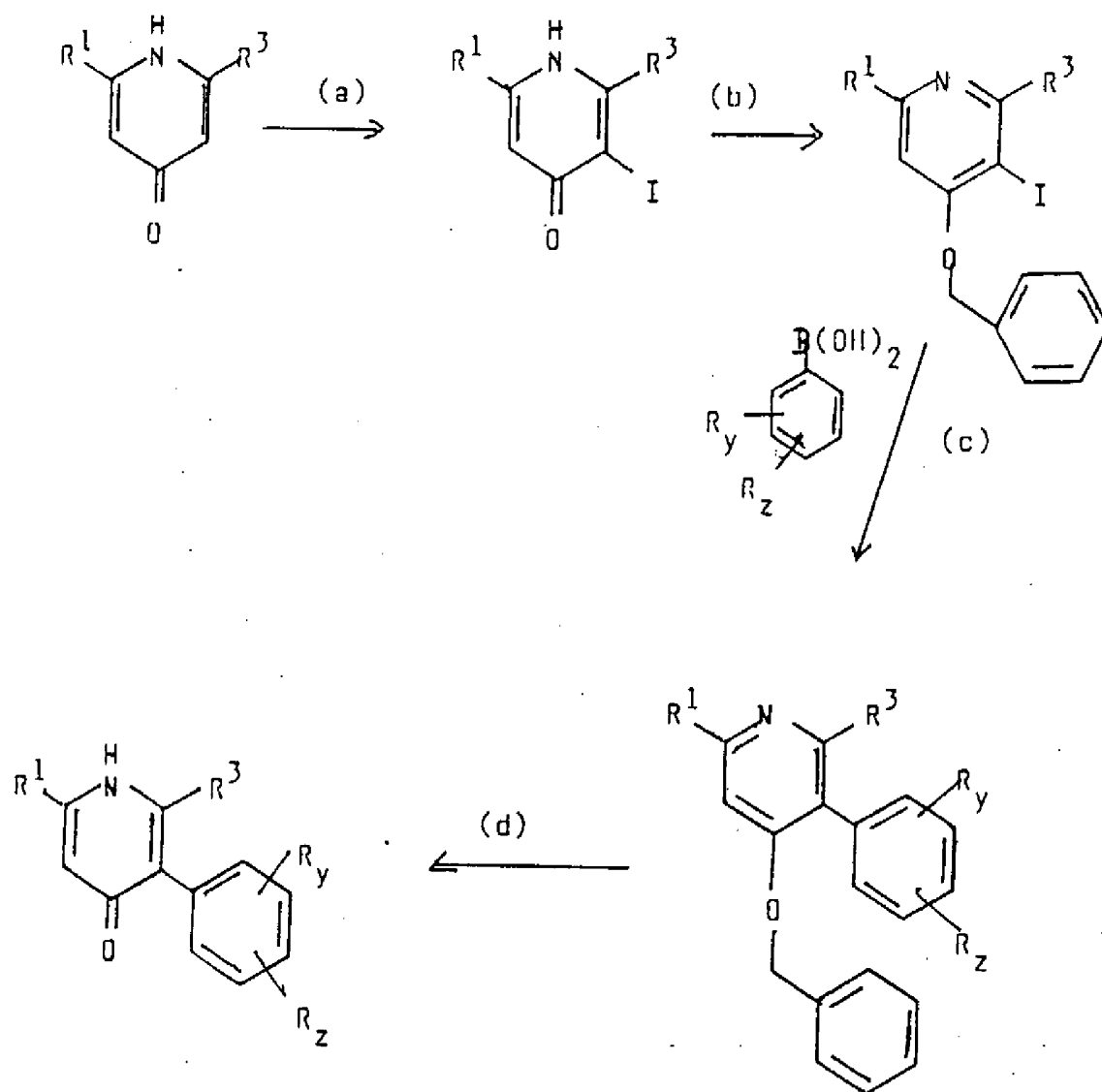
Mnohé z pyridonů výše uvedeného obecného vzorce IV jsou již známými sloučeninami a zbylé lze připravit analogicky za použití postupů dobře známých z organické chemie, například jak je popsáno ve standardních pracích z heterocyklické

chemie, které jsou vydávány Elderfieldem, nebo jak je popsáno ve výše uvedeném schematu 3 a v níže uvedených schemech 4 nebo 5. Potřebné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce V (a také sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VI) lze připravit standardními postupy, jak je například znázorněno ve schematu 1 pro sloučeniny, kde X je fenylenová skupina. Alternativně lze také sloučeniny výše uvedených obecných vzorců V a VI připravit ze sloučeniny obecného vzorce VIII



(kde Z je skupina CO.OR^0), nebo ze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce XII za použití postupů dobře známých z organické chemie.

Schema 4



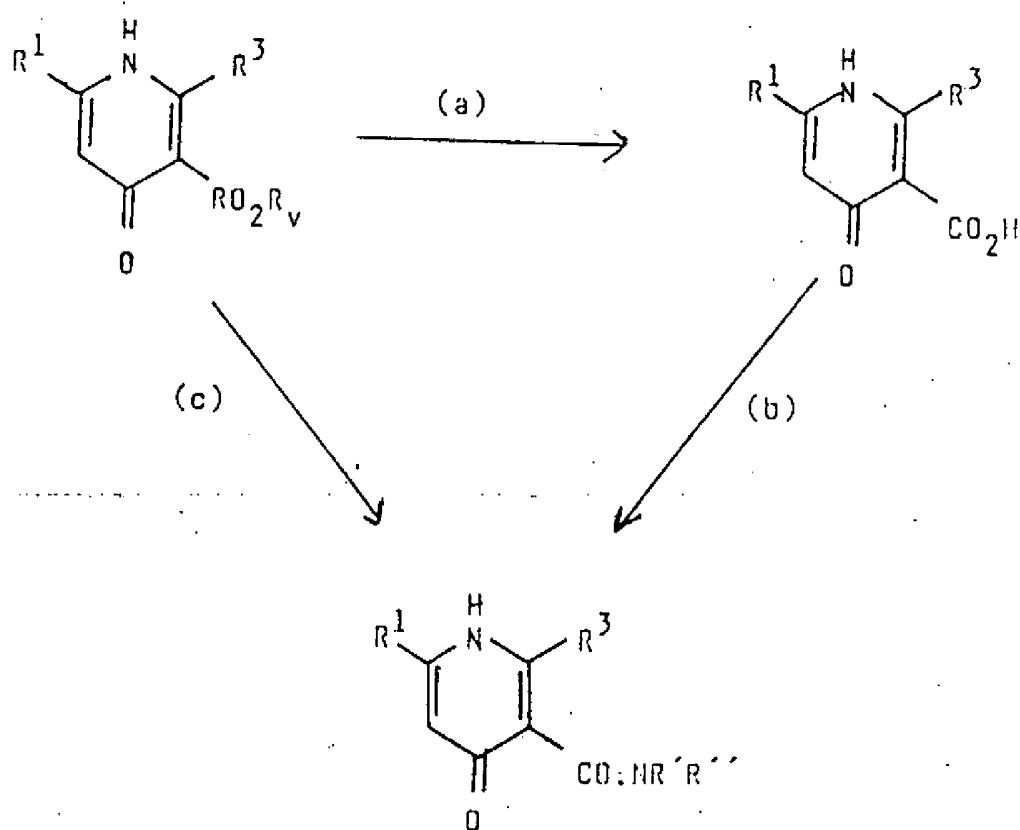
Vysvětlivky ke schématu 4.

R_y a R_z jsou případné substituenty

Reakční činidla :

- a) jodmonochlorid
- b) benzylbromid, uhličitan draselný, DMF
- c) tetrakis(trifenylfosfin)palladium, triethylamin, dimethoxyethan
- d) hydrogenace, palladium na uhlí

Schema 5



Vysvětlivky ke schématu 5.

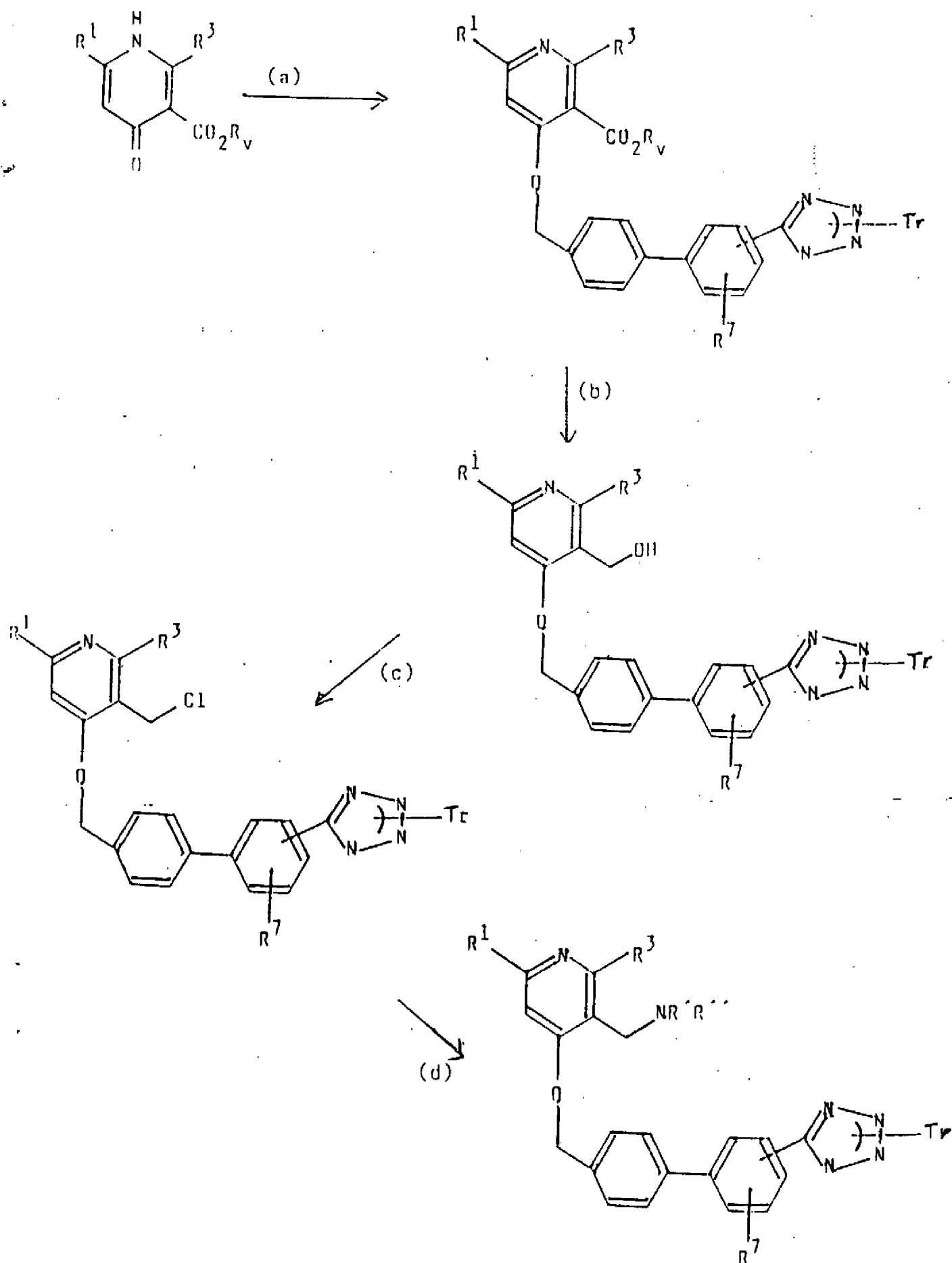
R' a R'' spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří úplný heterocyklický kruh

R_v je nižší alkyl

Reakční činidla :

- a) NaOH, ethanol, zahřívání
- b) ethylchlorformiát, triethylamin, chloroform
- c) trimethylaluminium, $HNR'R''$, toluen, za varu

Schema 6



Vysvětlivky ke schématu 6.

R' a R'' spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří úplný heterocyklický kruh

Tr je trifenylmethyl

Reakční činidla :

- a) NaH, sloučenina vzorce VI (R^5 a R^6 jsou oba atomy vodíku), DMF,
- b) borohydrid lithný, THF, teplota 0 °C
- c) methansulfonylchlorid, triethylamin, teplota místnosti
- d) $HNR'R''$, Et_3N/CH_2Cl_2 nebo NaH/DMF, teplota 0 až 50 °C

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VI, kde X je fenylenová skupina a R^5 a R^6 jsou oba atomy vodíku, lze také výhodně získat reakcí s Grignardovým činidlem, vzniklým z vhodně substituovaného 4-bromtoluenu, s trialkylcínhalogenidem, jako je tributylcínchlorid, načež se vzniklá (substituovaný)fenyltrialkylcínová sloučenina nechá reagovat s brombenzonitrilem v přítomnosti palladiového (0) katalysátoru, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium, a azo(bisisobutyronitrilu). Vzniklý substituovaný 4'-methyl-bifenyلكarbonitril se potom může převést na sloučeninu obecného vzorce VI provedením stupňů b), c) a d) podobným způsobem, jak je znázorněno ve výše uvedeném schématu 1. Alternativně lze vhodně substituované 4'-methylbifenyلكarbonitryly získat reakcí 4-methylfenylboronové kyseliny s příslušně substituovaným brombenzonitrilem v přítomnosti vhodného palladiového katalysátoru, jako je chlorid palladnatý nebo tetrakis(trifenylfosfin)palladium, a azo(bisisobutyronitrilu).

d) Pyridinové deriváty výše uvedeného obecného vzorce VII, kde Y^I je vhodná odštěpitelná skupina (jako je chlor, brom, jod, methansulfonylová skupina, methansulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo trifluormethansulfonyloxyskupina), se nechají reagovat s alkoholem výše uvedeného obecného vzorce VIII.

Reakce se obecně provádí v přítomnosti vhodné base, například alkoxidu alkalického kovu, jako je methoxid sodný nebo ethoxid sodný, nebo hydridu alkalického kovu, jako je hydrid sodný, a ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, například v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methanol nebo ethanol, v případě, že se použije alkoxid alkalického kovu, nebo v polárním rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid. Alternativně lze použít alkohol výše uvedeného obecného vzorce VIII ve formě předem připravené soli s alkalickým kovem (v případě, že Z je nekyselá skupina) nebo ve formě disoli s alkalickým kovem (v případě, že Z je kyselá skupina). Reakce se obvykle provádí v teplotním rozmezí od 40 do 120 °C. Reakce sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VIII se raději provádí v přítomnosti kyselého katalysátoru, jako je p-toluensulfonová kyselina, než za basických podmínek, a v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, jako je toluen. Ještě dalším alternativním postupem je zahřívání sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VII se sloučeninou výše uvedeného obecného vzorce VIII při zvýšené teplotě, například při teplotě v rozmezí 120 až 180 °C a bez použití rozpouštědla nebo v přítomnosti vysokovroucího rozpouštědla nebo ředidla, jako je difenylether.

Pyridinové deriváty výše uvedeného obecného vzorce VII, kde Y^1 je atom halogenu, lze připravit například halogenací odpovídajících pyridonů výše uvedeného obecného vzorce IV, například reakcí s fosforoxychloridem v nepřítomnosti rozpouštědla, nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla nebo ředidla, jako je toluen nebo dioxan, a při teplotě v rozmezí 60 až 110 °C. Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VII, kde Y^1 je methansulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo trifluormethansulfonyloxyskupina a R^1 a R^3 jsou jiné než atomy vodíku, lze například připravit acylací odpovídajících pyridonů výše uvedeného obecného vzorce IV odpovídajícím sulfonylchloridem za standardních podmínek. Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VII, kde Y^1 je methansulfonyl-

skupina, lze připravit alkylací odpovídajících merkatopyridinů a následující oxidací za standardních podmínek. Alkoholy výše uvedeného obecného vzorce VIII jsou známými látkami nebo je lze připravit standardními postupy, například analogicky podle výše uvedeného schématu 2 nebo odštěpením chránících skupin z takto získaných sloučenin.

Ty sloučeniny obecného vzorce I, kde Z je 1H-tetrazol-5-ylová skupina, lze připravit postupným převáděním sloučeniny obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-CO.OR^3$, na odpovídající nitril za standardních podmínek a potom reakcí tohoto nitrilu s azidem, jako je azid alkalického kovu, s výhodou v přítomnosti halogenidu amonného a s výhodou v přítomnosti vhodného polárního rozpouštědla, jako je N,N-dimethylformamid, a při teplotě v rozmezí například 50 až 160 °C.

Ty sloučeniny obecného vzorce I, kde Z je skupina $-CO.NH.(1H-tetrazol-5-yl)$, skupina vzorce $-CO.NH.SO_2R^9$ nebo skupina vzorce $-CO.OR^3$, kde R^3 je jiné než atom vodíku, lze připravit například reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce I, kde Z je karboxyskupina, (nebo reaktivní derivát této kyseliny), s 5-aminotetrazolem, sulfonamidem vzorce $NH_2.SO_2R^9$ nebo s jeho solí (například solí s alkalickým kovem), nebo s hydroxysloučeninou vzorce $HO.R^3$ nebo s její solí (například se solí s alkalickým kovem). Vhodnými reaktivními deriváty jsou například chlorid, bromid, azid, anhydrid a smíšený anhydrid s kyselinou mravenčí nebo s kyselinou octovou sloučeniny obecného vzorce I definovaného výše. Použije-li se kyselina ve volné formě, reakce se obecně provádí v přítomnosti vhodného dehydratačního činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo 3-(3-dimethylaminopropyl)-1-ethylkarbodiimid, v přítomnosti base, jako je triethylamin nebo pyridin. Použije-li se reaktivní derivát, provádí se reakce v přítomnosti base, jak je uvedeno výše, nebo při přípravě sloučenin obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-CO.NH.SO_2R^9$ nebo skupina vzorce $-CO.OR^3$, se použije sulfonamidová nebo hydroxysloučenina ve formě soli, jako je sůl s alkalickým kovem (zejména lithná, sodná nebo draselná sůl).

Reakce se obecně provádí v přítomnosti vhodného ředidla nebo rozpouštědla, jako je dioxan, terc.butylmethylether nebo tetrahydrofuran, a při teplotě v rozmezí například od 0 do 60 °C.

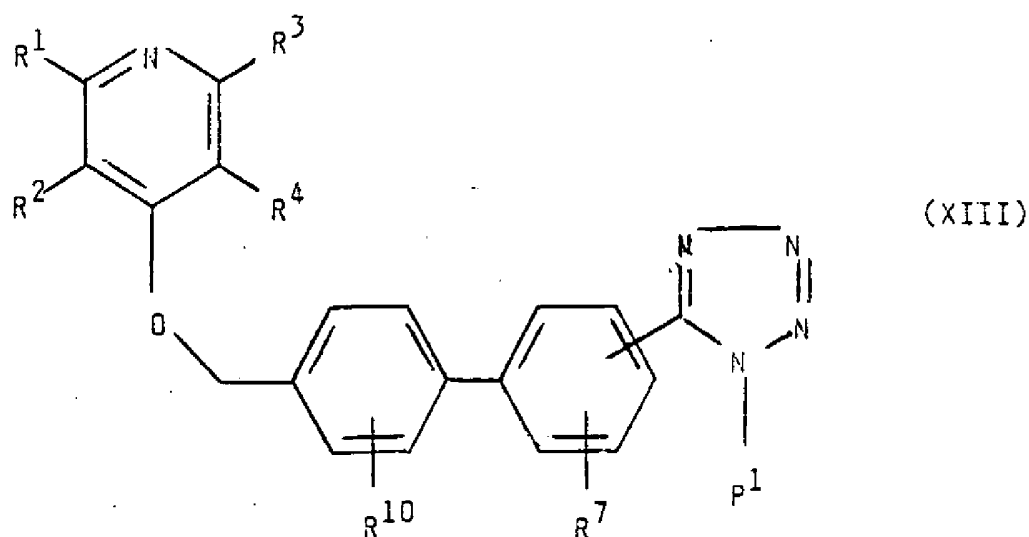
Je-li třeba připravit N-oxid sloučeniny obecného vzorce I, oxiduje se sloučenina obecného vzorce I. Použije se vhodné oxidační činidlo, které je známo používat při převádění dusíkatých heterocyklů na jejich odpovídající N-oxidy, například peroxid vodíku nebo organická perkyselina, jako je m-chlorperbenzoová kyselina nebo peroctová kyselina. Oxidace se s výhodou provádí ve vhodném běžném rozpouštědle nebo ředidle pro tyto oxidace, například v dichlormethanu, chloroformu nebo v kyselině octové, a při teplotě v rozmezí například 0 až 80 °C.

Je-li třeba připravit netoxické soli sloučenin obecného vzorce I, lze je připravit například reakcí s příslušnou basí poskytující přijatelný kation nebo s příslušnou kyselinou poskytující fyziologicky přijatelný anion nebo za použití jakéhokoliv běžného způsobu pro přípravu solí.

Je-li třeba připravit opticky aktivní formy sloučenin obecného vzorce I, může se jeden z výše uvedených postupů provádět za použití opticky aktivních výchozích sloučenin. Alternativně lze racemickou formu sloučenin obecného vzorce I, kde Z je kyselá skupina, rozštěpit například reakcí s opticky aktivní formou vhodné organické base, například efedrinu, N,N,N-trimethyl-(1-fenylethyl)amoniumhydroxidu nebo 1-fenylethylaminu, načež se běžným způsobem rozdělí diastereoismerní směs takto získaných solí, například frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, například z alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, načež se opticky aktivní forma dané sloučeniny obecného vzorce I může uvolnit působením kyseliny běžným postupem, například za použití vodné minerální kyseliny, jako je zředěná kyselina chlorovodíková.

Dalším aspektem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde Z je tetrazolylová skupina, X je p-fenylenová skupina, která je popřípadě sub-

stituuována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu, trifluormethy- lovou skupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, R^5 a R^6 jsou oba atomy vodíku, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^7 mají výše uvedený vý- znam, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIII



kde P^1 je elektronefektivní fenylová skupina nebo pyridylová nebo pyrimidinylová skupina, R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, kyanoskupina nebo nitroskupina, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^7 mají výše uvede- ný význam, s basí, vybranou ze skupiny zahrnující hydroxid alkalického kovu, alkanolát s 1 až 12 atomy uhlíku alkalické- ho kovu, alkanthiolát s 1 až 12 atomy uhlíku alkalického ko- vu, fenolát alkalického kovu, thiofenolát alkalického kovu a nebo difenylfosfid alkalického kovu, přičemž fenylové skupiny v posledních třech jmenovaných skupinách jsou popřípadě sub- stituuovány alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu.

Představuje-li P^1 elektronefektivní fenylovou sku- pinu, je to například fenylová skupina nesoucí 1, 2 nebo 3 elektrony odebírající skupiny nezávisle vybrané ze skupiny za-

hrnující atom halogenu (typicky chlor nebo brom), nitroskupinu, kyanoskupinu a trifluormethylskupinu.

Představuje-li R^{10} alkylovou skupinu, je to například methyl nebo ethyl, představuje-li alkoxyskupinu, je to například methoxyskupina nebo ethoxyskupina, a představuje-li atom halogenu, je to například fluor, chlor, brom nebo jod.

Vhodné base zahrnují například hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, alkanoláty alkalických kovů, jako alkanolát s 1 až 8 atomy uhlíku alkalického kovu, například alkoxid s 1 až 4 atomy uhlíku alkalického kovu, jako je methoxid, ethoxid, propoxid nebo butoxid sodný nebo draselný, alkanthioláty alkalických kovů, jako alkanthiolát s 1 až 8 atomy uhlíku alkalických kovů, například alkanthiolát s 1 až 4 atomy uhlíku alkalických kovů, jako je methanthiolát, ethanthiolát, propanthiolát nebo butanthiolát sodný nebo draselný.

Vhodnými případnými substituenty na fenylové skupině fenolátu, thiofenolátu nebo difenylfosfidu alkalických kovů jsou v případě alkylu methyl nebo ethyl, v případě alkoxyskupiny methoxyskupina nebo ethoxyskupina a v případě halogenu například fluor, chlor nebo brom.

Výhodným významem pro skupinu P^1 je například elektronefektivní fenylová skupina, zejména nitrofenyl, speciálně 4-nitrofenyl.

Výhodným významem pro X je například nesubstituovaná p-fenyleneová skupina.

Zejména výhodnými basemi jsou alkanthiolát alkalického kovu, jako je propanthiolát sodný nebo draselný, alkanolát alkalického kovu, jako je ethoxid sodný nebo draselný, nebo thiofenolát alkalického kovu, jako je 4-fluorthiofenolát sodný nebo draselný.

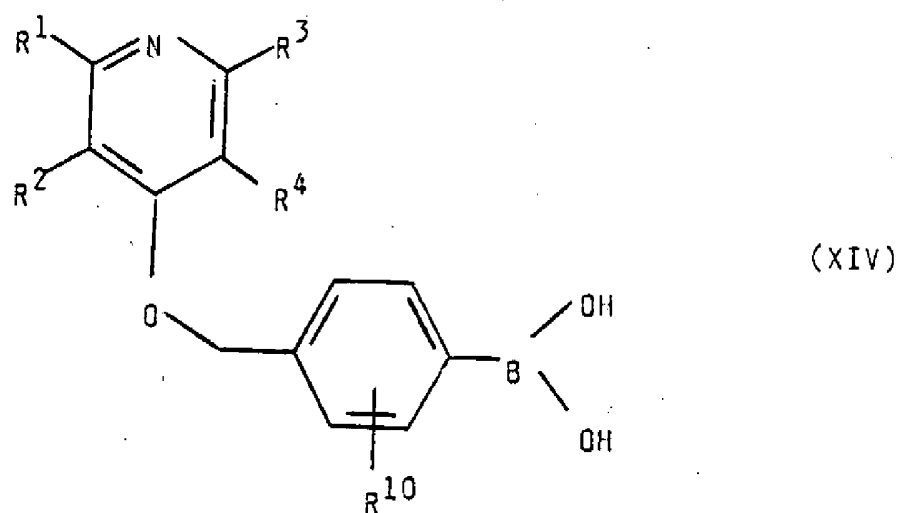
Je třeba uvést, že když použitou basí je alkanolát, alkanthiolát, fenolát, thiofenolát nebo difenylfosfid alkalického kovu, může se tato uvolňovat in situ z odpovídajícího alkanolu, alkanthiolu, fenolu, thiofenolu nebo difenylfosfinu a

vhodné base obsahující alkalický kov, jako je hydrid alkalického kovu, například hydrid lithný, draselný nebo sodný.

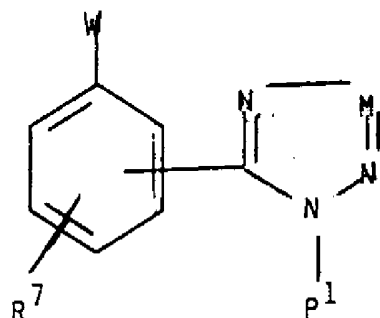
Způsob podle vynálezu je zejména vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde tetrazolylová skupina je v orthopoloze vůči sousední fenylové skupině.

Reakce se obvykle provádí ve vhodném inertním organickém rozpouštědle nebo ředidle, například v polárním rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo N-methylpyrrolidon. Alternativně lze použít alkanol, jako je methanol nebo ethanol, například tehdy, používá-li se hydroxid alkalického kovu nebo alkoxid alkalického kovu, jako je hydroxid sodný nebo draselný, nebo methoxid nebo ethoxid sodný nebo draselný. Reakce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí například od -30°C do 50°C . Je třeba poznamenat, že volba teploty závisí od použité base. Například, použije-li se alkanthiolát nebo alkanolát alkalického kovu, je výhodná teplota v rozmezí 0°C až teplota místnosti.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce XIII lze připravit reakcí boronové kyseliny obecného vzorce XIV



se sloučeninou obecného vzorce XV



(XV)

kde P^1 je elektrondeficitní fenylová skupina mající význam uvedený výše, a W je brom, jod nebo trifluormethansulfonyloxyskupina, v přítomnosti palladiového (0) katalysátoru, jako je tetrakis(trifenylofosfin)palladium a azo(bisisobutyronitrilu). Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti base, jako je uhličitan sodný nebo draselný, v inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v uhlovodíku, jako je toluen nebo xylén, v etheru, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran, v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methanol nebo ethanol, vodě nebo v jejich směsi, například ve směsi vody, methanolu a toluenu, a při teplotě v rozmezí od 50 do 150 °C, a obvykle při teplotě varu nebo okolo něho použitého rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel.

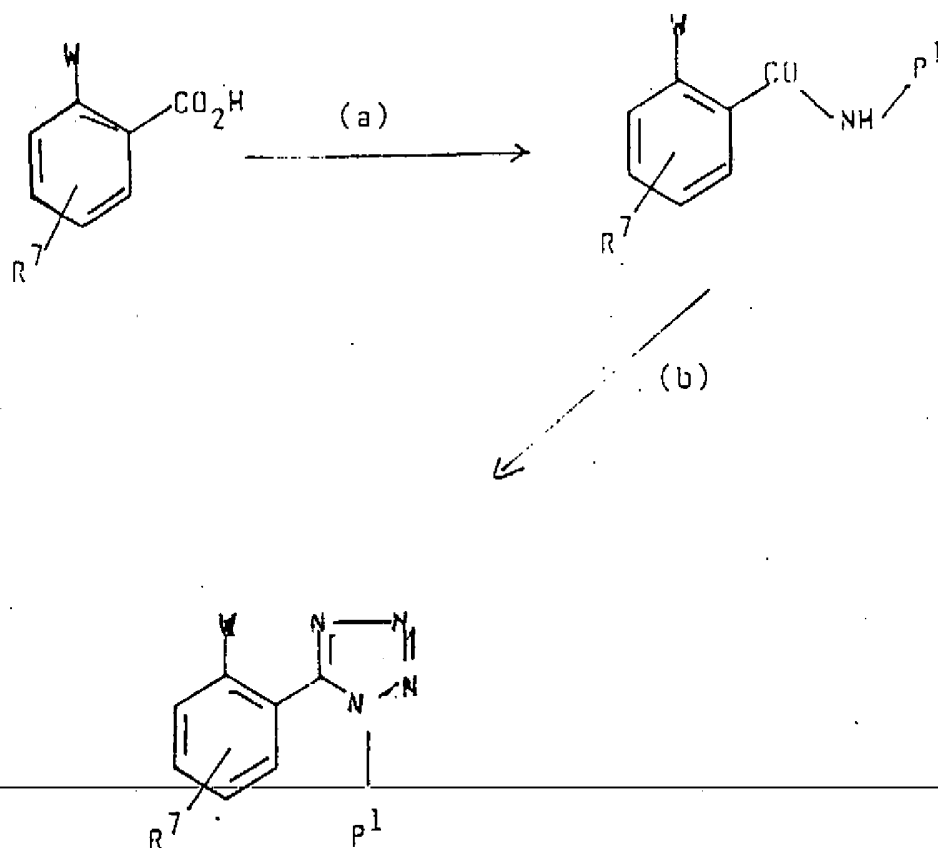
Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce XIV je možno připravit například zahříváním 4-methylfenylboronové kyseliny v rozpouštědle, jako je 1,1,1-trichlorethan, za varu a za současného azeotropického odstraňování vody, načež následuje radikálová bromace produktu, která se může provádět in situ, například bromem a azo(bisisobutyronitrilem). Vzniklý anhydrid 4-brommethylfenylboronové kyseliny se potom použije k alkylationi sloučeniny obecného vzorce IV (za použití obdobných alkylačních podmínek, jaké byly použity při výše popsaném postupu c)), načež následuje kyselá hydrolysa a získá se sloučenina obecného vzorce XIV. Alternativně se může produkt z alkylačního stupně před hydrolysou izolovat a nechat se

~~přímo reagovat se sloučeninou~~ výše uvedeného obecného vzorce XV za podmínek podobných těm, které jsou popsány přímo pro přípravu sloučenin výše uvedeného obecného vzorce XIII. Při ještě dalším alternativním postupu se může 4-methylfenylboronová kyselina zahřívat k varu s příslušným alkandiolem, například s 2,2-dimethylpropan-1,3-diolem, v rozpouštědle (jako je cyklohexan) za azeotropického odstraňování vody, načež se produkt, který může vznikat in situ, podrobí radikálové bromaci. Vzniklá brommethylová sloučenina se potom může nechat reagovat za použití analogického postupu, jak je výše popsán pro anhydrid 4-brommethylylboronové kyseliny a získá se přímo sloučenina výše uvedeného obecného vzorce XIV nebo sloučenina výše uvedeného obecného vzorce XIII. Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce XV lze připravit například způsobem, který je znázorněn ve schématu 7.

V případě potřeby lze výše uvedeným způsobem připravit N-oxid, netoxickou sůl nebo opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I.

Určité zde uvedené meziprodukty jsou novými sloučeninami, například sloučeniny výše uvedených vzorců II, III a IX, a tv-oří tudíž také další předmět předloženého vynálezu.

Schema 7



Vysvětlivky ke schématu 7.

Reakční činidla :

- a) thionylchlorid, DMF, toluen, teplota 90 °C, potom se přidá P¹.NH₂, toluen, NMP, teplota místnosti
- b) (i) triethylamin, acetonitril, DMF
- (ii) thionylchlorid, teplota 10 °C a
- (iii) triethylamin, azid sodný, tetrabutylamoniumbromid, teplota 10 °C až teplota místnosti

Jak již bylo uvedeno výše, mají sloučeniny obecného vzorce I výhodné farmakologické účinky u teplokrevných živočichů (včetně lidí) při onemocněních a stavech, kde je žádoucí zlepšení vasokonstrikčních a kapalinu zadržujících vlastností

~~systemu renin-angiotensin-aldosteron, alespon částečným anta-~~
gonismem jednoho nebo více fyziologických mechanismů AII.

Sloučeniny podle vynálezu jsou tak použitelné pro léčení onemocnění a stavů, jako je hypertenze, selhání srdce ucpáním a/nebo hyperaldosteronismus, u teplokrevných živočichů (včetně lidí), jakož i u jiných onemocnění nebo stavů, kde systém renin-angiotensin-aldosteron hraje signifikantní roli případu. Sloučeniny podle vynálezu mohou být též použity pro léčení oční hypertenze, glaukomu, poruch poznání (jako je Alzheimerova choroba, amnesie, senilní demence a poruchy učení), jakož i jiných nemocí, jako je ledvinové selhání, srdeční nedostatečnost, postmyokardiální infarkt, cerebrovaskulární poruchy, pocit úzkosti, deprese a určité mentální choroby, jako je schizofrenie.

Antagonismus jednoho nebo více fyziologických účinků AII a zejména antagonismus interakce AII s receptory, které zprostředkovávají tyto účinky s cílovou tkání, se může stanovit použitím jednoho nebo více následujících rutinních laboratorních postupů.

Test A :

Tento test in vitro zahrnuje inkubaci testované sloučeniny nejprve v koncentraci 100 mikromolární (nebo méně) v pufované směsi obsahující přesné koncentrace AII značeného radioisotopy a frakce buněčných povrchových membrán připravených z vhodné cílové tkáně obsahující angiotensin. V tomto testu se jako zdroj buněčných povrchových membrán používá adrenální žláza morčat, o které je známo, že dobře reaguje na AII. Interakce AII značeného isotopy s jejich receptory (stanovená jako vazba isotopického značení na příslušnou membránovou frakci po odstranění nevázaného isotopového značení rychlým filtračním postupem, který je při tomto postupu standardní) působí proti sloučeninám, které se také váží na receptorová místa membrány a stupeň antagonismu (pozorovaný v testu jako odstranění radioaktivity vázané na membránu) se stanovuje snadno srovnáním s radioaktivitou vázanou na receptor v přítomnosti testované sloučeniny při specifi-

kované testované koncentraci s kontrolní hodnotou stanovenou v nepřítomnosti testované sloučeniny. Použitím tohoto postupu sloučeniny vykazující alespoň 50 % odštěpení isotopově značené AII vazby při koncentraci 10^{-4} M se opakovaně testují při nižších koncentracích, čímž se stanoví jejich účinnost. Pro stanovení IC_{50} (koncentrace pro 50 % odštěpení radioznačené AII vazby) koncentrací testované sloučeniny se běžně vybírají takové, které umožňují testovat alespoň čtyři řády velikosti se středem asi k přibližně odhadnuté IC_{50} , která se později stanoví ze záznamu získaného vynesemím procent odštěpení proti koncentraci testované sloučeniny.

Obecně vykazují kyselé sloučeniny obecného vzorce I definované výše signifikantní inhibici v testu A při koncentraci 50 mikromolární nebo mnohem nižší.

Test B :

Tento test in vitro zahrnuje měření antagonistických účinků testované sloučeniny na AII indukované koncentrace izolované králičí aorty udržované ve fyziologickém solném roztoku při teplotě $37^{\circ}C$. Pro zajištění, že účinek sloučeniny je specifický na antagonismus AII, se ve stejném preparátu provede test sloučeniny na noradrenalinem indukované kontrakce.

Obecně vykazují kyselé sloučeniny obecného vzorce I definované výše signifikantní inhibici v testu B při konečné koncentraci 50 mikromolární nebo mnohem menší. (Poznámka : Sloučeniny obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-CO.OR^8$, kde R^8 má jiný význam než atom vodíku, obecně vykazují pouze slabý účinek v testech in vitro - testy A nebo B).

Test C :

Tento in vivo test zahrnuje použití anestetizovaných krys nebo krys při plném vědomí, kterým byl za anesthese implantován arteriální katetr pro měření změn krevního tlaku. AII antagonistické účinky testované sloučeniny po orální nebo parenterální aplikaci se stanoví jako odpovědi na angiotensinem II indukovaný tlak. Pro zajištění, že účinek je specifický, se se stejným preparátem stanoví odpovědi na vaso-

pressinem indukovaný tlak.

Sloučeniny obecného vzorce I obecně vykazují specifické vlastnosti AII antagonistu v testu C v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo mnohem méně, bez zjevného toxikologického nebo jiného nevhodného farmakologického účinku.

Test D :

Tento in vivo test zahrnuje stimulaci biosynthesy endogenního AII u různých druhů, včetně krys, opic a psů, zavedením diety s nízkým obsahem sodíku a poskytnutím vhodných denních dávek saluretického činidla, známého jako frusemid. Testovaná sloučenina se potom aplikuje orálně nebo parenterálně zvířatům, kterým byl pro měření změn krevního tlaku implantován za anesthese arteriální katetr.

Obecně sloučeniny obecného vzorce I vykazují AII antagonistické vlastnosti v testu D, jak bylo prokázáno signifikantním snížením krevního tlaku v dávkách 50 mg/kg tělesné hmotnosti nebo mnohem méně bez vedlejších toxikologických nebo jiných nevhodných farmakologických účinků.

Pro ilustraci inhibičních vlastností na angiotensin II sloučenin obecného vzorce I slouží sloučenina podle příkladu 3, která vykazuje následující výsledky v testech A a C, popsaných výše :

v testu A : IC_{50} $0,55 \times 10^{-8}$ M,

v testu C : ED_{50} 0,10 mg/kg (intravenosně).

Sloučeniny obecného vzorce I se obecně aplikují pro terapeutické nebo profylaktické účely teplokrevným živočichům (včetně lidí), vyžadujících toto ošetření, ve formě farmaceutických prostředků, běžně známých v oboru. Podle dalšího rysu se předložený vynález týká také farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl nebo její N-oxid, jak jsou definovány výše, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Tyto prostředky se běžně připravují ve formě vhodné pro orální aplikaci (například jako tablety, kapsle, roztoky, suspence nebo emulze) nebo pro parenterální aplikaci (například jako injikovatelné vodné nebo olejové roztoky nebo injikovatelné emulze).

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I nebo jejich netoxické soli lze výhodně používat pro terapeutické nebo profylaktické účely spolu s jinou farmakologicky účinnou látkou známou pro ošetřování jedné nebo více chorob nebo stavů zmíněných již výše, jako jsou beta-adrenergní blokátory (například atenolol), blokátory kanálků vápníku (například nifedipin), inhibitory enzymu převádějícího angiotensin (ACE) (například lisinopril) nebo diuretika (například furosemid nebo hydrochlorthiazid). Tyto terapeutické kombinace tvoří také další část vynálezu.

Obecně se sloučenina obecného vzorce I (nebo její farmaceuticky přijatelná sůl) podává například v denní dávce orálně až do 50 mg/kg tělesné hmotnosti (a s výhodou do 10 mg/kg) nebo v denní parenterální dávce do 5 mg/kg tělesné hmotnosti (a s výhodou do 1 mg/kg), popřípadě, je-li to nutné v rozdělených dávkách, přičemž přesné množství sloučeniny (nebo soli), která je podávána, a způsob, kterým je podávána, závisí na velikosti, věku a pohlaví ošetřované osoby a na chorobě nebo stavu, které mají být ošetřeny, a to podle známých principů.

Kromě výše uvedeného léčení lidí, je možno sloučeniny obecného vzorce I také používat při veterinárním ošetřování podobných stavů vyskytujících se u teplokrevných zvířat, jako jsou psi, kočky, koně a skot. Obecně se toto ošetřování provádí podáváním sloučenin obecného vzorce I v analogických množstvích a způsobem, jak je výše popsáno u lidí. Sloučeniny podle vynálezu jsou také použitelné jako farmaceutické prostředky při vývoji a standardisaci testovaných systémů pro vyhodnocování účinků AII na laboratorních zvířatech, jako jsou kočky, psi, králíci, opice, krysy a myši, jako součást probíhajícího výzkumu nových a zlepšených farmaceutických prostředků.

Předložený vynález bude dále ilustrován v následujících příkladech, které vynález nijak neomezují a kde pokud není uvedeno jinak :-

- (i) ~~zahušťování a odpařování se provádí na rotačním vaku-~~
ovém odpařováku,
- (ii) operace se provádí při teplotě místnosti, to je při
teplotě v rozmezí od 18 do 26 °C,
- (iii) rychlá kolonová chromatografie se provádí na silikagelu
60 Merck, (druh č. 9385) od firmy E. Merck, Darmstadt,
Německo,
- (iv) výtěžky, pokud jsou dány, jsou zamýšleny pouze jako
ilustrace a nejsou nutně maximálními dosažitelnými vý-
sledky při pečlivém provádění postupu,
- (v) ^1H NMR spektra se normálně stanovují při 200 MHz v
 CCl_3 za použití tetramethylsilanu (TMS) jako vnitřní-
ho standardu a jsou vyjádřeny jako chemické posuny (hod-
noty δ) v ppm vzhledem k TMS, přičemž pro označení
hlavních píků se používají běžně používané zkratky :
s = singlet, m = multiplet, t = triplet, br = široký,
d = dublet,
- (vi) ^{13}C NMR spektra se normálně stanovují při 100 MHz v
 CCl_3 nebo d_6 -dimethylsulfoxidu (d_6 -DMSO) za použití
signálu rozpouštědla jako vnitřního standardu a vyjad-
řují se jako chemické posuny (hodnoty δ) v ppm vzhle-
dem k TMS, a
- (vii) všechny konečné produkty vykazovaly dostatečnou mikro-
analýsu.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

K roztoku 2,6-dimethyl-3-(4-pyridyl)-⁴⁻2'-(2-tri-
fenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridinu
(A) (800 mg) v dioxanu (20 ml) se přidá 6M kyselina chloro-
vodíková (1 ml) a reakční směs se míchá po dobu 3 hodin. Tě-
kavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozmělní v ethe-

ru. Ether se oddělí a zbytek se rozpouští v methanolu. Pro vysrážení produktu se přidá ether a rozpouštědlo se znovu odstraní. Zbytek se rozmělní v etheru a získá se 2,6-dimethyl-3-(4-pyridyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/-pyridin-dihydrochlorid (0,51 g) ve formě pevné látky, teploty tání 180 °C (rozklad),

NMR (d_6 -DMSO, d_4 -kyselina octová) : 2,4 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,5 - 7,3 (komplexní m, 5H), 8,0 (d, 2H), 9,0 (d, 2H),

hmotnostní spektrum (bombardování pozitivními rychlými atomy (+ve FA8) DMSO/nitrobenzylalkohol) : 369,4 (2M+H)⁺,

mikroanalýza pro $C_{26}H_{22}N_6O \cdot 2HCl \cdot 2,5H_2O \cdot 0,2(C_2H_5)_2O$

vypočteno : 56,7 C, 5,5 H, 14,8 N %

nalezeno : 56,7 C, 5,3 H, 14,9 N, H_2O 3 %

Výchozí látka (A) se připraví následujícím způsobem :

(i) K míchanému roztoku 1-(4-pyridyl)-2-propanonu (20,25 g) v kyselině octové (100 ml) se při teplotě 0 °C přidá po kapkách diketen (30 g). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 90 minut. Směs se zahřeje na teplotu 50 °C a míchá se dalších 90 minut. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (19:1 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-dimethyl-3-(4-pyridyl)-4H-pyran-4-on (C) (21,6 g) ve formě žluté pevné látky, NMR ($CDCl_3$) : 2,23 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,2 (s, 1H), 7,2 (dd, 2H), 8,65 (dd, 2H), hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 202 (M+H)⁺.

(ii) Roztok sloučeniny C (3,4 g) v nasyceném ethanolic-kém amoniaku (700 ml) se zahřívá při teplotě 120 °C v autoklávu po dobu 67 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a methanolu a získá se 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-oxo-3-(4-pyridyl)pyridin (B) (5,1 g) ve formě hnědé pevné látky,

NMR (d_6 -DMSO) : 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 6,0 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,5 (br s, 2H), 11,2 (br s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 201 (M+H)⁺.

(iii) K míchanému roztoku sloučeniny B (0,6 g) v N,N-dimethylformamidu (DMF) (10 ml) se přidá hydrid sodný (60 % disperse v minerálním oleji, 130 mg). Reakční směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny a potom se přidá roztok 5-/2-(4'-brommethyldifenylyl)/-2-trifenylnmethyl-2H-tetrazolu (1,9 g) (připravený podle evropské patentové přihlášky č. 0291969) v DMF (20 ml). Roztok se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny a potom při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (9:1 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-dimethyl-3-(4-pyridyl)-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyln-4-yl)-methoxy/pyridin (A) (0,97 g) ve formě pevné látky, teploty tání 170 °C (rozklad),
NMR (CDCl₃) : 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,85 - 7,0 (komplexní m, 8H), 7,0 - 7,5 (komplexní m, 16H), 7,9 - 8,0 (m, 1H), 8,6 - 8,7 (d, 2H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) : 677 (M+H)⁺.

P ř í k l a d y 2 až 5

Za použití analogického postupu, jaký je popsán v příkladu 1, avšak za použití příslušné sloučeniny obecného vzorce III, kde L je trifenylnmethylová skupina, jako výchozí látky se získají ve výtěžcích 40 až 97 % následující sloučeniny obecného vzorce I.

P ř í k l a d 2

2,6-dimethyl-3-(2-pyridyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-difenyln-4-yl)methoxy/pyridin-dihydrochlorid ve formě pevné

látky, teploty tání 64 až 74 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 2,5 (s, 3H), 2,8 (s, 3H),
5,4 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,5 - 7,9 komplexní m,
7H), 8,2 - 8,3 (m, 1H), 8,9 (d, 1H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) : 435
(M+H)⁺,
mikroanalýza pro $C_{26}H_{22}N_6O \cdot 2HCl \cdot 1H_2O \cdot 0,2(C_2H_5)_2O$
vypočteno : 59,5 C, 5,2 H, 15,5 N %
nalezeno : 59,1 C, 5,4 H, 15,2 N, 3,2 H_2O %

P ř í k l a d 3

6-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-
dihydrochlorid ve formě
pevné látky, teploty tání 194 až 198 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 1,4 (t, 3H), 2,55 (s, 3H),
3,1 (q, 2H), 5,5 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,5 - 7,8
(m, 5H), 8,1 (d, 2H), 9,0 (d, 2H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) : 449
(M+H)⁺.

P ř í k l a d 4

3-benzoyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-
difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-hydrochlorid ve formě pevné lát-
ky, teploty tání 198 až 200 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 2,5 (s, 3H), 2,8 (s, 3H),
5,4 (s, 2H), 7,05 (dd, 4H), 7,5 - 7,9 (komplexní m, 10H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) : 462
(M+H)⁺.
mikroanalýza pro $C_{28}H_{43}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0,04(C_2H_5)_2O \cdot 0,03CH_3OH$
vypočteno : 67,0 C, 5,0 H, 13,9 N %
nalezeno : 66,9 C, 5,3 H, 13,9 N %

P ř í k l a d 5

1-/3-(2,6-diethyl-4-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-

4-yl)methoxy)pyridylkarbonyl/piperidin-hydrochlorid ve formě
pevné látky, teploty tání 130 až 133 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO/ d_4 kyselina octová) : 1,3 - 1,8 (komplexní m,
14H), 2,7 - 3,2 (m, 6H), 3,5 - 3,8 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,2
(d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,5 - 7,8 (m, 5H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) :
462 (M+H)⁺,
mikroanalýza pro $C_{29}H_{32}N_6O_2 \cdot HCl \cdot 0,32(C_2H_5)_2O \cdot 0,5H_2O$
vypočteno : 64,3 C, 6,6 H, 14,8 N %
nalezeno : 64,7 C, 6,8 H, 14,7 N, 1,5 H₂O %

Potřebné výchozí látky obecného vzorce III použité
v příkladech 2 až 5 odpovídající výchozí látce A z příkladu
1 se připraví ve výtěžcích 54 až 86 % analogicky podle postu-
pu posaného v příkladu 1 a jsou následující :

P ř í k l a d 2A

2,6-dimethyl-3-(2-pyridyl)-4-/(2'-(2-trifenylmethyl-
2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pěny,
NMR (CDCl₃) : 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,6 (s,
1H), 6,85 - 7,0 (komplexní m, 8H), 7,05 (d, 2H), 7,1 - 7,4
(komplexní m, 13H), 7,4 - 7,5 (m, 2H), 7,6 - 7,75 (m, 1H),
7,9 - 8,0 (m, 1H), 8,7 - 8,8 (m, 1H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, methanol/nitrobenzylalkohol) :
677 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 3A

6-ethyl-2-methyl-3(4-pyridyl)-4-/(2'-(2-trifenyl-
methyl)-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě
pevné látky, teploty tání 127 až 132 °C (rozklad),
NMR (CDCl₃) : 1,3 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,7
(s, 1H), 6,85 - 7,0 (komplexní m, 8H), 7,05 - 7,15 (m, 2H),
7,2 - 7,5 (komplexní m, 14H), 7,85 - 7,95 (m, 1H), 8,6 - 8,7
(br s, 2H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) :
691 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 4A

3-benzoyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-
2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy)pyridin ve formě pevné
látky, teploty tání 34 až 91 °C,
NMR (CDCl₃) : 2,4 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 4,9 (s, 2H), 6,65 (s,
1H), 8,7 (s, 2H), 6,8 - 7,0 (komplexní m, 3H), 7,1 - 7,6 (kom-
plexní m, 15H), 7,8 - 8,0 (m, 3H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol/metha-
nol) : 704 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 5A

1-/3-(2,6-diethyl-4-(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetra-
zol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy)pyridyl)karbonyl/piperidin ve
formě pevné látky, teploty tání 73 až 77 °C,
NMR (CDCl₃) : 1,2 - 1,3 (m, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 4H),
2,7 - 2,85 (m, 4H), 3,2 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 5,0 (s, 2H),
6,6 (s, 1H), 6,85 - 7,0 (m, 6H), 7,1 - 7,6 (komplexní m, 16H),
7,9 (m, 1H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/methanol/nitrobenzylalko-
hol) : 739 (M+H)⁺.

Potřebné výchozí látky obecného vzorce IV použité
v příkladech 2 až 5 odpovídající výchozí látce B z příkladu 1
se připraví následovně :

P ř í k l a d 2B

1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-oxo-3-(2-pyridyl)pyri-
din ve formě pevné látky, teploty tání 213 až 218 °C (rozklad),
NMR (d₆-DMSO) : 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 6,0 (s, 1H), 7,2 -
7,3 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,7 - 7,8 (m, 1H), 8,6 (d, 1H),
11,2 (br s, 1H),

~~hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 201 (M+H)⁺,~~
který se získá analogickým postupem jako podle příkladu 1, část (ii), přičemž se jako výchozí látka použije 2,6-dimethyl-3-(2-pyridyl)-4H-pyran-4-on, získaný ve formě pevné látky, teploty tání 70 až 73 °C,

NMR (CDCl₃) : 2,3 (2s, 6H), 6,2 (s, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 1H), 7,7 - 7,8 (m, 1H), 8,6 - 8,7 (m, 1H),

hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 202 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro C₁₂H₁₁NO₃

vypočteno : 71,6 C, 5,5 H, 7,0 N %

nalezeno : 71,5 C, 5,7 H, 7,0 N %

použitím postupu analogického podle příkladu 1, část (i), přičemž se jako výchozí látka použije 1-(2-pyridyl)-2-propanon (získaný podle práce popsané v J. Org. Chem., 1970, 43, 2266).

P ř í k l a d 33

1,4-dihydro-6-ethyl-2-methyl-4-oxo-3-(4-pyridyl)-pyridin ve formě pevné látky,

NMR (d₆-DMSO) : 1,2 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (q, 2H), 6,0 (s, 1H), 7,2 (dd, 2H), 8,55 (dd, 2H),

hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 215 (M+H)⁺, získaný analogicky podle příkladu 1, část (ii), přičemž se jako výchozí látka použije 6-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-4H-pyran-4-on, který se získá následujícím způsobem :

Směs 1-(4-pyridyl)-2-propanonu (1,35 g) a 5-(1-hydroxypropyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu (4,0 g) /získaný postupem podle práce popsané v J. Org. Chem., 1970, 43, 2087/ se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 2 hodin. Zbytek se ochladí na teplotu místnosti a čistí se rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (19:1 obj./obj.) jako elučního činidla, přičemž se získá 6-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-4H-pyran-4-on (0,87 g) ve formě pevné látky, teploty tání 122 až 123 °C,

NMR (CDCl₃) : 1,3 (t, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (q, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,2 (dd, 2H), 8,65 (dd, 2H),

hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 216 (M+H)⁺,
mikroanalýza pro C₁₃H₁₃NO₂
vypočteno : 72,6 C, 6,0 H, 6,5 N %
nalezeno : 72,4 C, 6,3 H, 6,5 N %.

P ř í k l a d 43

3-benzoyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-oxopyridin
získaný postupem podle Monatshefte für Chemie, 1969, 100, 132.

P ř í k l a d 5B

1-/3-(2,6-diethyl-1,4-dihydro-4-oxo)pyridylkarbo-
nyl/piperidin ve formě pevné látky, teploty tání 49 až 54 °C,
NMR (d₆-DMSO) : 1,2 (m, 6H), 1,3 - 1,7 (m, 6H), 2,3 - 2,5 (m,
4H), 3,1 - 3,7 (m, 4H), 5,9 (s, 1H), 11,0 (br s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 263 (M+H)⁺,
za použití postupu analogického podle Tet. Lett., 1977, 4171
za varu toluenového roztoku dimethylaluminumpiperididu a
methyl-2,6-diethyl-1,4-dihydro-4-oxopyridin-3-karboxylátu,
přípraveného následujícím způsobem :

Směs methyl-3-amino-2-pentenoátu (7,3 g) a 5-(1-
hydroxypropyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu (23,0 g)
se zahřívá při teplotě 120 °C po dobu 2 hodin. Zbytek se ochla-
dí na teplotu místnosti, rozmělní se s etherem a vzniklá pev-
ná látka se odfiltruje, přičemž se získá methyl-2,6-diethyl-
1,4-dihydro-4-oxopyridin-3-karboxylát (5,2 g) ve formě žluté
pevné látky, teploty tání 124 až 127 °C,
NMR (d₆-DMSO) : 1,2 (t, 6H), 2,3 - 2,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H),
6,3 (s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 210 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 6

K roztoku 2,6-dimethyl-3-(4-morfolinomethyl)-4-/(2'-
(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyri-

dinu (D) (470 mg) v dioxanu (10 ml) se přidá 6M kyselina chlorovodíková (2 ml) a směs se míchá po dobu 3,5 hodiny. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se roztáhne s etherem. Produkt se odfiltruje a získá se 2,6-dimethyl-3-(4-morfolinomethyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-dihydrochlorid (227 mg) ve formě pevné látky, teploty tání 177 až 131 °C,

NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 2,65 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 3,2 (br s, 4H), 3,8 (br s, 4H), 4,3 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,15 - 7,7 (komplexní m, 9H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO) : 457 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro $C_{26}H_{28}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O \cdot 0,1(C_2H_5)_2O$

vypočteno : 56,3 C, 5,3 H, 15,1 N %

nalezeno : 55,9 C, 5,3 H, 14,7 N %

Výchozí látka (D) se připraví následujícím způsobem :

(i) K míchanému roztoku ethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-oxopyridin-3-karboxylátu (1,0 g) (získanému podle Monatshefte für Chemie, 1969, 100, 132) v DMF (25 ml) se přidá hydrid sodný (60 % disperze v minerálním oleji, 206 mg). Směs se míchá při teplotě 50 °C, až ustane vývin vodíku a potom se přidá 5-/2-(4'-brommethyl-difenyl)-2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol (2,36 g). Roztok se míchá při teplotě 50 °C po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (30 ml) a vodu (30 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml) a vysuší se ($MgSO_4$). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu (1:1 obj./obj., postupně se mění na 9:1 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se ethyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-3-karboxylát (A) (2,30 g) ve formě pěny,

NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 1,2 (t, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,85 - 6,95 (m, 6H), 7,0 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,25 - 7,4 (komplexní m, 11H), 7,45 - 7,75 (komplexní m, 3H), 7,35 (dd, 1H),

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) : 69,0 (benzylová CH_2).

(ii) K roztoku sloučeniny A (300 mg) v tetrahydrofuranu (THF) (25 ml) míchnému při teplotě 0°C se v atmosféře argonu během 10 minut přidá borohydrid lithný (66 mg). Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, ochladí se na 0°C a přidá se voda (100 ml). Směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml) a extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu (1:19 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 3-hydroxymethyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(2-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (B) (246 mg) ve formě pěny,

NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 2,55 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,7 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,9 - 7,0 (m, 6H), 7,2 (d, 2H), 7,25 - 7,45 (komplexní m, 12H), 7,45 - 7,6 (komplexní m, 3H), 7,9 (dd, 1H).

(iii) K roztoku sloučeniny B (10,0 g) v dichlormethanu (150 ml) se přidá triethylamin (2,2 ml) a methansulfonylchlorid (1,24 ml). Roztok se nechá stát po dobu 20 hodin a potom se zředí vodou (150 ml). Organická fáze se oddělí, promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml) a vysuší se (MgSO_4). Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu (1:19 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 3-chlormethyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(2-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (C) (3,5 g) ve formě bílé pevné látky, teploty tání 110 až 112°C ,

NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 2,5 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,9 - 7,9 (komplexní m, 24H).

(iv) K roztoku triethylaminu (0,11 ml) a sloučeniny C (0,5 g) v dichlormethanu (10 ml) se přidá morfolin (0,07 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Směs se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se

Čistí rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (3:97 obj./obj. vzrůstající na 7:93 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-dimethyl-3-(4-morfolino-methyl)-4-/(2'-(2-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (D) (0,48 g) ve formě pevné látky, teploty tání 34 až 37 °C,
NMR (CDCl₃) : 2,45 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,65 (t, 4H), 5,0 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,0 - 8,0 (komplexní m, 23H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO) : 699 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 7

Analogicky za použití příkladu 6 za použití příslušné sloučeniny obecného vzorce III, kde L je trifenylmethylová skupina, jako výchozí látky se připraví 2,6-dimethyl-3-(1-imidazolylmethyl)-4-/2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-dihydrochlorid ve formě pevné látky (75 % výtěžek), teploty tání 125 až 127 °C,

NMR (d₆-DMSO/d₄-kyselina octová) : 2,7 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 5,4 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,1 - 7,8 (komplexní m, 11H), 8,9 (s, 1H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO) : 438 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro C₂₅H₂₃N₇O.2HCl.2H₂O

vypočteno : 54,9 C, 5,3 H, 17,9 N %

nalezeno : 54,2 C, 5,4 H, 16,6 N, 6,1 H₂O %

Potřebná výchozí látka vzorce III odpovídající výchozí látce D z příkladu 6 se připraví následujícím způsobem :

K roztoku imidazolu (110 mg) v DMF (20 ml) se přidá hydrid sodný (60 % disperze v minerálním oleji, 37 mg) a roztok se míchá při teplotě 50 °C po dobu 10 minut. Přidá se 3-chlormethyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (1,0 g) (získaný podle příkladu 6, část (iii)) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí v dichlormethanu, promyje se vodou, nasyceným rozto-

kem chloridu sodného a vysuší se (HgSO_4). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (19:1 obj./obj. vzrůstající na 10:1 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-dimethyl-3-(1-imidazolylmethyl)-4-/(2'-(2-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (1,00 g),
NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 2,45 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 5,2 (2s, 4H), 6,8 - 8,1 (komplexní m, 27H),
hmotnostní spektrum (d_6 -DMSO) : 680 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 3

Analogicky podle příkladu 1, ale za použití příslušné sloučeniny vzorce III, kde L je trifenylmethylová skupina, jako výchozí látky se připraví 3-benzoyl-6-ethyl-2-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-hydrochlorid ve formě pevné látky (výťažek 89%), teploty tání 211 až 217 °C,

NMR (d_6 -DMSO/ d_4 -kyselina octová) : 1,39 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,87 - 6,99 (m, 4H), 7,26 - 7,86 (komplexní m, 10H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, methanol/nitrobenzylalkohol) : 498 (M+Na)⁺, 476 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\cdot\text{HCl}$

vypočteno : 63,0 C, 5,1 H, 13,7 N %

nalezeno : 63,2 C, 4,9 H, 13,3 N %.

Potřebná výchozí látka vzorce III odpovídající výchozí látce A z příkladu 1 se připraví ve výťažku 63 % analogicky podle příkladu 1, část (iii) následujícím způsobem :

P ř í k l a d 3A

3-benzoyl-6-ethyl-2-methyl-/(2'-(2-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky, teploty tání 92 °C,

NMR (CDCl_3) : 1,31 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,79 (q, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,64 - 6,63 (komplexní m, 3H), 7,14 - 7,61 (komplexní m, 15H), 7,81 - 7,93 (komplexní m, 3H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, methanol/nitrobenzylalkohol) : 740 (M+Na)⁺, 710 (M+H)⁺.

Potřebná výchozí látka vzorce IV odpovídající sloučenině 8 z příkladu 1 se připraví následujícím způsobem :

Směs 3-amino-1-fenyl-2-buten-1-onu (2,3 g) a 5-(1-hydroxypropyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu (4,0 g) se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 1 hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (19:1 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 3-benzoyl-1,4-dihydro-6-ethyl-2-methyl-4-oxopyridin (0,95 g) ve formě pevné látky, teploty tání 203 °C,

NMR (d_6 -DMSO) : 1,2 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,5 (q, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,72 - 7,76 (m, 2H), 11,3 (br s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 242 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 9

K roztoku 2,6-dimethyl-3-(pyrimidin-5-yl)-4-/(2'-(2-trifenylylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridinu (A) (0,3 g) v methanolu (15 ml) se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,2 ml) a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny trifluoroctové (25:15:1 obj./obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-dimethyl-3-(pyrimidin-5-yl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin-trifluoroacetát ve formě pevné látky, teploty tání 225 °C,
NMR (d_6 -DMSO) : 2,37 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,62 (m, 5H), 8,87 (s, 2H), 9,23 (s, 1H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, methanol/nitrobenzylalkohol) :
436 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro $C_{25}H_{21}N_7O_3 \cdot 0,5(CF_3COOH) \cdot H_2O$

vypočteno : 45,0 C, 3,1 H, 11,5 N %

nalezeno : 44,1 C, 3,0 H, 11,4 N %.

Výchozí látka A se připraví následujícím způsobem :

(i) K míchané suspenzi hydridu sodného (bez oleje, 1,04 g) v DMF (35 ml) se přidá 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-jod-4-oxopyridin (6,5 g) (připravený postupem podle Chem. Pharm. Bull., 1986, 34, 2719). Jakmile ustane vývin vodíku, přidá se benzylchlorid (3,3 g). Směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 3 hodin a potom se nechá 30 hodin stát. Směs se pak naleje do vody (150 ml) a vzniklá sraženina se odfiltruje a získá se 2,6-dimethyl-3-jod-4-(fenylmethoxy)pyridin (B) (5,7 g), teploty tání 68 až 70 °C,

NMR (CDCl₃) : 2,45 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 5H).

(ii) K roztoku sloučeniny B (0,34 g) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (60 mg) v DMF (10 ml) se přidá 5-(tributylstannyl)pyrimidin (0,6 g) (získaný podle Chem. Abs., 1979, 91, (17), 140997, přičemž se vychází z 5-brompyrimidinu a tributylcínchloridu). Směs se míchá při teplotě 150 °C v atmosféře argonu po dobu 16 hodin. Směs se potom ochladí na teplotu místnosti a těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se vysuší (MgSO₄) a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a methanolu (9:1 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-dimethyl-4-(fenylmethoxy)-3-(pyrimidin-5-yl)pyridin (C) (0,18 g) ve formě pevné látky, teploty tání 119 až 120 °C, NMR (CDCl₃) : 2,35 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 9,20 (s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 292 (M+H)⁺.

(iii) ~~Roztok sloučeniny C (0,4 g) v ethanolu (20 ml) se~~
katalyticky hydrogenuje na 10 % palladiu na uhlí při tlaku
0,1 MPa po dobu 24 hodin. Katalysátor se odstraní filtrací a
rozpouštědlo se odstraní z filtrátu odpařením a získá se 1,4-
dihydro-2,6-dimethyl-4-oxo-3-(pyrimidin-5-yl)pyridin (D) (0,22
g) ve formě pevné látky,

NMR (d_6 -DMSO) : 2,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 6,00 (s, 1H),
8,64 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,30 (br s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 202 (M+H)⁺.

(iv) K suspensi hydridu sodného (60 % disperse v minerál-
ním oleji, 40 mg) v DMF (10 ml) se přidá sloučenina D (0,2 g)
a směs se míchá po dobu 30 minut. Přidá se 5-/2-(4'-brommethyl-
difenyl)-2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol (0,56 g) a směs se mí-
chá po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením a
zbytek se čistí rychlou chromatografií a získá se 2,6-dimethyl-
3-(pyrimidin-5-yl)-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)-
difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (A) (0,37 g) ve formě pevné lát-
ky, teploty tání 171 až 172 °C,

NMR (CCl₃) : 2,35 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,68
(s, 1H), 6,91 (komplexní m, 10H), 7,47 (m, 2H), 7,93 (m, 1H),
8,68 (s, 2H), 9,2 (s, 1H).

P ř í k l a d y 10 až 12

Použije se analogický postup jako v příkladu 9, ale
vychází se z příslušné sloučeniny vzorce III, kde L je tri-
fenylmethylová skupina, přičemž se následující sloučeniny
vzorce I získají ve výtěžcích 54 až 85 %.

P ř í k l a d 10

2,6-dimethyl-3-(2-methoxypyridin-5-yl)-4-/(2'-(1H-
tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy)pyridin-hydrochlorid ve
formě pevné látky, teploty tání 120 až 121 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO) : 2,21 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,13
(s, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,18 (d, 2H),
7,6 (m, 5H), 8,04 (d, 1H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB) : $465 (M+H)^+$, vysokorozlišovací
hmotnostní spektrum, nalezeno : 465,2034, pro $C_{27}H_{24}N_6O_2 \cdot H$
vypočteno : 465,2039.

P ř í k l a d 11

2,6-dimethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(1H-
tetrazol-5-yl)difenylyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné lát-
ky, teploty tání 196 až 197 °C,

NMR (d_6 -DMSO) : 1,34 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,33
(q, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (d,
2H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 8,0 (d, 2H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) :
 $506 (M+H)^+$,

mikroanalýza pro $C_{30}H_{37}N_5O_3 \cdot 0,5H_2O$

vypočteno : 70,0 C, 5,4 H, 13,6 N %

nalezeno : 70,1 C, 5,3 H, 13,8 N %.

P ř í k l a d 12

2,6-dimethyl-3-(3-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(1H-
tetrazol-5-yl)difenylyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné
látky, teploty tání 200 až 201 °C (rozklad),

NMR (d_6 -DMSO) : 1,3 (t, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,3
(q, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,14 (d, 2H),
7,52 (m, 6H), 7,84 (m, 1H), 7,93 (m, 1H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, methanol/nitrobenzylalkohol) :
 $506 (M+H)^+$,

mikroanalýza pro $C_{30}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$

vypočteno : 67,6 C, 5,6 H, 13,1 H %

nalezeno : 67,5 C, 5,4 H, 13,1 N %.

Potřebné výchozí látky vzorce III v příkladech 10 až
12 odpovídající výchozí látce A z příkladu 9 se připraví ve vý-
těžcích 53 až 77 % analogicky podle příkladu 9, část (iv) ná-
sledovně :

P ř í k l a d 10A

2,6-dimethyl-3-(2-methoxypyridin-5-yl)-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky, teploty tání 130 až 131 °C,
NMR (CDCl₃) : 2,38 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,99 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,96 (komplexní m, 8H), 7,12 (d, 2H), 7,27 (komplexní m, 11H), 7,50 (m, 3H), 7,97 (m, 1H), 8,14 (m, 1H).

P ř í k l a d 11A

2,6-dimethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pěny,
NMR (CDCl₃) : 1,4 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,88 (komplexní m, 8H), 7,03 (d, 2H), 7,2 (komplexní m, 9H), 7,35 (m, 4H), 7,92 (m, 1H), 8,12 (d, 2H).

P ř í k l a d 12A

2,6-dimethyl-3-(3-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(2-trifenylnmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky,
NMR (CDCl₃) : 1,36 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,36 (q, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,9 (komplexní m, 9H), 7,02 (d, 2H), 7,26 (komplexní m, 9H), 7,46 (m, 4H), 7,9 (m, 1H), 8,01 (m, 2H).

Potřebné výchozí látky používané v příkladech 10 až 12 odpovídající sloučenině C z příkladu 9 se připraví ve vý-
těžcích 27 až 78 % analogicky podle příkladu 9, část (iv)
následovně :

P ř í k l a d 10C

2,6-dimethyl-3-(2-methoxypyridin-5-yl)-4-(fenyl-methoxy)pyridin ve formě oleje,
NMR (CDCl_3) : 2,32 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 8,08 (d, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 321 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,
přičemž se vychází z 2-methoxy-5-(tributylstannyl)pyridinu, který se získá podle postupu v Chem. Abs., 1979, 91 (17), 140997, ale jako výchozí látka se použije 5-brom-2-methoxy-pyridin a tributylcínchlorid.

P ř í k l a d 11C

2,6-dimethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-(fenyl-methoxy)pyridin ve formě oleje,
NMR (CDCl_3) : 1,4 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,41 (q, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 8,1 (d, 2H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 362 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,
přičemž se vychází z ethyl-(4-tributylstannyl)benzoátu, který se připraví postupem podle J. Org. Met. Chem., 1989, 367, 259.

P ř í k l a d 12C

2,6-dimethyl-3-(3-ethoxykarbonylfenyl)-4-(fenylmet-hoxy)pyridin ve formě oleje,
NMR (CDCl_3) : 1,39 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,38 (q, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 8,0 (m, 2H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 362 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,
přičemž se vychází z ethyl-(3-tributylstannyl)benzoátu, který se připraví postupem podle J. Org. Met. Chem., 1989, 367, 259, ale vychází se z ethyl-3-jodbenzoátu.

Potřebné výchozí látky vzorce IV používané v příkladech 10 až 12 odpovídající sloučenině O z příkladu 9 se

připraví ve výtěžcích 66 až 77 % analogicky podle příkladu 9,
část (iii) následovně :

P ř í k l a d 100

1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(2-methoxypyridin-5-yl)-
4-oxopyridin ve formě pevné látky, teploty tání 233 až 240 °C,
NMR (d_6 -DMSO) : 2,09 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,06 (s, 3H),
5,94 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 11,10
(br s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 231 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 110

1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-
4-oxopyridin ve formě pevné látky,
NMR (d_6 -DMSO) : 1,33 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H),
4,32 (q, 2H), 5,98 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 11,2
(br s, 1H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 272 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 120

1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-(3-ethoxykarbonylfenyl)-
4-oxopyridin ve formě pevné látky, teploty tání 228 až 229 °C,
NMR (d_6 -DMSO) : 1,32 (t, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,31
(q, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,86 (d, 2H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 272 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 13

Použije se analogický postup, jaký je popsán v pří-
kladu 9, ale vychází se z příslušné sloučeniny vzorce III, kde
L je trifenylmethylová skupina, a získá se 2,6-diethyl-3-(4-
ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)-
methoxy/pyridin ve formě pevné látky (v 85 % výtěžku), teploty
tání 107 až 110 °C (rozklad),

NMR (d_6 -DMSO) : 1,02 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,71 (q, 2H), 4,33 (q, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 8,0 (d, 2H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/nitrobenzylalkohol) :

534 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro $C_{32}H_{31}N_5O_3 \cdot 0,75H_2O$

vypočteno : 70,2 C, 5,9 H, 12,8 N %

nalezeno : 69,8 C, 5,9 H, 12,7 N %.

Potřebná výchozí látka vzorce III použitá v příkladu 13 odpovídající výchozí látce A z příkladu 9 se připraví v 42 % výtěžku za použití analogického postupu, který je popsán v příkladu 9, část (iv) následovně :

P ř í k l a d 13A

2,6-diethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(2-trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pěny,

NMR ($CDCl_3$) : 1,11 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 2,91 (q, 2H), 2,57 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,27 (komplexní m, 14H), 7,46 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,12 (m, 2H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB) : 776 (M+H)⁺, přičemž se vychází z 2,6-diethyl-1,4-dihydro-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-oxo-pyridinu, který se připraví následujícím způsobem :

(i) K roztoku methyl-2,6-diethyl-1,4-dihydro-4-oxopyridin-3-karboxylátu (přípraveného podle evropské patentové přihlášky č. 453 210) v methanolu (60 ml) se přidá^{2H} hydroxid sodný (30 ml) a roztok se zahřívá k varu po dobu 48 hodin. Těkavé látky se odstraní odpařením a zbytek se rozpustí ve vodě (50 ml). Roztok se promyje ethylacetátem a okyselí se na pH 4 roztokem 1M kyseliny citronové. Vzniklá sraženina se odfiltruje a získá se 2,6-diethyl-1,4-dihydro-4-oxopyridin-3-karboxylová kyselina (E) (2,1 g), teploty tání 238 až 240 °C (rozklad),

NMR (CDCl_3) : 1,3 (t, 6H), 2,7 (q, 2H), 3,3 (q, 2H), 6,45 (s, 1H), 12,1 (br s, 1H).

(ii) Sloučenina E (1,0 g) se zahřívá na teplotu 250°C v sublimační aparatuře. Sublimát se sebere a čistí se rychlou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu (1:9 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-diethyl-4(1H)-pyridon (F) (0,58 g), teploty tání 103 až 110°C ,
NMR (CDCl_3) : 1,3 (t, 6H), 2,7 (q, 4H), 6,2 (s, 2H), 12,3 - 13,0 (br s, 1H).

(iii) K roztoku sloučeniny F (430 mg) a hydroxidu sodného (120 mg) ve vodě (15 ml) se přidá jod (720 mg) a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a čistí se rychlou chromatografií za použití směsi methanolu a dichlormethanu (1:19 obj./obj.) jako elučního činidla a získá se 2,6-diethyl-3-jod-4(1H)-pyridon (G) (290 mg), teploty tání 225 až 227°C ,

NMR (d_6 -DMSO) : 1,15 (t, 6H), 2,5 (q, 2H), 2,8 (q, 2H), 5,9 (s, 1H), 11,4 (br s, 1H).

(iv) Analogickým postupem popsaným v příkladu 9, část (i), ale za použití sloučeniny G jako výchozí látky, se připraví v 63 % výtěžku 2,6-diethyl-3-jod-4-(fenylmethoxy)pyridin (H) ve formě oleje,

NMR (CDCl_3) : 1,26 (t, 6H), 2,72 (q, 2H), 3,03 (q, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,39 (m, 5H).

(v) Analogickým postupem popsaným v příkladu 9, část (ii), ale za použití sloučeniny H jako výchozí látky, se připraví v 59 % výtěžku 2,6-diethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-(fenylmethoxy)pyridin (I) ve formě oleje,

NMR (CDCl_3) : 1,30 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 2,80 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 8,1 (d, 2H),

hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : $390 (\text{M}+\text{H})^+$.

(vi) Analogickým postupem popsaným v příkladu 9, část (iii), ale za použití sloučeniny I jako výchozí látky, se připraví v 84 % výtěžku 2,6-diethyl-1,4-dihydro-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-oxopyridin ve formě pevné látky,

NMR (d_6 -DMSO) : 0,87, 1,07 (dva t, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,34 (t, 3H), 2,53 (q, 2H), 4,32 (q, 2H), 6,03, 6,25 (dva s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,95 (d, 2H),
hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 300 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 14

Ke směsi ^{1M}roztoku hydroxidu sodného (0,2 ml) a ethanolu (2 ml) se přidá 2,6-dimethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin (50 mg) a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Potom se přidá další 1M roztok hydroxidu sodného (0,1 ml) a směs se zahřívá k varu dalších 30 minut. Těkavé látky se odstraní odpařením. Zbytek se rozpustí ve vodě (10 ml) a směs se extrahuje dichlor-methanem. Vodná fáze se oddělí a pH se upraví pomocí 1M roztoku kyseliny citronové na 5. Vzniklá sraženina se odfiltruje a získá se 3-(4-karboxyfenyl)-2,6-dimethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky, teploty tání 207 až 210 °C (rozklad),

NMR (d_6 -DMSO) : 2,1 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 9,8 (d, 2H),

hmotnostní spektrum)+ve FAB, methanol/nitrobenzylalkohol): 478 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro $C_{28}H_{23}N_5O_3 \cdot 1,5H_2O$
vypočteno : 66,7 C, 5,1 H, 13,9 N %
nalezeno : 66,6 C, 5,0 H, 13,9 N %.

P ř í k l a d y 15 až 16

Použitím analogického postupu, jaký je popsán v příkladu 14, se ve výtěžcích 58 až 63 % získají následující sloučeniny :

P ř í k l a d 15

3-(3-karboxyfenyl)-2,6-dimethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky, teploty tání 228 až 230 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO) : 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (m, 6H), 7,83 (s, 1H), 7,92 (m, 1H),
mikroanalýza pro $C_{28}H_{23}N_5O_3 \cdot 1,5H_2O$
vypočteno : 66,6 C, 5,1 H, 13,0 N %
nalezeno : 66,3 C, 5,0 H, 13,5 N %.

P ř í k l a d 16

3-(4-karboxyfenyl)-2,6-diethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky, teploty tání 229 až 232 °C (rozklad),
NMR (d_6 -DMSO) : 1,03 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,46 (q, 2H), 2,72 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,98 (d, 2H),
hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/methanol/nitrobenzylalkohol) : 506 (M+H)⁺,
mikroanalýza pro $C_{30}H_{27}N_5O_3 \cdot 0,5H_2O$
vypočteno : 70,0 C, 5,4 H, 13,6 N %
nalezeno : 69,9 C, 5,5 H, 13,6 N %.

P ř í k l a d 17

Použitím analogického postupu, jaký je popsán v příkladu 9, ale za použití příslušné sloučeniny vzorce III, kde L je trifenylmethylová skupina, jako výchozí látky se připraví 2,6-dimethyl-3-/(4-methoxykarbonylfenyl)methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin ve formě pevné látky, teploty tání 144 až 145 °C, (výtěžek 45 %),
NMR (d_6 -DMSO) : 2,36 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,67 (m 6H),

hmotnostní spektrum (+ve FAB, DMSO/methanol/nitrobenzylalkohol) : 506 (M+H)⁺,

mikroanalýza pro C₃₀H₂₇N₅O₃·0,75H₂O

vypočteno : 69,3 C, 5,5 H, 13,5 N %

nalezeno : 69,2 C, 5,4 H, 13,6 N %.

Potřebná výchozí sloučenina vzorce III použitá v příkladu 17 a odpovídající výchozí látce A v příkladu 9 se připraví ve výtěžku 65 % za použití postupu analogického postupu popsanému v příkladu 9, část (iv) následovně :

P ř í k l a d 17A

2,6-dimethyl-3-/(4-methoxykarbonylfenyl)methyl/-4-/(2'-(2-trifenylylmethyl-2H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/-pyridin (A) ve formě pěny,

NMR (CDCl₃) : 2,48 (dvojité s, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,91 (m, 6H), 7,02 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,27 (komplexní m, 11H), 7,37 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,92 (m, 1H),

přičemž se vychází z 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-/(4-methoxykarbonylfenyl)methyl/-4-oxopyridinu, který se připraví následujícím způsobem :

(i) K míchané suspensi práškového zinku (0,49 g) v THF (15 ml) se přidá methyl-4-(brommethyl)benzoát (1,15 g) a směs se míchá po dobu 2 hodin. Ke směsi se přidá roztok 2,6-dimethyl-3-jod-4-(fenylmethoxy)pyridinu (0,5 g) v THF (10 ml) a tetrakis(trifenylylfosfin)palladium (0) (87 mg). Směs se zahřívá k varu po dobu 2 hodin a potom se ochladí na teplotu místnosti. Směs se přefiltruje a rozpouštědlo se z filtrátu odstraní odpařením. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a roztok ethylendiamintetraoctové kyseliny. Organická fáze se oddělí a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se (MgSO₄). Rozpouštědlo se odstraní odpařením a zbytek se čistí rychlou chromatografií za použití ethylacetátu jako eluč-

ního činidla a získá se 2,6-dimethyl-3-/(4-methoxykarbonyl-fenyl)methyl/-4-(fenylmethoxy)pyridin (A) ve formě oleje, NMR (CDCl_3) : 2,5 (dvojitý s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,28 (komplexní m, 7H), 7,83 (m, 2H), hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 362 (M+H)⁺.

(ii) Použije se postup podle příkladu 9, část (iii), ale jako výchozí sloučenina se použije sloučenina 8, přičemž se v 86 % výtěžku připraví 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-/(4-methoxykarbonylfenyl)methyl/-4-oxopyridin ve formě pevné látky, teploty tání 226 až 228 °C,

NMR (d_6 -DMSO) : 2,14 (dvojitý s, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 10,94 (s, 1H), hmotnostní spektrum (chemická ionisace, amoniak) : 272 (M+H)⁺.

P ř í k l a d 18

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat pro terapeutické nebo profylaktické účely teplokrevným živičichům, jako jsou lidé, ve formě běžných farmaceutických prostředků, jejichž typické příklady jsou uvedeny v následující části, kde všechny díly znamenají díly hmotnostní :

a) kapsle (pro orální aplikaci)

účinná látka *	20
prášková laktosa	578,5
stearát hořečnatý	1,5

b) tableta (pro orální aplikaci)

účinná látka *	50
mikrokrystalická celulóza	400
škrob (předem želatinovaný)	47,5
stearát hořečnatý	2,5

c) injikovatelný roztok (pro intravenosní aplikaci)

účinná látka *	0,05 - 1,0
propylenglykol	5,0

polyethylenglykol (300)	3,0 - 5,0
čištěná voda	do 100 %

d) injikovatelná suspence (pro intramuskulární aplikaci)	
účinná látka *	0,05 - 1,0
methylcelulosa	0,5
Tween 80	0,05
benzylalkohol	0,9
benzalkoniumchlorid	0,1
čištěná voda	do 100 %

Poznámka : jako účinná látka * se použije některá ze sloučenin podle uvedených příkladů a výhodně se použije ve formě farmaceuticky přijatelné soli s kyselinou, jako je například hydrochlorid. Tablety a kapsle mohou být obvyklým způsobem povlečeny, čímž se modifikuje nebo zadržuje rozpouštění účinné látky. Tak například mohou být povlečeny běžným střevy stravitelným povlakem,

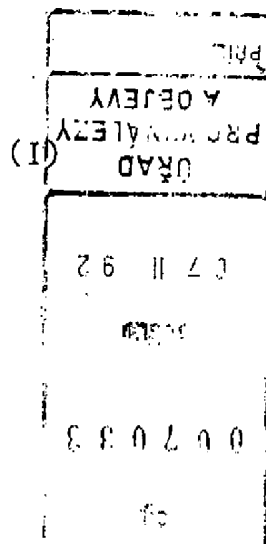
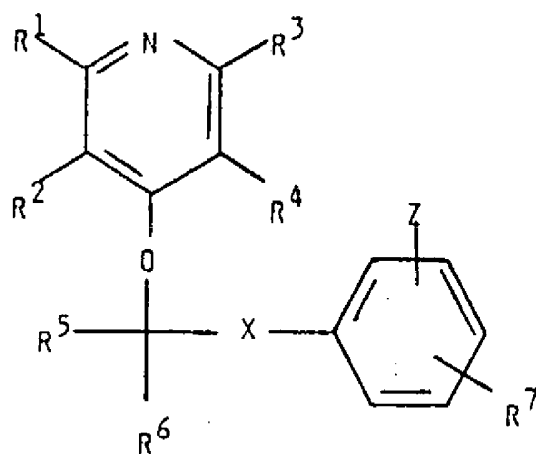
Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle vynálezu lze použít jako účinných látek do farmaceutických prostředků používaných k léčení chorob a stavů, při nichž hraje značnou roli systém renin-angiotensin-aldosteron.

J. A. Cárty
UDr. Jarmila Traplová

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pyridinové sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována jedním nebo více atomy fluoru nebo nesoucí jako substituent cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkenyloxykarbonylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v alkenyloxy skupině, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu nebo fenylnalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině,

R^3 je vybráno ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu a dialkylaminoskupinu s až 6 atomy uhlíku v alkylových skupinách nebo jakékoliv z významů uvedených pro R^1 ,

R^4 znamená benzoylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)karbamoylovou skupinu s až do 7 atomů uhlíku, sulfamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di(N-alkyl)sulfamoylovou skupinu s až do 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl. $S(O)_n$ -skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kde n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, benzamidoskupinu a benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^4 znamená fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, kde fenylová část těchto posledních dvou skupin je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di(N-alkyl)karbamoylovou skupinu

- s až do 7 atomů uhlíku, sulfamoylovou skupinu, N-alkyl-
nebo di-(N-alkyl)sulfamoylovou skupinu s až do 6 atomů
uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
v alkoxyskupině, alkansulfonamidorskupinu s 1 až 4 atomy
uhlíku, alkyl.S(O)_n-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kde
n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-ylskupinu, fenylovou sku-
pinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonylo-
vou skupinu, benzamidorskupinu a benzensulfonamidorskupinu,
příčemž benzenová část posledních šesti skupin je popří-
padě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou
s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy
uhlíku, a kde když R⁴ znamená disubstituovanou fenylovou
skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
v alkylové skupině, jeden ze substituentů může být navíc
vybrán ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4
atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom
halogenu, kyanoskupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo
R⁴ znamená skupinu vzorce -A¹.B¹, kde A¹ znamená alkyleno-
vou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karbonylovou skupinu
nebo přímou vazbu a B¹ znamená 5- nebo 6-členný nasycený
nebo nenasycený heterocyklický kruh, obsahující jeden
heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru
a dusík, nebo obsahující dva heteroatomy, z nichž jeden
je dusík a druhý je kyslík, síra nebo dusík, a kde B¹ je
popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 ato-
my uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
R⁵ znamená atom vodíku,
R⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 ato-
my uhlíku,
R⁷ je vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 ato-
my uhlíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu,
kyanoskupinu a nitroskupinu,
X znamená fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující alkylovou

skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu a nitroskupinu, nebo

- X znamená přímou vazbu ^{mezi} sousední fenylovou skupinou a atomem uhlíku, který nese skupiny R^5 a R^6 ,
- Z znamená 1H-tetrazol-5-ylskupinu, skupinu $-CO.NH.(1H-tetrazol-5-yl)$ nebo skupinu vzorce $-CO.OR^8$ nebo $-CO.NH.SO_2.R^9$, kde R^8 je atom vodíku nebo netoxický biodegradovatelný zbytek fyziologicky přijatelného alkoholu nebo fenolu, a R^9 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylová skupina, a

kde fenylové části substituentů R^1 , R^2 , R^3 nebo R^9 mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu a trifluormethylovou skupinu, nebo jejich N-oxidy, nebo jejich netoxické soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

- R^1 znamená atom vodíku, methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, pentyl, hexyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, fluormethyl, trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, pentafluorethyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, benzyl, 1-fenylethyl nebo 2-fenylethyl,
- R^2 znamená atom vodíku, methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, pentyl, hexyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-cyklopentyl-ethyl, karboxyskupinu, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 2-methyl-2-propenyloxykarbonyl, 3-methyl-3-butenyloxykarbonyl, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenyl, benzyl, 1-fenylethyl nebo 2-fenylethyl,

R³ je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, pentyl, heptyl, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, fenyl, fluor-methyl, trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, pentafluorethyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, benzyl, 1-fenylethyl, 2-fenylethyl, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, butylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu a di-propylaminoskupinu,

R⁴ znamená benzoylovou skupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituována nebo substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, formamidoskupinu, acetamidoskupinu, propanamidoskupinu, formyl, acetyl, butyryl, trifluormethoxyskupinu, 2-fluorethoxyskupinu, 2,2,2-trifluorethoxyskupinu, 3,3,3-trifluorpropoxyskupinu, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, karbamoyl, N-methylkarbamoyl, N-ethylkarbamoyl, N,N-dimethylkarbamoyl, N,N-diethylkarbamoyl, sulfamoyl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, methansulfonamidoskupinu, ethansulfonamidoskupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, 1H-tetrazol-5-yl, fenyl, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonyl, benzamidoskupinu, benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin může být popřípadě substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, methylem, ethylem, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou, nebo

R^4 znamená fenyl, benzyl, 1-fenylethyl nebo 2-fenylethyl, přičemž fenylová část posledních čtyř skupin může být substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, formamidoskupinu, acetamidoskupinu, propanamidoskupinu, formyl, acetyl, butyryl, trifluormethoxyskupinu, 2-fluorethoxyskupinu, 2,2,2-trifluorethoxyskupinu, 3,3,3-trifluorpropoxyskupinu, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, karbamoyl, N-methylkarbamoyl, N-ethylkarbamoyl, N,N-dimethylkarbamoyl, N,N-diethylkarbamoyl, sulfamoyl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, methansulfonamidoskupinu, ethansulfonamidoskupinu, methylthioskupinu, ethylthioskupinu, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, 1H-tetrazol-5-yl, fenyl, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonyl, benzamidoskupinu, benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována ato-

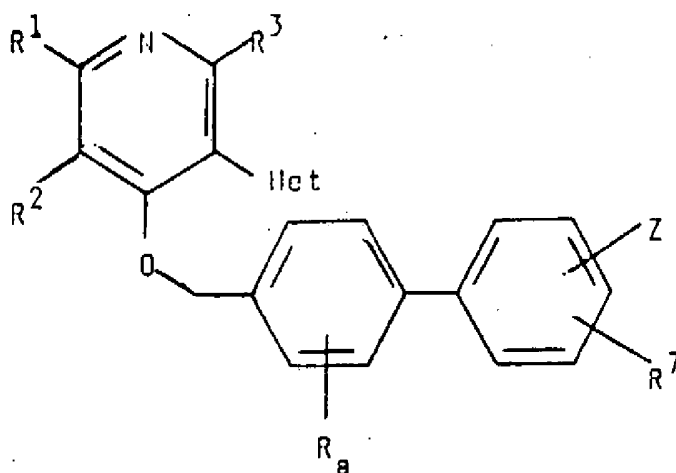
mem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, methylem, ethylem, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou a kde když R^4 znamená disubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině, jeden ze substituentů může být navíc vybrán ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu a trifluormethyl, nebo

R^4 znamená skupinu vzorce $-A^1.B^1$, kde A^1 je methylen, ethylen, trimethylen nebo tetramethylen nebo karbonyl nebo je přímá vazba a B^1 je thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyridyl, piperidyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, thiazolyl, thiazolinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, piperazinyl, morfolinyl nebo thiomorfolinyl, přičemž kterýkoliv z těchto kruhů je popřípadě substituován methylem nebo ethylem,

- R^6 znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,
 R^7 je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, methyl, ethyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethyl, kyanoskupinu a nitroskupinu,
 X znamená fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou substituentem vybraným ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethyl, kyano- skupinu a nitroskupinu, nebo
 X znamená přímou vazbu mezi sousedním fenylovým kruhem a atomem uhlíku, nesoucím substituenty R^5 a R^6 ,
 R^8 znamená atom vodíku nebo zbytek odvozený od alkanolu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenolu nebo glycerolu, a
 R^9 znamená methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo fenylyl, a kde fenylové části jsou buď nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující methyl, ethyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu a trifluormethyl.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde X znamená p-fenylenovou skupinu a Z znamená 1H-tetrazol-5-ylovou skupinu připojenou ke zbytku X v orthopoloze.

4. Sloučenina obecného vzorce Ia



ve kterém

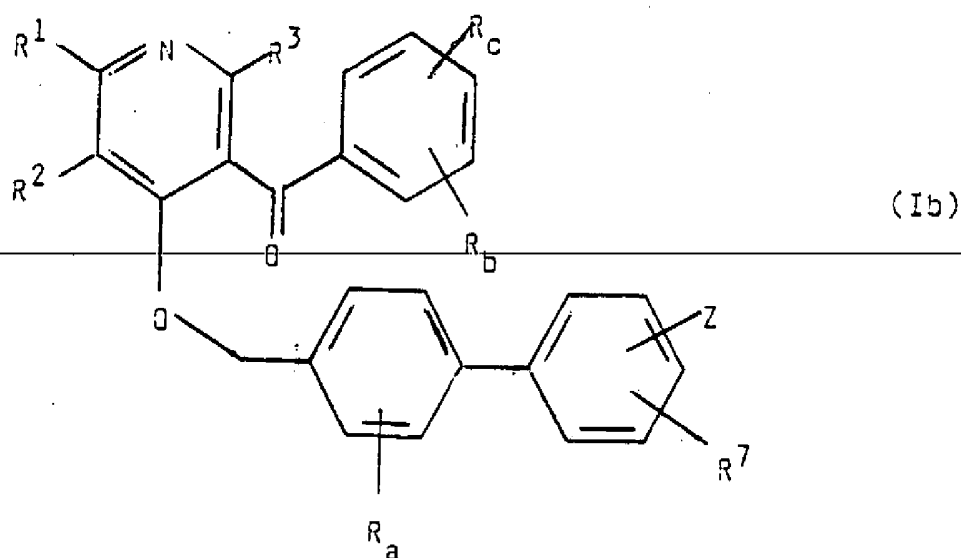
R_a znamená atom vodíku,

Het znamená 5- nebo 6-členný nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík, síru a dusík, nebo obsahující dva heteroatomy, z nichž jeden je dusík a druhý je kyslík, síra nebo dusík, přičemž tento heterocyklický kruh je popřípadě substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů uvedených pro ně v nárocích 1, 2 nebo 3,

a její netoxické soli.

5. Sloučenina obecného vzorce Ib



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů uvedených pro ně v nárocích 1, 2 nebo 3,

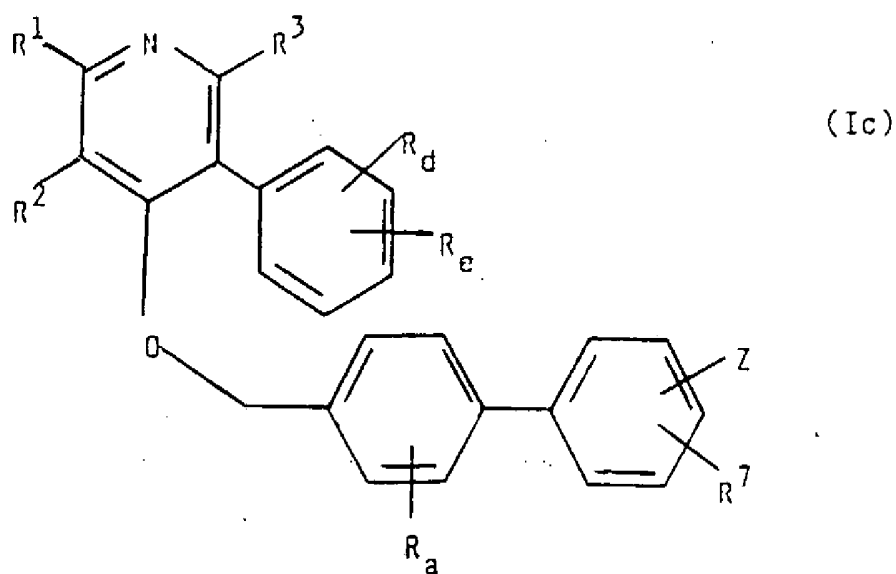
R_a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupinu nebo nitroskupinu, a

R_b a R_c jsou nezávisle vybrána ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanosku-

pinu, trifluormethyl, nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, karbamoyl, N-alkylkarbamoyl nebo di-(N-alkyl)karbamoyl s až do 7 atomů uhlíku, sulfamoyl, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)sulfamoyl s až do 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl.S(O)_n-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a kde n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-yllovou skupinu, fenyl, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyl-oxykarbonyl, benzamidoskupinu a benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylóvou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

a její netoxické soli.

6. Sloučenina obecného vzorce Ic



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a Z mají jakýkoliv z významů uvedených pro ně v nárocích 1, 2 nebo 3,

R_a znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupinu nebo nitroskupinu,,

R_d je vybráno ze skupiny zahrnující nitroskupinu, hydroxyskupinu, karboxyskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluoralkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkalovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových skupin, karbamoylovou skupinu, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)karbamoyl s až do 7 atomů uhlíku, sulfamoyl, N-alkyl- nebo di-(N-alkyl)sulfamoyl s až do 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy skupině, alkansulfonamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl.S(O)_n-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a kde n je 0, 1 nebo 2, 1H-tetrazol-5-yl, fenyl, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, benzyloxykarbonyl, benzamid skupinu a benzensulfonamidoskupinu, přičemž benzenová část posledních šesti skupin je popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_e je vybráno ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluormethyl a dále jakýkoliv význam uvedený výše pro R_d , a její netoxické soli.

7. Sloučenina obecného vzorce I vybraná ze skupiny zahrnující :

6-ethyl-2-methyl-3-(4-pyridyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin,

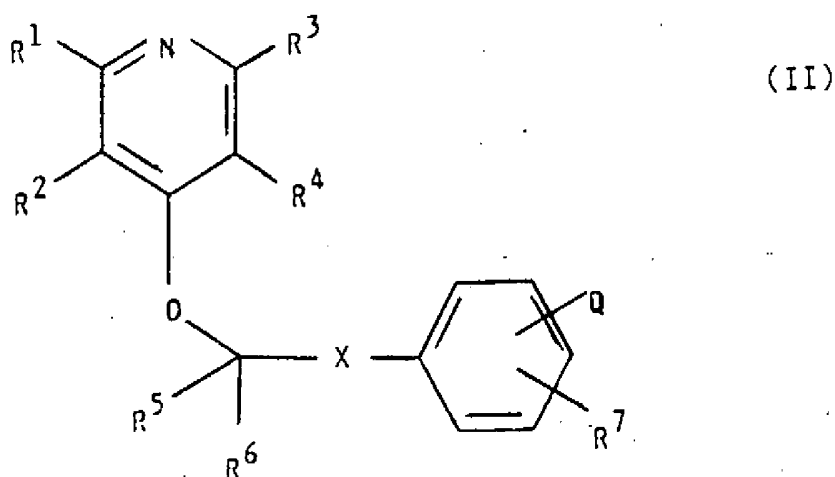
3-benzoyl-2,6-dimethyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)-methoxy/pyridin,

3-benzoyl-6-ethyl-2-methyl-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin,
2,6-dimethyl-3-(4-ethoxykarbonylfenyl)-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-yl)difenyl-4-yl)methoxy/pyridin,
a jejich netoxické soli.

8. Sůl, jak je nárokována v kterémkoliv z předcházejících nároků, vybraná ze solí s kyselinami tvořícími fyziologicky přijatelné anionty, a pro sloučeniny obecného vzorce I, které jsou kyselé, soli s alkalickými kovy, s kovy alkalických zemin, hlinité soli a amoniové soli a soli s organickými basemi poskytujícími fyziologicky přijatelné kationty.

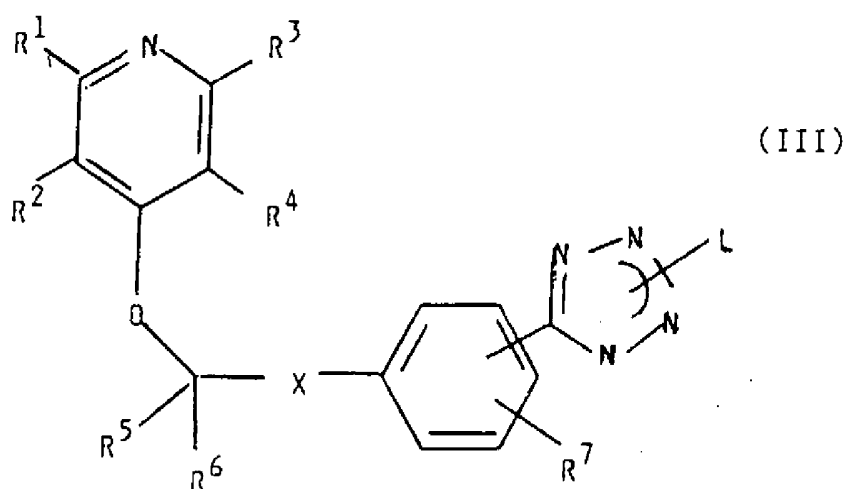
9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I nebo jejich netoxických solí, jak jsou nárokovány v nároku 1, vyznačený tím, že

a) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Z je karboxyskupina, se derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce II



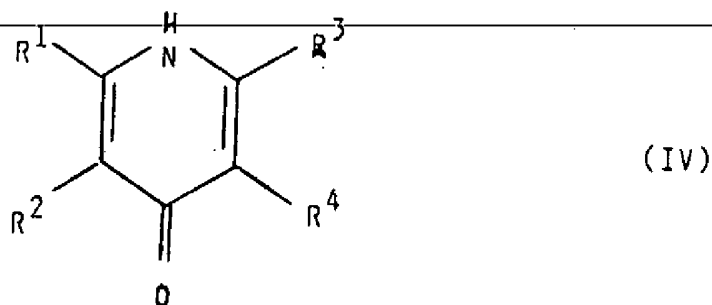
kde Q je chráněná karboxylová skupina vybraná ze skupiny zahrnující alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyskupině, fenoxycarbonyl, benzyloxykarbonyl a karbamoyl, převede na sloučeninu, kde Z je karboxyskupina,

b) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Z je tetrazolylová skupina, se odštěpí chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce III

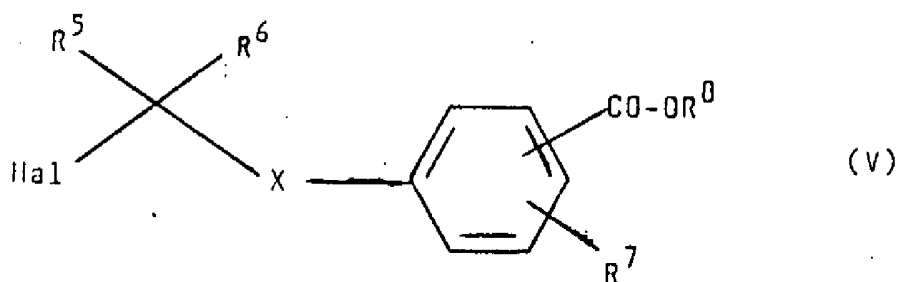


kde L je vhodná chránicí skupina připojená na dusík tetrazolylové skupiny,

c) pyridon obecného vzorce IV

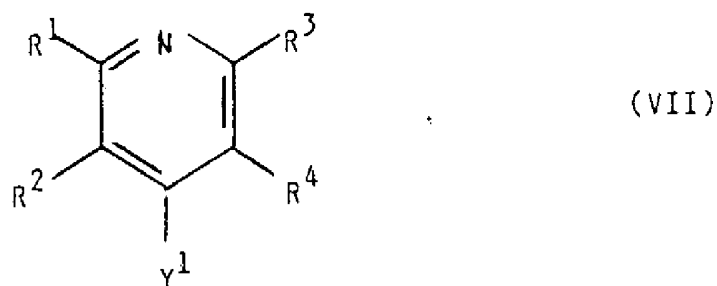


kde R¹ a R³ mají jiný význam než atom vodíku, se alkyluje sloučeninou obecného vzorce V

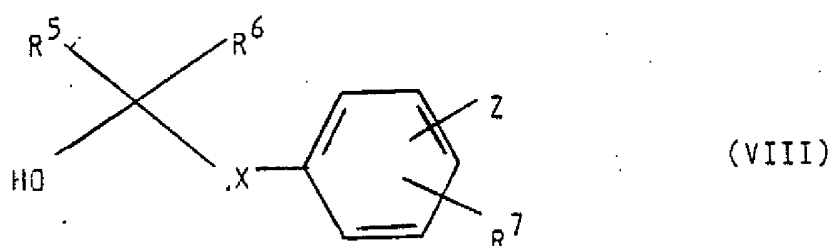


kde Hal je vhodná odštěpitelná skupina,

c) pyridinový derivát obecného vzorce VII

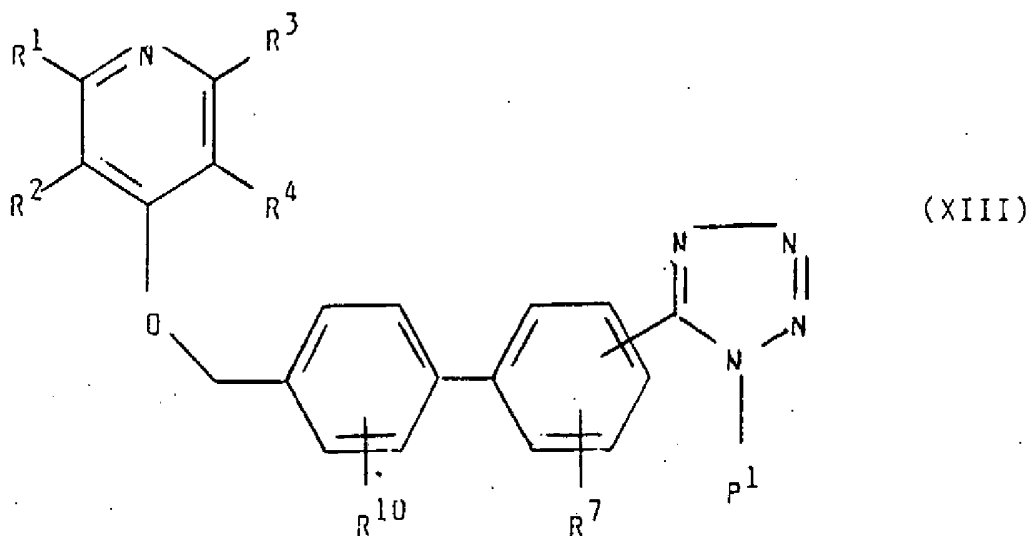


kde Y¹ je vhodná odštěpitelná skupina, se nechá reagovat s alkoholem obecného vzorce VIII



nebo

e) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Z je tetrazolylová skupina, X je p-fenylenová skupina, popřípadě substituovaná substituentem vybraným ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupinu a nitroskupinu a R⁵ a R⁶ jsou oba atomy vodíku, se sloučenina obecného vzorce XIII



kde P^1 je elektronefektivní fenylová skupina nebo pyridylová skupina nebo pyrimidinylová skupina a R^{10} je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupina nebo nitroskupina, nechá reagovat s basí vybranou ze skupiny zahrnující hydroxidalkalického kovu, alkanolát s 1 až 4 atomy uhlíku alkalického kovu, fenolát alkalického kovu, thiofenolát alkalického kovu a difenylfosfid alkalického kovu, kde fenylová část posledních tří skupin je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

načež se

v případě, že je požadována sloučenina obecného vzorce I, kde Z je 1H-tetrazol-5-yl, sloučenina obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-CO. OR^5$, převede na odpovídající nitril za standardních podmínek a potom se vzniklý nitril nechá reagovat s azidem,

v případě, že je požadována sloučenina obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce $-CO. NH. SO_2 R^9$ nebo skupina vzorce $-CO. OR^8$, kde R^8 je jiné než atom vodíku, karboxylová

kyselina obecného vzorce I, kde Z je karboxyskupina, nebo reaktivní derivát této kyseliny se nechá reagovat se sulfonamidem vzorce $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}^9$ nebo s hydroxysloučeninou vzorce HO.R^8 nebo s její solí,

v případě, že je požadován N-oxid sloučeniny obecného vzorce I, se oxidační sloučenina obecného vzorce I,

v případě, že je požadována netoxická sůl sloučeniny obecného vzorce I, se tato připraví reakcí s příslušnou kyselinou nebo basí, které poskytují farmaceuticky přijatelný ion, nebo jakoukoliv další běžnou metodou přípravy solí,

v případě, že je požadována opticky aktivní forma sloučeniny obecného vzorce I, se jeden z výše uvedených způsobů a) až e) provádí za použití opticky aktivních výchozích látek nebo se racemická forma sloučeniny obecného vzorce I, kde Z je kyselá skupina, rozštěpí reakcí s opticky aktivní formou vhodné organické base, načež se běžným způsobem rozdělí takto získaná diastereoisomerní směs solí a uvolní se požadovaná opticky aktivní forma sloučeniny obecného vzorce I působením kyseliny,

příčemž symboly $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{X}$ a Z mají jakékoliv významy definované pro ně v nárocích 1 až 6, pokud není uvedeno jinak.

10. Farmaceutický prostředek, vyznačený tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, Ia, Ib nebo Ic nebo její netoxickou sůl, aťk jsou definovány v nárocích 1 až 8, spolu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

11. Sloučenina obecného vzorce III, kde $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ a X mají jakýkoliv z významů definovaných pro ně v nárocích 1 až 6, a L je chránicí skupina.

J. J. Kubiš
UDr. Jarmila Traplová