

1417/94

BOIIG

A

Szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-  
-származékok és eljárás előállításukra

70 485

BAYER AG., Leverkusen, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1994. 05. 12.

Elsőbbsége: 1993. 05. 13. (P 43 16 077.8)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

"ellenző" képlet (I)

Kivonat

A találmány szerinti <sup>1417</sup>szubsztituált mono- és bipiridil-  
-metil-piridon-származékok (I) általános képletében

A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és  
lehet -CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal  
a megszorítással, hogy a szubsztituensek közül leg-  
alább az egyik jelentése nitrogénatom, de egy gyűrűben  
legfeljebb egy nitrogénatom található,

R<sup>1</sup> jelentése adott esetben szubsztituált alkilcsoport  
vagy cikloalkilcsoport,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet  
hidrogénatom, hidroxilcsoport, nitrocsoport, ciano-  
csoport, formilcsoport, halogénatom, valamint adott  
esetben szubsztituált alkilcsoport, alkenilcsoport,  
alkinilcsoport, alkoxics csoport vagy alkilcsoport,  
továbbá acilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-  
-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonil-csoport vagy  
karboxilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált  
tetrazolilcsoport, valamint -CH=N-OH képletű csoport,  
mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, amino-kar-  
bonil-csoport vagy metiléncsoporton keresztül kap-

csolódó acil-oxi-csoport vagy benzoil-oxi-csoport,  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>8</sup> jelentése azonos vagy különböző, és  
 lehet hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport,  
 nitrocsoport, hidroxilcsoport, trifluor-metil-cso-  
 port, amidocsoport, alkilcsoport, alkoxicssoport vagy  
 alkoxi-karbonil-csoport,

R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CO-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>  
 vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> általános képletű csoport, *vagy e*  
*esetben helyettesített tetrazolilcsoport,*  
~~ahol~~

~~R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport vagy alkoxicssoport,~~

R<sup>15</sup> jelentése hidroxilcsoport, trifluor-metil-csoport,  
 alkoxicssoport, alkilcsoport, fenilcsoport, vagy  
 benzilcsoport,

R<sup>16</sup> és R<sup>17</sup> jelentése hidrogénatom, cikloalkilcsoport  
 vagy alkilcsoport vagy

R<sup>16</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>17</sup> jelentése -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> általános képletű csoport, ahol  
 R<sup>15</sup> jelentése a fenti,

R<sup>18</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott  
 csoport,

R<sup>19</sup> és R<sup>20</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet  
 hidrogénatom, cikloalkilcsoport, alkilcsoport vagy  
 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklikus  
 csoportot képeznek, vagy

R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és

R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport  
 vagy adott esetben alkilcsoporttal vagy trifenil-metil-

~~-csoporttal szubsztituált tetrazolilcsoport.)~~

*A vegyületek vérnyomáscsökkentő és anti-szkeletikus hatással.*

1449/94

30146

A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEJY IRODA KFT.

Budapest

## KÖZZÉTÉTELI FÉLDÁNY

Szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-  
-származékok és eljárás előállításukra

BAYER AG., Leverkusen, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A feltalálók:

Dr. FEY Peter,	Wuppertal
Dr. HÜBSCH Walter,	Wuppertal
Dr. DRESSEL Jürgen,	Radevormwald
Dr. HANKO Rudolf,	Essen
Dr. KRÄMER Thomas,	Wuppertal
Dr. MÜLLER Ulrich,	Wuppertal
Dr. MÜLLER-GLIEMANN Matthias,	Solingen
Dr. BEUCK Martin,	Erkrath
Dr. BISCHOFF Hilmar,	Wuppertal
Dr. WOHLFEIL Stefan,	Hilden
Dr. DENZER Dirk,	Wuppertal
Dr. KAZDA Stanislav,	Wuppertal
Dr. STASCH Johannes-Peter,	Solingen
Dr. KNORR Andreas,	Erkrath
Dr. ZAISS Siegfried,	Wuppertal

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1994. 05. 12.

Elsőbbsége: 1993. 05. 13. (P 43 16 077.8)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

79339-1174/SL

A találmány szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-származékokra, ezek előállítására, valamint gyógyszerként, elsősorban vérnyomáscsökkentő és anti-ateroszklerotikus szerként történő alkalmazására vonatkozik.

Ismert, hogy a renin, amely egy proteolitikus enzim, in vivo körülmények között az angiotenzinogénről lehasítja a I angiotenzin decapeptidet, amely a tüdőben, vesében és más szövetekben vérnyomásnövelő II angiotenzin oktapeptiddé bomlik. A II angiotenzin különböző hatásai, így a vazokonstriktív hatás, a vesében jelentkező nátrium ion visszatartás, a mellékvesében jelentkező aldoszteron felszabadítás és a szimpatikus idegrendszerben jelentkező tónusnövelés a vérnyomásnövelés vonatkozásában szinergetikus hatást fejtenek ki.

Emellett, a II angiotenzin elősegíti különböző sejtek, például szívizomsejtek és sima izomsejtek növekedését és szaporodását, amelynek hatására ezek különböző betegségek esetén (például hipertónia, ateroszklerózis, és szívelégtelenség esetén) fokozottan növekednek és szaporodnak.

A renin-angiotenzin rendszerbe történő beavatkozás egyik lehetősége a renin aktivitás gátlása mellett az angiotenzin konverziós enzim (ACE) aktivitásának gátlása, valamint a II angiotenzin receptorok blokkolása.

Az EP 508 445, EP 503 393, EP 504 888 és US 4 128 327 számú iratokból ismert, hogy az aril-heteroaril-alkil-csoporttal szubsztituált triazol- és imidazol-származékok II

angiotenzin antagonisták.

A találmány szerinti szubsztituált mono- és bipiridil-  
-metil-piridon-származékok (I) általános képletében

A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és lehet

-CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a meg-  
szorítással, hogy az említett szubsztituensek közül  
legalább az egyik jelentése nitrogénatom, de minden  
gyűrűben legfeljebb egy nitrogénatom található,

R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 10 szénatomos egyenes vagy el-  
ágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben  
3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, hidroxilcsoport-  
tal, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szén-  
láncú alkoxicssoporttal vagy legfeljebb 6 szénatomos  
egyenes vagy elágazó szénláncú alkiltiocsoporttal  
szubsztituálva lehet, valamint 3-6 szénatomos ciklo-  
alkilcsoport,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet  
hidrogénatom, hidroxilcsoport, nitrocsoport, cianocso-  
port, formilcsoport vagy halogénatom, valamint  
legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénlán-  
cú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, al-  
koxicssoport vagy alkiltiocsoport, amelyek adott esetben  
legfeljebb három azonos vagy különböző szubsztituenssel  
szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens lehet hid-  
roxilcsoport, cianocsoport, halogénatom, karboxilcso-  
port, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó  
szénláncú alkoxicssoport, acilcsoport vagy alkoxi-karbo-

nil-csoport, valamint 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, benzilcsoport, fenilcsoport, fenoxicssoport, benzoilcsoport vagy 5-7-tagú, telített vagy telítetlen heterociklikus csoport, amely legfeljebb három heteroatomként kénatomot, nitrogénatomot és/vagy oxigénatomot tartalmaz, ahol a ciklikus csoportok adott esetben legfeljebb kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens lehet trifluor-metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, hidroximetil-csoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkoxicssoport, valamint

legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport, valamint

tetrazolilcsoport, amely adott esetben trifenil-metil-csoporttal vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely önmagában cianocsoporttal, halogénatommal, karboxilcsoporttal, fenoxi-karbonil-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet, valamint

$-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  vagy  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$  általános képletű csoport, ahol

- R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy
- R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5-6-tagú telített heterociklikus csoportot képez, amely legfeljebb két további heteroatomként kénatomot, nitrogénatomot és/vagy oxigénatomot tartalmazhat,
- R<sup>13</sup> jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy benzoilcsoport,
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>8</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, hidroxilcsoport, trifluor-metil-csoport, amidocsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, alkoxicssoport vagy alkoxi-karbonil-csoport,
- R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CO-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> általános képletű csoport, ahol
- R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport,
- R<sup>15</sup> jelentése hidroxilcsoport, trifluor-metil-csoport, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport vagy alkilcsoport, valamint fenilcsoport vagy benzilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb kettő, azonos vagy különböző

halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, R<sup>16</sup> és R<sup>17</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentésében megadott csoport, vagy

R<sup>16</sup> jelentése hidrogénatom, és

R<sup>17</sup> jelentése -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>15</sup> jelentése a fenti,

R<sup>18</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

R<sup>19</sup> és R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentésében megadott csoport, vagy

R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, és

R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom, vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint trifenil-metil-csoport.

A találmány szerinti szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-származékok só formájában is előfordulhatnak. Sóként előnyösek a szerves vagy szervetlen bázissal vagy savval képzett sók.



A találmány értelmében előnyösek a fiziológiailag alkalmazható sók. Ilyenekre példaként említhetők az ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal képzett sók, előnyösen a hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, metán-szulfonsavval, etán-szulfonsavval, toluol-szulfonsavval, benzol-szulfonsavval, naftalin-diszulfonsavval, ecetsavval, propionsavval, tejsavval, borkősavval, citromsavval, fumársavval, maleinsavval vagy benzoesavval képzett sók.

Fiziológiailag alkalmazható sók képezhetők fém vagy ammónium kationnal az olyan (I) általános képletű vegyületek esetében, amelyek szabad karboxilcsoporttal vagy tetrazolilcsoporttal rendelkeznek. Ezen belül előnyösek a nátrium-sók, káliumsók, magnéziumsók vagy kalciumsók, valamint az ammóniából vagy szerves aminokból, például etil-aminból, dietil-aminból, trietil-aminból, dietanol-aminból, trietanol-aminból, diciklohexil-aminból, dimetil-amino-etanolból, argininből, lizinből, etilén-diaminból vagy 2-fenil-etil-aminból képzett ammóniumsók.

Az új vegyületek különböző sztereoizomer formákban fordulhatnak elő, amelyek vagy tükörképi izomerek (enantiomerek), vagy nem-tükörképi izomerek (diasztereomerek). A találmány kiterjed az egyes enantiomerekre vagy diasztereomerekre, valamint ezek elegyeire. A racém formák és a diasztereoizomerek a szokásos módon sztereokémiailag egységes izomerekké választhatók szét.

A heterociklikus csoport általában 5-7-tagú, előnyösen

5-6-tagú, és telített vagy telítetlen gyűrűből áll, amely heteroatomként legfeljebb két oxigénatomot, kénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz. Előnyösek az 5- és 6-tagú gyűrűk, amelyek oxigénatomot, kénatomot és/vagy legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaznak. Példaként említhető a tienilcsoport, furilcsoport, pirrolilcsoport, pirazolilcsoport, piridilcsoport, pirimidilcsoport, pirazinilcsoport, piridazinilcsoport, tiazolilcsoport, oxazolilcsoport, imidazolilcsoport, pirrolidinilcsoport, piperidinilcsoport, piperazinilcsoport vagy tetrazolilcsoport.

Az 5- vagy 6-tagú telített heterociklikus csoportra, amely legfeljebb két heteroatomként oxigénatomot, kénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz, példaként említhető az azetidilcsoport, piperidilcsoport, morfolinilcsoport, piperazinilcsoport vagy pirrolidilcsoport, előnyösen morfolinilcsoport.

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

A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és lehet

-CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megszorítással, hogy a fenti csoportok közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom, de minden gyűrűben legfeljebb egy nitrogénatom található,

R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben ciklopropilcsoporttal, ciklopentilcsoporttal, ciklohexilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb

4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-  
csoporttal vagy alkiltiocsoporttal szubsztituálva le-  
het, valamint ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport  
vagy ciklohexilcsoport,

$R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet  
hidrogénatom, hidroxilcsoport, nitrocsoport, cianocso-  
port, formilcsoport fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,  
valamint

legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénlán-  
cú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, al-  
koxicssoport vagy alkiltiocsoport, amelyek adott esetben  
hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, fluor-, klór-  
vagy brómatommal, karboxilcsoporttal, legfeljebb 4 szén-  
atomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal,  
acilcsoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, valamint  
benzilcsoporttal, fenilcsoporttal, fenoxicssoporttal,  
benzoilcsoporttal vagy tienilcsoporttal szubsztituálva  
lehetnek, ahol a gyűrűs csoportok adott esetben tri-  
fluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hid-  
roxi-metil-csoporttal fluor-, klór-, bróm- vagy jóda-  
tommal vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó  
szénláncú alkilcsoporttal vagy alkoxicssoporttal szub-  
sztituálva lehetnek, valamint

legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú  
acilcsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-kar-  
bonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport vagy karbo-  
xilcsoport, valamint

tetrazolilcsoport, amely adott esetben trifenil-metil-csoporttal vagy legfeljebb 5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely adott esetben önmagában cianocsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal, karboxilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet, valamint  $-CH=N-OH$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-CO-NR^{11}R^{12}$  vagy  $-CH_2-OR^{13}$  általános képletű csoport, ahol  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  és  $R^{12}$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoportcsoport, ciklohexilcsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy  $R^9$  és  $R^{10}$  a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolingyűrűt képez,  $R^{13}$  jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy benzoilcsoport,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^8$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkoxicssoport,  $R^7$  jelentése  $-CO-R^{14}$ ,  $-SO_2R^{15}$ ,  $-CO-NR^{16}R^{17}$ ,  $-NH-SO_2R^{18}$  vagy  $-SO_2NR^{19}R^{20}$  általános képletű csoport, ahol

R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport,

R<sup>15</sup> jelentése legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, benzilcsoport, trifluor-metil-csoport p-tolil-csoport,

R<sup>16</sup> és R<sup>17</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentésében megadott csoport, vagy

R<sup>16</sup> jelentése hidrogénatom, és

R<sup>17</sup> jelentése -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>15</sup> jelentése a fenti,

R<sup>18</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

R<sup>19</sup> és R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentésében megadott csoport, vagy

R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és

R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom, vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint trifenil-metil-csoport.

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

- A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és lehet -CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megszorítással, hogy a fenti csoportok közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom, de egy gyűrűben legfeljebb egy nitrogénatom állhat,
- R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport vagy ciklohexilcsoport,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, formilcsoport fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkoxicssoport, valamint legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport,
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>8</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor-, klór- vagy bróm-atom vagy metilcsoport,
- R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport,
- vagy (a) általános képletű csoport, ahol R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy

elágazó szénláncú acilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint trifenil-metil-csoport.

Külön kiemeljük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

A vagy D jelentése nitrogénatom, a többi szubsztituens je-

lentése -CH- képletű csoport,

R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, karboxilcsoport, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-karbonil-csoport vagy benzil-oxi-karbonil-csoport,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>8</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, klór- vagy brómatom vagy metilcsoport,

R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsop-

port,

vagy (a) általános képletű csoport, ahol R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom vagy trifenil-metil-csoport.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha

(A) egy (II) általános képletű piridon-származékot, a képletben

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fenti,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a

képletben

A, D, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése a fenti,

V jelentése halogénatom, előnyösen brómatom,

W jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

G, L, M, T és R<sup>8</sup> jelentése a fenti,

R<sup>7'</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport  
vagy (c) általános képletű csoport, ahol

X jelentése trifenil-metil-csoport vagy hidrogénatom,

inert oldószerben bázis jelenlétében és adott esetben katalizátor jelenlétében, vagy

(B) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, A és D jelentése a fenti, és

Z jelentése lehasadó csoport, például brómatom, jódatom, metán-, toluol-, fluor- vagy trifluor-metán-szulfonil-oxi-csoport, előnyösen brómatom,

egy (V) vagy (Va) általános képletű vegyülettel reagáltunk, a képletben

G, L, M, T, R<sup>8</sup> és X jelentése a fenti, és

R<sup>7''</sup> jelentése tetrazolilcsoport kivételével valamely R<sup>7</sup> jelentésében megadott csoport,

inert oldószerben bázis jelenlétében és fémkatalizátor jelenlétében,

és X = trifenil-metil-csoport esetben savval szerves oldószerben és/vagy vízben a szokásos módon hasítjuk,

és adott esetben az R<sup>7</sup> és/vagy R<sup>7'</sup> jelentésében található karbonilcsoportot az észter elszappanosításával,



például amidálással vagy szulfoamidálással a szokásos módon származékká alakítjuk,

só esetében a szabad tetrazolt ( $R^{21}/X = H$ ) savval vagy bázissal reagáltatjuk,

szabad sav esetében ( $R^7 =$  karboxilcsoport) és szabad tetrazol esetében ( $R^{21} =$  hidrogénatom) a sót savval reagáltatjuk,

és adott esetben a többi szubsztituenst a szokásos módon változtatjuk.

A találmány szerinti eljárás az A és B reakcióvázlattal szemléltethető.

Az (A) és (B) eljárás során oldószerként a reakciókörülmények között nem változó szokásos szerves oldószereket alkalmazunk. Előnyösen használhatók az éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahydrofurán, glikol-dimetil-éter; valamint a szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy kőolajfrakciók; halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, diklór-etilén, triklór-etilén vagy klór-benzol; továbbá etil-acetát, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, dimetoxi-etán, hexametil-foszforsav-triamid, acetonitril, aceton vagy nitrometán. Alkalmazhatók továbbá a fenti oldószerek elegyei is. Az (A) eljárásban oldószerként előnyösen használható a tetrahydrofurán, aceton, dimetil-formamid és dimetoxi-etán. A (B) eljárásban oldószerként alkalmazhatók továbbá alkoholok, így metanol, etanol vagy propanol, valamint víz, előnyösen toluol/metanol/víz elegy.

A találmány szerinti eljárásban bázisként a szokásos szervetlen vagy szerves bázisokat alkalmazzuk. Előnyös példaként említhető az alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid; alkáliföldfém-hidroxid, így bárium-hidroxid; valamint alkálifém-karbonát, így nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát; alkáliföldfém-karbonát, így kalcium-karbonát vagy cézium-karbonát; alkálifém- vagy alkáliföldfém-alkoholát vagy -amid, így nátrium- vagy kálium-metanolát, nátrium- vagy kálium-etanolát vagy kálium-terc-butilát; továbbá tallium-karbonát vagy -hidroxid, litium-diizopropilamid (LDA) és szerves aminok, például alkilrészében 1-6 szénatomos trialkil-amin, így trietilamin, valamint heterociklikus vegyületek, így 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU), piridin, diamino-piridin, metil-piperidin vagy morfolin. Alkalmazhatók továbbá alkálifémek, így nátrium, valamint ezek hidridjei, így nátrium-hidrid. Az (A) eljárásban bázisként előnyösen kálium-karbonátot, nátrium-hidridet, kálium-terc-butilátot vagy cézium-karbonátot; a (B) eljárásban előnyösen nátrium-karbonátot használunk.

Általában a bázist 0,05-10 mól, előnyösen 1-2 mól mennyiségben használjuk 1 mól (III) vagy (V) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A találmány szerinti eljárás reakcióhőmérséklete általában  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen  $0-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti. A (B) eljárás során előnyösen védőgázatmoszférában dolgozunk.

A találmány szerinti eljárásokat általában légköri nyomáson valósítjuk meg, de alkalmazhatunk ennél nagyobb vagy kisebb nyomásokat is, például 0,5-5 bar nyomást.

A trifenil-metil-csoport lehasítását ecetsavval vagy trifluor-ecetsavval és vízzel vagy a fent felsorolt alkoholok egyikével, vagy vizes sósavval acetone vagy alkohol jelenlétében végezzük. A lehasítás hőmérséklete általában 0-150 °C, előnyösen 20-100 °C, és az eljárást légköri nyomáson valósítjuk meg.

Az (A) eljárásban katalizátorként alkalmazható például kálium-jodid vagy nátrium-jodid, előnyösen nátrium-jodid.

A (B) eljárásban katalizátorként általában fémkomplexet, így nikkel-, palládium- vagy platinakomplexet, előnyösen palládium(O)-komplexet, például tetrakisz-trifenil-foszfin-palládiumot használunk. Alkalmazhatók továbbá fázistransfer katalizátorok, például tetra-n-butil-ammónium-bromid vagy koronaéterek is.

A katalizátort általában 0,0001-0,15 mól, előnyösen 0,01-0,05 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól (V) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

Az alkilezést általában alkilezőszerrel, például 1-8 szénatomos alkil-halogeniddel, szulfonsav-észterrel vagy adott esetben szubsztituált, 1-8 szénatomos dialkil- vagy 1-8 szénatomos diaril-szulfonáttal, például metil-jodiddal vagy dimetil-szulfáttal végezzük.

Az alkilezést általában valamely fent említett oldószerben, például dimetil-formamidban 0-70 °C közötti,

előnyösen 0-30 °C közötti hőmérsékleten és légköri nyomáson végezzük.

Az elszappanosítás során bázisként a szokásos szervetlen bázisokat alkalmazzuk. Példaként említhetők az alkálifém-hidroxiidok vagy alkáliföldfém-hidroxiidok, így nátrium-hidroxiid, kálium-hidroxiid vagy bárium-hidroxiid; alkálifém-karbonátok, így nátrium- vagy kálium-karbonát, vagy nátrium-hidrogén-karbonát; alkálifém-alkoholátok, így nátrium-metanolát, nátrium-etanolát, kálium-metanolát, kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát, ezen belül előnyösen a nátrium-hidroxiid vagy kálium-hidroxiid.

Az elszappanosítás során oldószerként alkalmazható víz vagy megfelelő szerves oldószer. Példaként említhetők az alkoholok, így metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy butanol; éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán; valamint dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Előnyösen alkalmazhatók az alkoholok, így metanol, etanol, propanol vagy izopropanol; valamint az említett oldószerek elegyei.

Az elszappanosítás adott esetben megvalósítható sav segítségével is. Példaként említhető a trifluor-ecetsav, ecetsav, hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, metán-szulfonsav, kénsav vagy perklórsav, előnyösen trifluor-ecetsav.

Az elszappanosítást általában 0-100 °C közötti, előnyösen 20-80 °C közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

Az elszappanosítás során általában légköri nyomáson dolgozunk, de alkalmazhatunk ennél kisebb vagy nagyobb nyomásokat is, például 0,5-5 bar nyomást.

Az elszappanosítás megvalósítása során általában 1-3 mól, előnyösen 1-1,5 mól bázist alkalmazunk 1 mól észterre vonatkoztatva. A reagenseket különösen előnyösen moláris mennyiségben használjuk.

A terc-butil-észter elszappanosítását általában savval, például sósavval vagy trifluor-ecetsavval végezzük valamely fent említett oldószer és/vagy víz vagy ezek elegye, előnyösen dioxán vagy tetrahidrofurán jelenlétében. Az amidálást és a szulfonamidálást valamely fent említett oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban vagy diklór-metánban végezzük.

Az amidálás és a szulfonamidálás megvalósítható adott esetben a megfelelő savból tionil-kloriddal, foszfor-trikloriddal, foszfor-pentakloriddal, foszfor-tribromiddal vagy oxalil-kloriddal előállított, aktivált savhalogenid alkalmazásával is.

Az amidálást és a szulfonamidálást általában -20 °C és +80 °C közötti, előnyösen -10 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten és légköri nyomáson végezzük.

Ebben az esetben bázisként valamely fent említett bázist, előnyösen trietilamint és/vagy dimetil-amino-piridint, DBU-t vagy DABCO-t használunk.

A bázis mennyisége általában 0,5-10 mól, előnyösen 1-2 mól 1 mól megfelelő savra vagy észterre vonatkoztatva.

A szulfonamidálás során savmegkötőszerként alkalmazható alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok, így nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát; alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, így nátrium- vagy kálium-hidroxid; valamint

szerves bázisok, így piridin, trietilamin, N-metil-piperidin, vagy biciklikus amidok, így 1,5-diazabiciklo[3.4.0]-nonén-5 (DBN) vagy 1,5-diazabiciklo[3.4.0]undecén-5 (DBU), előnyösen kálium-karbonát.

Dehidratizálószerként alkalmazható karbodiimidek, például diizopropil-karbodiimid, diciklohexil-karbodiimid vagy N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidroklorid; valamint karbonil-vegyületek, így karbonil-diimidazol vagy 1,2-oxazólium-vegyületek, így 2-etil-5-fenil-1,2-oxazólium-3-szulfonát, valamint propán-foszforsav-anhidrid, izobutil-kloroformiát, benzotriazolil-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluoro-foszfát, foszfonsav-difenil-észter-amid vagy metán-szulfonsav-klorid, adott esetben bázis, így trietilamin, N-etil-morfolin, N-metil-piperidin, diciklohexil-karbodiimid vagy N-hidroxi-szukcinimid jelenlétében.

A savmegkötőszert és a dehidratizálószerrel általában 0,5-3 mól, előnyösen 1-1,5 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól megfelelő karbonsavra vonatkoztatva.

A (II) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben újak, és az utóbbi esetben az ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek.

A (IV) általános képletű vegyületek legnagyobb részét újak, és előállíthatók például úgy, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

A, D, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése a fenti,  
 Z és Z' jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely  
 Z jelentésében megadott csoport,  
 valamely fent említett oldószerben és bázis jelenlétében,  
 előnyösen dimetoxi-etánban cézium-karbonát jelenlétében  
 szobahőmérsékleten.

A bázist általában 1-5 mól, előnyösen 2-3 mól mennyiség-  
 ben alkalmazzuk 1 mól (VI) általános képletű vegyületre  
 vonatkoztatva.

A (VI) általános képletű vegyületek nagyrészt ismertek.

A (IV) általános képletű vegyületek előállítását -100 °C  
 és +100 °C közötti, előnyösen -20 °C és +30 °C közötti hő-  
 mérsékleten és légköri nyomáson végezzük.

Az X helyén hidrogénatomot tartalmazó (V) általános  
 képletű vegyületek újak, és előállíthatók például úgy, hogy  
 fenil-tetrazolt először védőgázatmoszférában aprotikus ol-  
 dószerben bázis jelenlétében reagáltatunk, majd bórsav-tri-  
 metil-észtert adunk hozzá, és az utolsó lépésben savval  
 hidrolizáljuk.

Ennél az eljárásnál oldószerként aprotikus oldószert  
 alkalmazunk, példaként említhetők az éterek, így tetrahydro-  
 furán vagy dietil-éter; valamint toluol, hexán vagy benzol,  
 előnyösen tetrahydrofurán.

Bázisként alkalmazható például primer-, szekunder- vagy  
 terciér-butil-litium és fenil-litium, előnyösen n-butil-li-  
 tium.

A bázis mennyisége általában 2-5 mól, előnyösen 2-3 mól

1 mól fenil-tetrazolra vonatkoztatva.

Savként általában ásványi savat, például sósavat; vagy 1-4 szénatomos karbonsavat, például ecetsavat vagy foszfor-savat, előnyösen sósavat alkalmazunk.

A sav mennyisége általában 1-10 mól, előnyösen 1-3 mól.

Az eljárást általában  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  és  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten végezzük.

A találmány szerinti eljárást általában légköri nyomáson valósítjuk meg, de alkalmazhatunk ennél nagyobb vagy kisebb nyomásokat is, például 0,5-5 bar közötti nyomást.

Az (Va) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben a szokásos módon előállíthatók.

A felsorolt eljárásváltozatokat csak szemléltetés céljából adtuk meg, az új (I) általános képletű vegyületek előállítása nem korlátozódik ezekre az eljárásokra, hanem ezek minden módosított változata változatlan eredménnyel alkalmazható.

Az új szubsztituált mono- és bifenil-metil-piridon-származékok meglepő módon értékes farmakológiai hatással rendelkeznek.

Az új vegyületek specifikus II angiotenzin antagonistá hatást mutatnak, mivel kompetitív módon gátolják a II angiotenzin receptorokhoz történő kötődését. Elnyomják a II angiotenzin vazokonstriktív és aldosteron kiválasztást stimuláló hatását. Emellett gátolják a sima izomsejtek szaporodását.

Fenti hatásuk alapján felhasználhatók artériás hipertó-



nia és atheroszklerózis kezelésére. Felhasználhatók továbbá koronáriás szívbetegek, szívelégtelenség, az agyi tevékenység zavarai, iszkémiás agyi megbetegedések, perifériás átvérzési zavarok, a vese és mellékvese funkciózavarai, a légutak bronchospazmolitikus és vaszkuláris betegségei, nátrium-visszatartás és ödéma kezelésére.

Az új hatóanyagok felhasználhatók továbbá glaukóma, diabetikus retinabetegség kezelésére és a szem renehártya folyadék mozgásának fokozására.

Alkalmassak továbbá a központi idegrendszer betegségeinek, például depresszió, migrén, skizofrénia vagy félelmi állapotok, valamint az agy teljesítményzavarainak, gutaütés, vesebaj és szívritmuszavarok kezelésére, koronáriás szívbetegek megelőzésére, vagy érplasztikai és érsebészeti beavatkozások után fellépő beszűkülés megelőzésére.

Az agonistákkal indukált összehúzódnás gátlásának vizsgálatához tetszőleges nemű nyulakat a nyakra mért ütéssel megölünk és kivéreztetjük, vagy mintegy 60-80 mg/kg i.v. nembutállal narkotizáljuk, és a mellkas felnyitásával megöljük. A mellkasi aortát eltávolítjuk, a hozzátapadó kötőszövetektől megszabadítjuk, 1,5 mm széles gyűrűs szegmensekre vágjuk, és egyenként mintegy 3,5 g kezdeti terhelés mellett 10 mg szervfürdőben 37 °C hőmérsékleten temperáljuk. Ennek során karbogénnel átöblített Krebs-Henseleit tápoldatot használunk, amelynek összetétele:

119 mmól/l NaCl,  
 2,5 mmól/l CaCl<sub>2</sub> x 2H<sub>2</sub>O,  
 1,2 mmól/l KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,  
 10 mmól/l glükóz,  
 4,8 mmól/l KCl  
 1,4 mmól/l MgSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O és  
 25 mmól/l NaHCO<sub>3</sub>.

Az összehúzóásokat izometrikusan egy híderősítővel összekapcsolt Statham UC2 cellán mérjük, és egy A/D-Wandler eszközzel (System 570, Keithley München) digitalizáljuk, és kiértékeljük. Az agonista dózis/hatás görbét óránként mért értékek segítségével vesszük fel. Ennek során három, illetve négy koncentrációt adagolunk a szervfürdőbe 4 perces időközökben. A görbe felvétele után a szervet mintegy 16 x 5 másodperc/percen keresztül a fenti tápoldattal átmoszuk, majd 28 percen keresztül pihentetjük, illetve inkubáljuk. Ennek során az összehúzóadás általában visszatér a kezdeti értékre.

A vizsgált hatóanyag értékeléséhez vonatkozási alapként általában a harmadik dózis/hatás görbe magasságát vesszük, és a vizsgált hatóanyagot a szervfürdőhöz az inkubációs periódus elején növekvő dózisban adagoljuk. Minden aorta gyűrűt ennek során ugyanazzal az agonistával stimulálunk.

Az alkalmazott agonistákat és ezek standard koncentrációját 100 µl térfogatra számolva az alábbi táblázatban adjuk meg:

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	mmól/l
noradrenalin	$3 \times 10^{-9}$ ; $3 \times 10^{-8}$ ; $3 \times 10^{-7}$ ; $3 \times 10^{-6}$	g/ml
szerotonin	$10^{-8}$ ; $10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$	g/ml
B-HT 920	$10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$	g/ml
metoxiamin	$10^{-7}$ ; $10^{-6}$ ; $10^{-5}$	g/ml
II angiotenzin	$3 \times 10^{-9}$ ; $10^{-8}$ ; $3 \times 10^{-8}$ ; $10^{-7}$	g/ml

Az IC<sub>50</sub> érték (az 50 %-os gátláshoz szükséges koncentráció) a harmadikkal azonos maximális agonista koncentrációnál mért hatás alapján számolható.

Az új vegyületek a dózistól függő mértékben gátolják a II angiotenzin által izolált nyúl aortán kiváltott összehúzódást. A kálium-depolarizálással vagy más agonistával kiváltott összehúzódás nem vagy csak nagy koncentrációk esetén gyengén gátolható.

A II angiotenzinnel infundált patkányok vérnyomásának vizsgálatához 300-350 g hím Wistar patkányokat (Moellegaard, Koppenhága, Dánia) 100 mg/kg i.p. tiopentállal elaltatunk. Légcsümetzés után a comb artériába katétert vezetünk a vérnyomás méréséhez, és a combvénába egy másik katétert ültetünk a II angiotenzin infúzió bevezetésére, és egy külön katétert a vizsgált hatóanyag adagolására. A ganglionok blokkolása érdekében 5 mg/kg i.v. pentoliniumot adagolunk, majd 0,3 µg/kg/perc sebességgel megindítjuk a II angiotenzin infúziót. A vérnyomás stabilizálódása után a vizsgált hatóanyagot intravénásan vagy 0,5 tömeg%-os tilóz szuszpenzió, illetve oldat formájában orálisan adagoljuk.

Az antihipertenziós hatékonyságot éber hipertenziós patkányokon mérjük. A patkányokon sebészetileg unilaterális veseartéria elzáródást alakítunk ki, és ehhez a jobb veseartériát egy ezüst csipesszel 0,18 mm belső átmérőre beszűkítjük. Ennél a hipertónia formánál a plazma renin aktivitás a beavatkozást követő első hat hétben felfokozódik. Az állatok artériás vérnyomását meghatározott időközökben az anyag adagolása után a farokra helyezett mérőeszközön vérvétel nélkül mérjük. A vizsgált hatóanyagot tilóz szuszpenzióban nyelőszondán keresztül különböző dózisokban adagoljuk. Az új hatóanyagok klinikailag alkalmazható dózisban csökkentik a magas vérnyomású patkányok artériás vérnyomását.

Emellett az új vegyületek a koncentrációtól függő módon gátolják a radioaktív II angiotenzin specifikus kötődését.

Ennek méréséhez frissen eltávolított és gondosan megtisztított marha mellékvesekérget 0,32 mól/l szacharóz oldatban Ultra-Turrax berendezéssel (Janke és Kungel, Staufen) durva membrán homogenizátummá aprítunk, és a membrán frakciókat két centrifugálási lépéssel parciálisan tisztítjuk. 50-80  $\mu$ g parciálisan tisztított membrán frakciót 3-5 nmól/l  $^3\text{H}$ -II angiotenzinnel, 0,25 ml tesztpufferrel (50 mmól/l trisz, pH = 7,2, és 5 mmól/l  $\text{MgCl}_2$ ), valamint a vizsgált hatóanyaggal inkubáljuk szobahőmérsékleten 60 percen keresztül. A meg nem kötött radioaktivitást nedves zsugorított üvegszűrőn (Whatman GF/C) elválasztjuk, és a kötött radio-

aktivitást jéghideg pufferoldattal (50 mmól/l Trisz HCl, pH = 7,4 és 5 tömeg% PEG 6000) történő mosás után szcintillációs elegyben spektrofotometriásan mérjük. A nyers adatokat komputer programmal analizálva  $K_i$  és  $IC_{50}$  értéket határozzunk meg ( $K_i$ : az alkalmazott radioaktivitás vonatkozásában korrigált  $IC_{50}$  érték,  $IC_{50}$ : az 50 %-os gátláshoz szükséges koncentráció).

A sima izomsejtek szaporodására gyakorolt hatás vizsgálatához a közeg-explantátum technikával (R. Ross: J. Cell. Biol. 50, 172 (1971)) eltávolítjuk patkányok aortáját. A sejteket megfelelő edényben, általában 96 mérőhelyes lemezen szétterítjük, és 2-3 napon keresztül 199 közegben (7,5 tömeg% FCS, 7,5 tömeg% NCS, 2 mmól/l L-glutamin és 15 mmól/l HEPES (pH = 7,4)) 5 %  $CO_2$  tartalom mellett 37 °C hőmérsékleten tenyésztjük. Ezután a sejteket a szérum elvonásával 2-3 napon keresztül szinkronizáljuk, majd szérummal vagy más faktorokkal növekedésre serkentjük. Egyidejűleg hozzáadjuk a vizsgált hatóanyagot. 16-20 óra elteltével 1  $\mu Ci$   $^3H$ -timidint adunk hozzá, és további 4 óra elteltével mérjük, hogy ez az anyag milyen mértékben épül be a sejtek TCA-val kicsapható DNS-ébe. Az  $IC_{50}$  érték meghatározásához mérjük azt a hatóanyagkoncentrációt, amely a sorozatos hígítások után 50 %-ban gátolja a 10 tömeg% FCS-sel kiváltott timidin beépülést.

Az új hatóanyagok a szokásos módon gyógyszerkészítmény-

nyé alakíthatók. Ezekre példaként említhetők a tablettá, draszté, pirula, granulátum, aeroszol, szirup, emulzió, szuszpenzió és oldat. Ezek előállításához inert, nem-toxikus, gyógyszerészetben alkalmazható hordozóanyagot vagy oldószeret használunk. A hatóanyag mennyisége általában 0,5-90 tömeg% a készítmény össz tömegére vonatkoztatva.

A készítmény előállítása során például úgy járunk el, hogy a hatóanyagot az oldószerben és/vagy hordozóanyagban felvesszük, és kívánt esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal, így emulgeálószerrel és/vagy diszpergálószerrel keverjük. Oldószerként víz alkalmazása esetén segédoldószerként szerves oldószerek is használhatók.

Az adagolás megvalósítható bármely szokásos módon, például orálisan vagy parenterálisan, előnyösen perlinguálisan vagy intravénásan.

Parenterális adagolás esetén a hatóanyag oldatának előállításához megfelelő folyékony hordozóanyagot használunk.

A napi dózis intravénás adagolás esetén mintegy 0,001-1 mg/kg, előnyösen 0,01-0,5 mg/kg, orális adagolás esetén mintegy 0,01-20 mg/kg, előnyösen mintegy 0,1-10 mg/kg. A dózis konkrét értékét azonban különböző faktorok határozzák meg, például a kezelt beteg testtömege és a kezelés módja, a beteg egyedi viselkedése, az alkalmazott készítmény fajtája és az adagolás időpontja. Így bizonyos esetekben elegendő lehet a megadottnál kevesebb hatóanyag adagolása, míg más esetekben a felső határt túllépő dózissra van szükség. A napi

dózis több részletben is adagolható.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

I. példa

**2-Metil-5-[(trifluor-metil)-szulfonil-oxil]-piridin**

250 ml diklór-metánban 4,63 g (42,4 mmól) 3-hidroxi-6-metil-piridint, 15,08 g (42,2 mmól) N,N-bisz(trifluor-metán-szulfonil)-anilint és 6,15 ml (44,53 mmól) trietilamint kevertetünk egy éjszakán keresztül. A reakcióelegyet ezután kétszer 1n nátrium-hidroxid oldattal, kétszer vizes kálium-karbonát oldattal, és kétszer vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és forgó vákuumbepárlóban bepároljuk. Így 10,47 g olajat kapunk.

Kitermelés: 100 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,6$  (3H, s), 7,2 (1H, m), 7,5 (1H, dd), 8,47 (1H, d) ppm.

II. példa

**2-Metil-5-[(2-trifenil-metil-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin**

6,8 g (28,2 mmól) I. példa szerinti vegyület, 20 g (46,3 mmól) 3-(2'-trifenil-metil-2'H-tetrazol-5'-il)-fenil-bórsav, 3 g (28,3 mmól) nátrium-karbonát, 1,31 g (1,13 mmól) tetra-kisz(trifenil-foszfin)-palládium, 17,5 ml víz, 17,5 ml

metanol és 140 ml toluol szuszpenzióját argon atmoszférában 4 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután vízzel higítjuk, és etil-acetáttal háromszor mossuk. A szerves fázist vízzel és nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, 150 g Kiesel-gélre visszük, és 200 g Kiesel-gélen 1,6 liter etil-acetát/petrol-éter 1:10-1:1 eleggyel eluáljuk. Így 9,15 g habot kapunk.

Kitermelés: 67 %  $R_f = 0,23$  (etil-acetát/petroléter 1:2,  
Kiesel-gél Si60)

### III. példa

**2-Bróm-metil-5-[2-(2-trifenil-metil-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin**

4,78 g (10 mmól) II. példa szerinti vegyület, 2 g (11,2 mmól) N-bróm-szukcinimid és spatulahegynyi 2,2'-azo-bisz(2-metil-propionsav-nitril) 170 ml széntetrakloridban felvett szuszpenzióját egy éjszakán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az oldhatatlan részeket kiszűrjük, az oldatot bepároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen petroléter/etil-acetát 5:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 21,5 %.

$R_f$  (etil-acetát/petroléter 1:5, Kiesel-gél) = 0,34

### IV. példa

**2-Bróm-metil-3-bróm-5-[2-(1-trifenil-metil-tetrazol-**



**-5-il)-fenil]-piridin**

A III. példa szerinti kromatografálást folytatva további terméként 0,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 14 %.

$R_f$  (etil-acetát/petroléter 1:5, Kiesel-gél) = 0,56

V. példa

**6-Butil-4-metoxi-karbonil-2-oxo-1-[6-bróm-piridin-3-il-metil]-1,2-dihidropiridin**

Az 1. példával analóg módon 30 g (0,143 mól) 6-butil-4-metoxi-karbonil-2-oxo-1,2-dihidro-piridint, 45,5 g (0,17 mól) 2-bróm-5-bróm-metil-piridin és 55,9 g (0,17 mól) cézi-um-karbonát 0,6 liter dimetoxi-etánban felvett elegyéből 17,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 33,3 %.

$R_f$  (etil-acetát/petroléter 1:2) = 0,14.

VI. példa

**6-Butil-4-karboxi-2-oxo-1-[6-bróm-piridin-3-il-metil]-1,2-dihidropiridin**

A 13. példában leírt módon V. példa szerinti vegyületből 100 %-os kitermeléssel cím szerinti vegyületet kapunk.

$R_f$  (acetonitril/víz 5:1, Kiesel-gél) = 0,47

VII. példa

**4-Benzil-oxi-karbonil-6-butyl-2-oxo-1-[6-bróm-piridin-3-il-metil]-1,2-dihidropiridin**

3,3 g (9 mmól) VI. példa szerinti vegyület, 0,1 g dimetil-amino-piridin, 4,7 ml (45 mmól) benzil-alkohol és 2,05 g (9,9 mmól) diciklohexil-karbodiimid 50 ml diklór-metánban felvett szuszpenzióját egy éjszakán keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. A kivált csapadékot szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 200 g Kiesel-gélen etil-acetát/petroléter 1:5-1:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 3,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 82,3 %

$R_f$  (etil-acetát/petroléter 1:2; Kiesel-gél) = 0,25

VIII. példa

**2-(Tetrazol-5-il)-fenil-bórsav**

2,9 g (20 mmól) 5-fenil-tetrazol 50 ml THF-ben felvett oldatát -5 °C hőmérsékleten argon atmoszférában 17,6 ml (44 mmól) 2,5 mól/l koncentrációjú, n-hexánban felvett n-butyl-litium oldattal elegyítjük. 30 percen keresztül -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten kevertetjük, majd ezen a hőmérsékleten 10 ml (88 mmól) bórsav-trimetil-észtert adunk hozzá. Ezután a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az oldatot szobahőmérsékleten 10 ml félig koncentrált sósavval hígítjuk. Egy óra elteltével 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, a

szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen toluol/jégecet/metanol 38:0,1:2 eleggyel eluálva tisztítjuk. Így 2,65 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 70 %

$R_f = 0,26$  (toluol/metanol/jégecet = 32:8:1)

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 156,7; 137,9; 133,5; 129,8; 128,9;$   
 $127,7; 126,9$  ppm.

### 1. példa

**6-Butil-4-metoxi-karbonil-2-oxo-1-{5-[2-(trifenil-metil-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-il-metil}-1,2-dihidropiridin**

1,1 g (1,97 mmól) III. példa szerinti vegyület, 374 mg (1,79 mmól) 6-butil-4-metoxi-karbonil-2-oxo-1,2-dihidropiridin és 642 mg (1,97 mmól) cézium-karbonát 15 ml dime-toxi-etánban felvett szuszpenzióját egy éjszakán keresztül kevertetjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal háromszor mossuk. A szerves fázist vízzel és nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és 70 g Kiesel-gélen etil-acetát/petroléter 1:2 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 45 mg olajos terméket kapunk.

Kitermelés: 3,3 %.

$R_f$  (Kiesel-gél, etil-acetát/petroléter 1:1) = 0,40

2. példa

**6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-trifenil-metil-(tétrazol-5-il)-  
-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidro-piridin-4-kar-  
-bonsav-metil-észter**

Az 1. példával analóg módon 1,98 g (5,55 mmól) V. példa szerinti vegyületből és 2,59 g (6 mmól) 3-(2'-trifenil-metil-2'H-tétrazol-5'-il)-fenil-bórsavból 2,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 56 %.

R<sub>f</sub> (Kiesel-gél, etil-acetát) = 0,64

3. példa

**6-Butil-2-oxo-1-{5-[2-(1H-tétrazol-5-il)-fenil]-pi-  
ridin-2-il-metil}-1,2-dihidro-piridin-4-karbonsav-  
-metil-észter**

2 ml metanolban 40 mg (0,06 mmól) 1. példa szerinti vegyületet egy csepp koncentrált sósavval elegyítünk, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután 30 g Kiesel-gélen diklór-metán/metanol 10:1-5:1-0:1 eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 18,6 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 72,4 %.

MS (FAB): 444 (M<sup>+</sup>), 445 (M<sup>+</sup>+1)

4. példa

6-Butil-2-oxo-1-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-il-metil}-1,2-dihidro-piridin-4-karbonsav-dikáliumsó

2 ml tetrahydrofuranban és 0,6 ml 0,1n vizes kálium-hidroxid oldatban 13,5 mg (0,03 mmól) 3. példa szerinti vegyületet 2 órán keresztül 20 °C hőmérsékleten kevertetünk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot liofilizáljuk, és vákuumban foszfor-pentoxid felett szárítjuk. Így 19,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 100 %.

MS (FAB): 429 (M<sup>+</sup>), 507 (M<sup>+</sup>+1+2K).

Analóg módon állíthatók elő az 1. táblázatban megadott vegyületek.

1. táblázat

## (Ia) általános képletű vegyületek

Pld.	A	D	R <sup>22</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>5</sup>	MS(FAB)	Kiindulási vegy.
5.	N	CH	CH <sub>3</sub>	H	Br	523/525 (M <sup>+</sup> +1)	IV. példa
6.	N	CH	K	K	Br		5. példa
7.	CH	N	CH <sub>3</sub>	H	H	445 (M <sup>+</sup> +1) 467 (M <sup>+</sup> +Na)	2. példa
8.	CH	N	K	K	H	429 (M <sup>+</sup> +1) 507 (M <sup>+</sup> +1+2K)	7. példa

9. példa

6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidro-piridin-4-karbonsav-hidroklorid

28,5 mg (0,056 mmól) 8. példa szerinti vegyület 5 ml vízben felvett oldatát 1,69 ml 0,1n sósavval elegyítjük, és liofilizáljuk. Így 21,8 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 82,9 %.

MS(FAB): 431

10. példa

6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav-metil-észter-hidroklorid

150 mg (0,34 mmól) 7. példa szerinti vegyület oldatába hidrogén-klorid gázt vezetünk, majd az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot kálium-hidroxidon szárítjuk. Így 144 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 88,7 %.

MS(FAB): 445

11. példa

6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav-metil-észter-káliumsó

79,3 mg (0,16 mmól) 7. példa szerinti vegyület 6 ml metanol és 3 ml tetrahidrofurán elegyében felvett oldatához 16 mg (0,16 mmól) kálium-hidrogén-karbonát 2 ml vízben felvett oldatát adagoljuk. Az oldószert vákuumban 20 °C hőmérsékleten ledesztilláljuk, és a maradékot liofilizáljuk. Így 84,4 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 51,8 %.

MS(FAB): 483

#### 12. példa

**6-Butil-2-oxo-1-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav-metil-észter-káliumsó**

A 11. példával analóg módon a 3. példa szerinti vegyületből cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 79 %.

MS(FAB): 445(M+1), 467(M+Na), 483 (M+K).

#### 13. példa

**6-Butil-2-oxo-1-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav**

5,9 mg (0,1 mmól) 4. példa szerinti vegyület 10 ml vízben felvett oldatát 1n sósav oldattal pH = 2 értékre állítjuk, és etil-acetáttal háromszor mossuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid oldattal

mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így 38,3 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 76 %.

MS (FAB): 431 (M+1).

14. példa

**6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-trifenil-metil-(tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav-benzil-észter**

Az 1. példában leírt módon 3,34 g (7,3 mmól) VII. példa szerinti vegyületből és 4,1 g (8 mmól) 3-(2'-trifenil-metil-2'-H-tetrazol-5'-il)-fenil-bórsavból 1,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 31 %.

R<sub>f</sub> (etil-acetát/petroléter 1:1, Kiesel-gél) = 0,30.

15. példa

**6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav-benzil-észter**

A 3. példában leírt módon 1,6 g (2 mmól) 14. példa szerinti vegyületből 1,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 94 %.

MS (FAB): 521 (M+H).



16. példa

6-Butil-2-oxo-1-{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-3-il-metil}-1,2-dihidropiridin-4-karbonsav-benzil-észter-káliumsó

A 11. példában leírt módon 948 mg (1,8 mmól) 15. példa szerinti vegyületből 1,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 98,3 %.

MS(FAB): 521 (M+K), 559 (M+K).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű szubsztituált mono- és bi-piridil-metil-piridon-származékok és ezek sói, a képletben A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és lehet -CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megszorítással, hogy az említett szubsztituensek közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom, de minden gyűrűben legfeljebb egy nitrogénatom található,
- R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoporttal vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkiltiocsoporttal szubsztituálva lehet, valamint 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, hidroxilcsoport, nitrocssoport, cianocsoport, formilcsoport vagy halogénatom, valamint legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, alkoxicssoport vagy alkiltiocsoport, amelyek adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens lehet hidroxilcsoport, cianocsoport, halogénatom, karboxilcsoport, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó

szénláncú alkoxicsoport, acilcsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport, valamint 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, benzilcsoport, fenilcsoport, fenoxicsoport, benzoilcsoport vagy 5-7-tagú, telített vagy telítetlen heterociklikus csoport, amely legfeljebb három heteroatomként kénatomot, nitrogénatomot és/vagy oxigénatomot tartalmaz, ahol a ciklikus csoportok adott esetben legfeljebb kettő azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens lehet trifluor-metil-csoport, trifluor-metoxi-csoport, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, hidroximetil-csoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkoxicsoport, valamint

legfeljebb 8 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport, valamint

tetrazolilcsoport, amely adott esetben trifenil-metil-csoporttal vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely önmagában cianocsoporttal, halogénatommal, karboxilcsoporttal, fenoxi-karbonil-csoporttal, hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet, valamint

$-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  vagy  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$  általános

képletű csoport, ahol

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy

R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> a kapcsolódó nitrogénatommal együtt 5-6-tagú telített heterociklikus csoportot képez, amely legfeljebb két további heteroatomként kénatomot, nitrogénatomot és/vagy oxigénatomot tartalmazhat,

R<sup>13</sup> jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy benzoilcsoport,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>8</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, halogénatom, cianocsoport, nitrocsoport, hidroxilcsoport, trifluor-metil-csoport, amidocsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, alkoxicssoport vagy alkoxi-karbonil-csoport,

R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CO-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport,

R<sup>15</sup> jelentése hidroxilcsoport, trifluor-metil-csoport, legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport vagy alkilcsoport, valamint fenilcsoport vagy benzilcsoport, amelyek adott e-

setben legfeljebb kettő, azonos vagy különböző halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, R<sup>16</sup> és R<sup>17</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentésében megadott csoport, vagy

R<sup>16</sup> jelentése hidrogénatom, és

R<sup>17</sup> jelentése -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>15</sup> jelentése a fenti,

R<sup>18</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

R<sup>19</sup> és R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentésében megadott csoport, vagy

R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, és

R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom, vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint trifenil-metil-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-származékok és

ezek sói, a képletben

A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és lehet

-CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megszorítással, hogy a fenti csoportok közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom, de minden gyűrűben legfeljebb egy nitrogénatom található,

R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben ciklopropilcsoporttal, ciklopentilcsoporttal, ciklohexilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxilcsoporttal vagy alkiltiocsoporttal szubsztituálva lehet, valamint ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport vagy ciklohexilcsoport,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, hidroxilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, formilcsoport fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, valamint

legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, alkoxilcsoport vagy alkiltiocsoport, amelyek adott esetben hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal, karboxilcsoporttal, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxilcsoporttal, acilcsoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, valamint benzilcsoporttal, fenilcsoporttal, fenoxilcsoporttal, benzoilcsoporttal vagy tienilcsoporttal szubsztituálva

lehetnek, ahol a gyűrűs csoportok adott esetben tri-fluor-metoxi-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hidroxil-metil-csoporttal fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal vagy alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek, valamint

legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport, valamint

tetrazolilcsoport, amely adott esetben trifenil-metil-csoporttal vagy legfeljebb 5 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, amely adott esetben önmagában cianocsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal, karboxilcsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxycsoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehet, valamint

$-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  vagy  $-\text{CH}_2-\text{OR}^{13}$  általános képletű csoport, ahol

$\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  és  $\text{R}^{12}$  jelentése azonos vagy különböző,

és lehet hidrogénatom, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy

$\text{R}^9$  és  $\text{R}^{10}$  a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfo-

- lingyürüt képez,
- R<sup>13</sup> jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoport vagy benzoilcsoport,
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>8</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, flour-, klór- vagy brómatom, trifluor-metil-csoport, hidroxilcsoport vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkoxicssoport,
- R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -CO-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup> vagy -SO<sub>2</sub>NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicssoport,
- R<sup>15</sup> jelentése legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, benzilcsoport, trifluor-metil-csoport p-tolil-csoport,
- R<sup>16</sup> és R<sup>17</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet valamely R<sup>11</sup> és R<sup>12</sup> jelentésében megadott csoport, vagy
- R<sup>16</sup> jelentése hidrogénatom, és
- R<sup>17</sup> jelentése -SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>15</sup> jelentése a fenti,
- R<sup>18</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,
- R<sup>19</sup> és R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>9</sup> és R<sup>10</sup> jelentésében megadott csoport, vagy
- R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és



R<sup>20</sup> jelentése valamely R<sup>15</sup> jelentésében megadott csoport,

vagy (a) általános képletű csoport, ahol

R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom, vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú acilcsoporttal szubsztituálva lehet, valamint trifenil-metil-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-származékok és ezek sói, a képletben

A, D, G, L, M és T jelentése azonos vagy különböző, és lehet -CH- képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megszorítással, hogy a fenti csoportok közül legalább az egyik jelentése nitrogénatom, de egy gyűrűben legfeljebb egy nitrogénatom állhat,

R<sup>1</sup> jelentése legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport vagy ciklohexilcsoport,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, formilcsoport fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy alkoxicssoport, valamint legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport,

benzil-oxi-karbonil-csoport vagy karboxilcsoport,  
 $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^8$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet  
hidrogénatom, hidroxilcsoport, fluor-, klór- vagy bróm-  
atom vagy metilcsoport,  
 $R^7$  jelentése  $-CO-R^{14}$  általános képletű csoport, ahol  
 $R^{14}$  jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 4 szén-  
atomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics-  
oport,  
vagy (a) általános képletű csoport, ahol  
 $R^{21}$  jelentése hidrogénatom, vagy legfeljebb 4 szénatomos  
egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely  
adott esetben legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy  
elágazó szénláncú acilcsoporttal szubsztituálva  
lehet, valamint trifenil-metil-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű szub-  
sztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-származékok és  
ezek sói, a képletben

A vagy D jelentése nitrogénatom, a többi szubsztituens je-  
lentése  $-CH-$  képletű csoport,  
 $R^1$  jelentése legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy el-  
ágazó szénláncú alkilcsoport,  
 $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet  
hidrogénatom, karboxilcsoport, legfeljebb 4 szénatomos,  
egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxi-karbonil-csoport  
vagy benzil-oxi-karbonil-csoport,  
 $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^8$  jelentése azonos vagy különböző, és lehet

hidrogénatom, klór- vagy brómatom vagy metilcsoport,  
R<sup>7</sup> jelentése -CO-R<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol  
R<sup>14</sup> jelentése hidroxilcsoport, vagy legfeljebb 4 szén-  
atomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics-  
port,  
vagy (a) általános képletű csoport, ahol  
R<sup>21</sup> jelentése hidrogénatom vagy trifenil-metil-cso-  
port.

5. Az 1-4. igénypont szerinti szubsztituált mono- és bi-  
piridil-metil-piridon-származékok alkalmazása gyógyszerké-  
szítményként.

6. Eljárás az 1-4. igénypont szerinti szubsztituált  
mono- és bipiridil-metil-piridon-származékok előállítására,  
azzal jellemezve, hogy

(A) egy (II) általános képletű piridon-származékot, a  
képletben

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fenti,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a  
képletben

A, D, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése a fenti,

V jelentése halogénatom, előnyösen brómatom,

W jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

G, L, M, T és R<sup>8</sup> jelentése a fenti,

R<sup>7'</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport

vagy (c) általános képletű csoport, ahol

X jelentése trifenil-metil-csoport vagy hidrogénatom,

inert oldószerben bázis jelenlétében és adott esetben katalizátor jelenlétében, vagy

(B) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , A és D jelentése a fenti, és

Z jelentése lehasadó csoport, például brómatom, jódatom, metán-, toluol-, fluor- vagy trifluor-metán-szulfonil-oxi-csoport, előnyösen brómatom,

egy (V) vagy (Va) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

G, L, M, T,  $R^8$  és X jelentése a fenti, és

$R^{7''}$  jelentése tetrazolilcsoport kivételével valamely  $R^7$  jelentésében megadott csoport,

inert oldószerben bázis jelenlétében és fémkatalizátor jelenlétében,

és X = trifenil-metil-csoport esetben savval szerves oldószerben és/vagy vízben a szokásos módon hasítjuk,

és adott esetben az  $R^7$  és/vagy  $R^{7'}$  jelentésében található karbonilcsoportot az észter elszappanosításával, például amidálással vagy szulfoamidálással a szokásos módon származékká alakítjuk,

só esetében a szabad tetrazolt ( $R^{21}/X = H$ ) savval vagy bázissal reagáltatjuk,

szabad sav esetében ( $R^7 =$  karboxilcsoport) és szabad tetrazol esetében ( $R^{21} =$  hidrogénatom) a sót savval reagáltatjuk,

és adott esetben a többi szubsztituenst a szokásos módon változtatjuk.

7. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy legalább egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti szubsztituált mono- vagy bipiridil-metil-piridon-származékot tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyag és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyag mellett.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény artériás hipertónia és ateroszklerózis kezelésére.

9. Az 1-4. igénypontok szerinti szubsztituált mono- és bipiridil-metil-piridon-származékok alkalmazása gyógyszerkészítmény előállításához.

10. A 9. igénypont szerinti alkalmazás artériás hipertónia és ateroszklerózis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállításához.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
10. 2010. 03. 10.

  
Schläfer László

1447/84

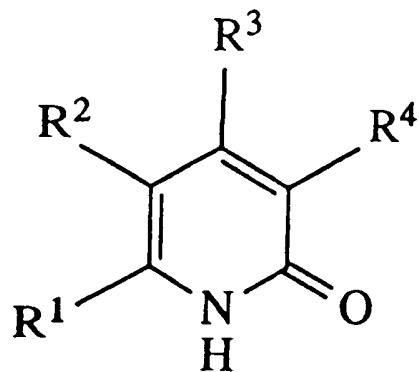
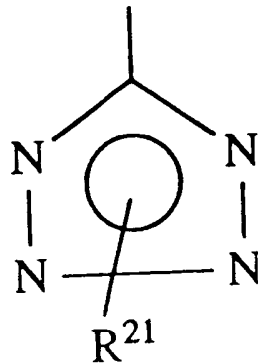
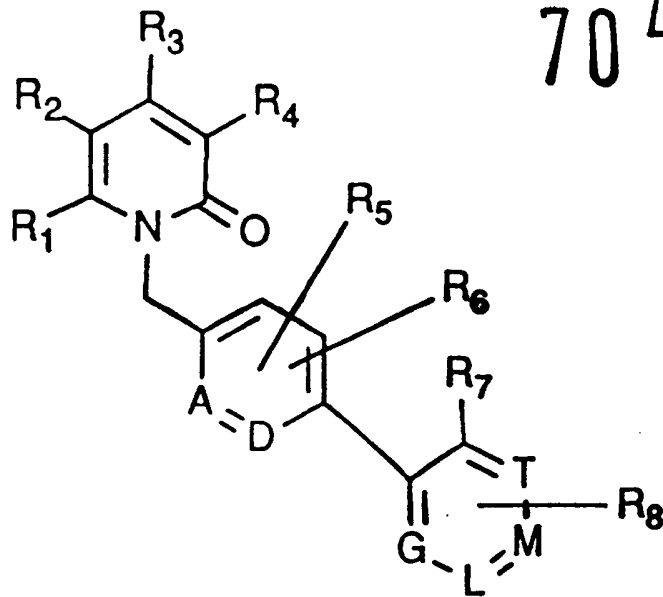
3014

A

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

6/1

70485



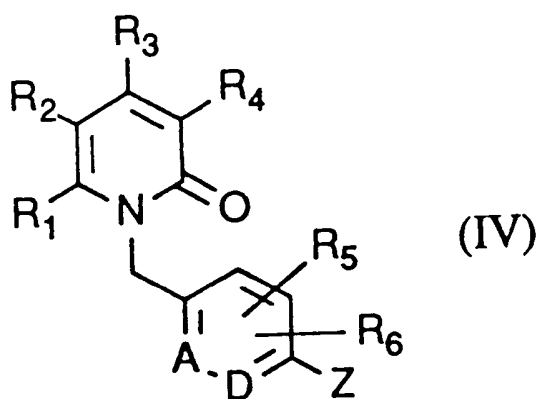
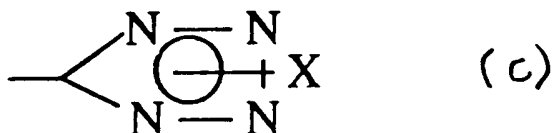
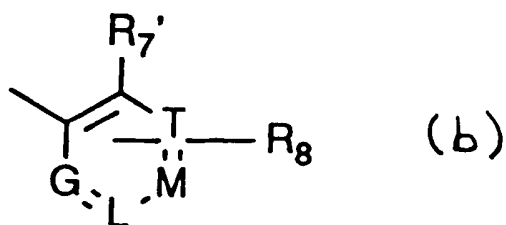
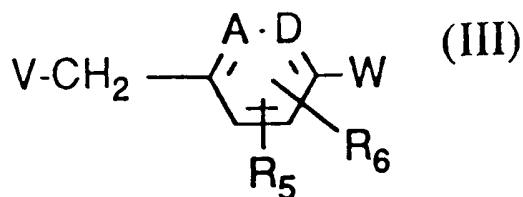
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

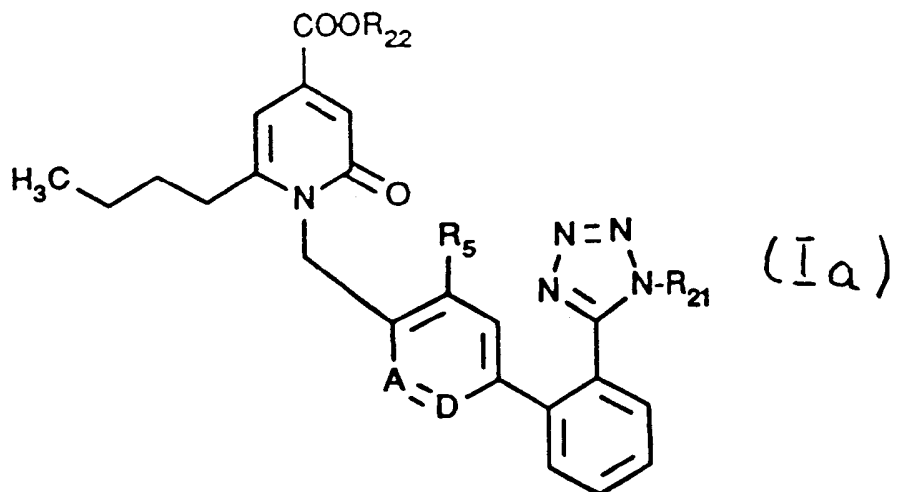
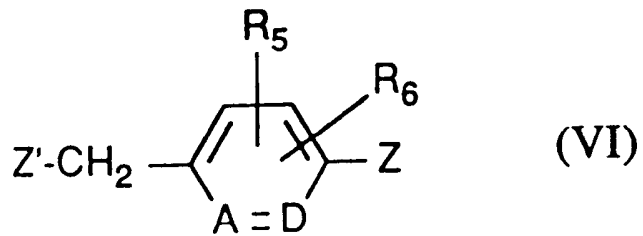
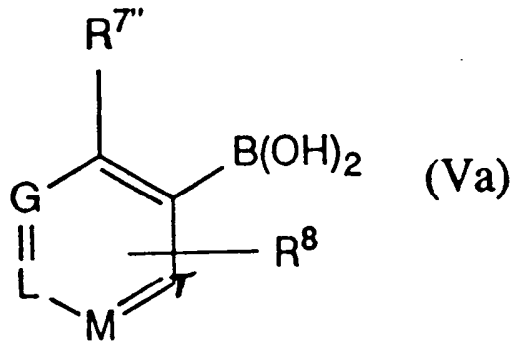
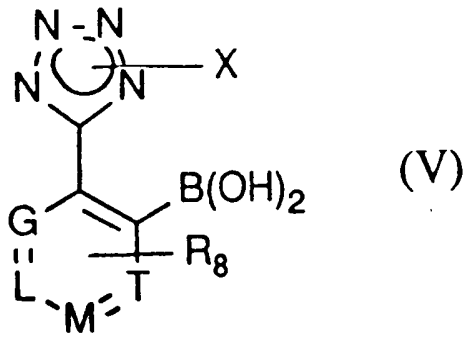
14/7/94

30148

6/2

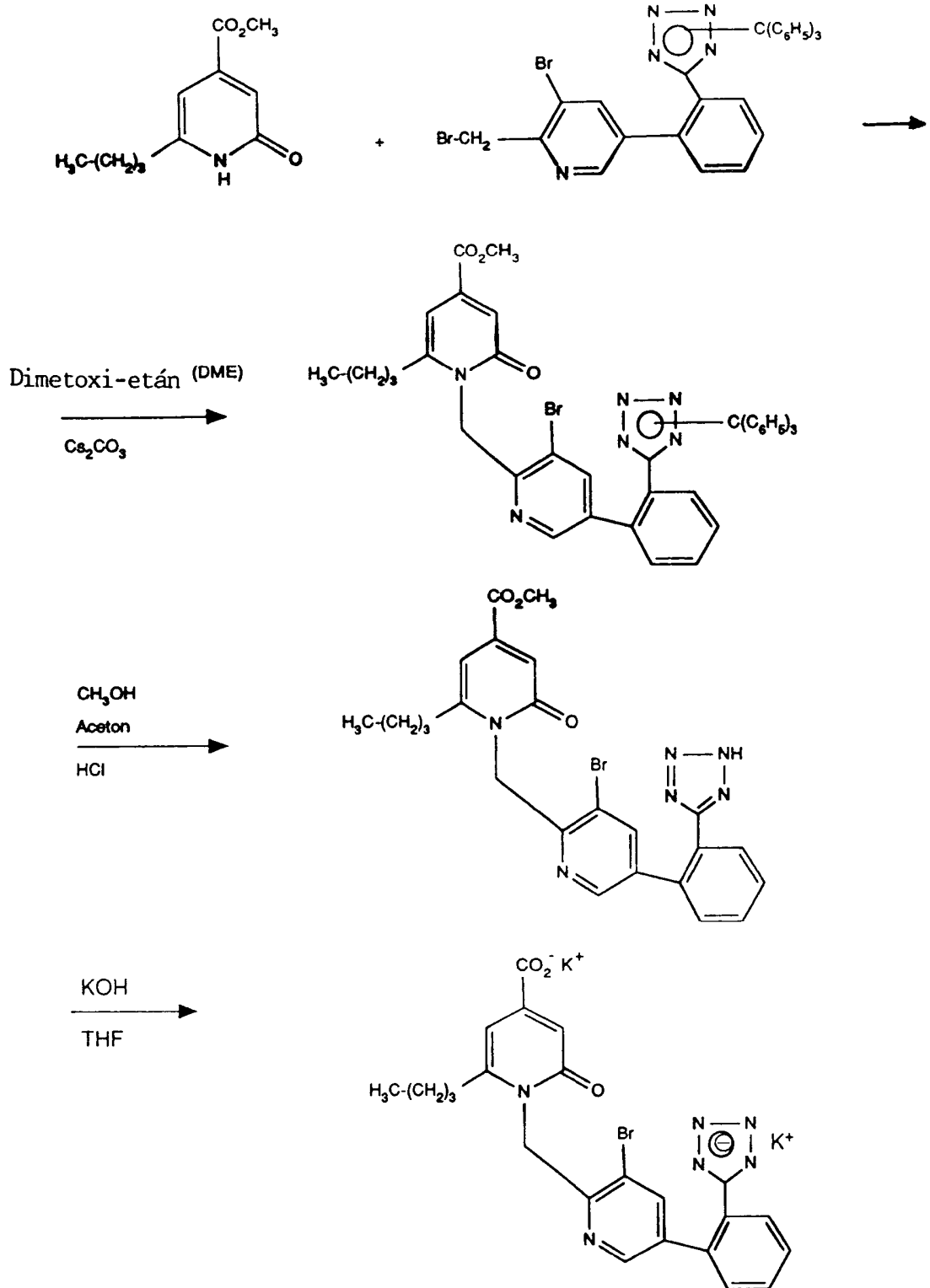
A



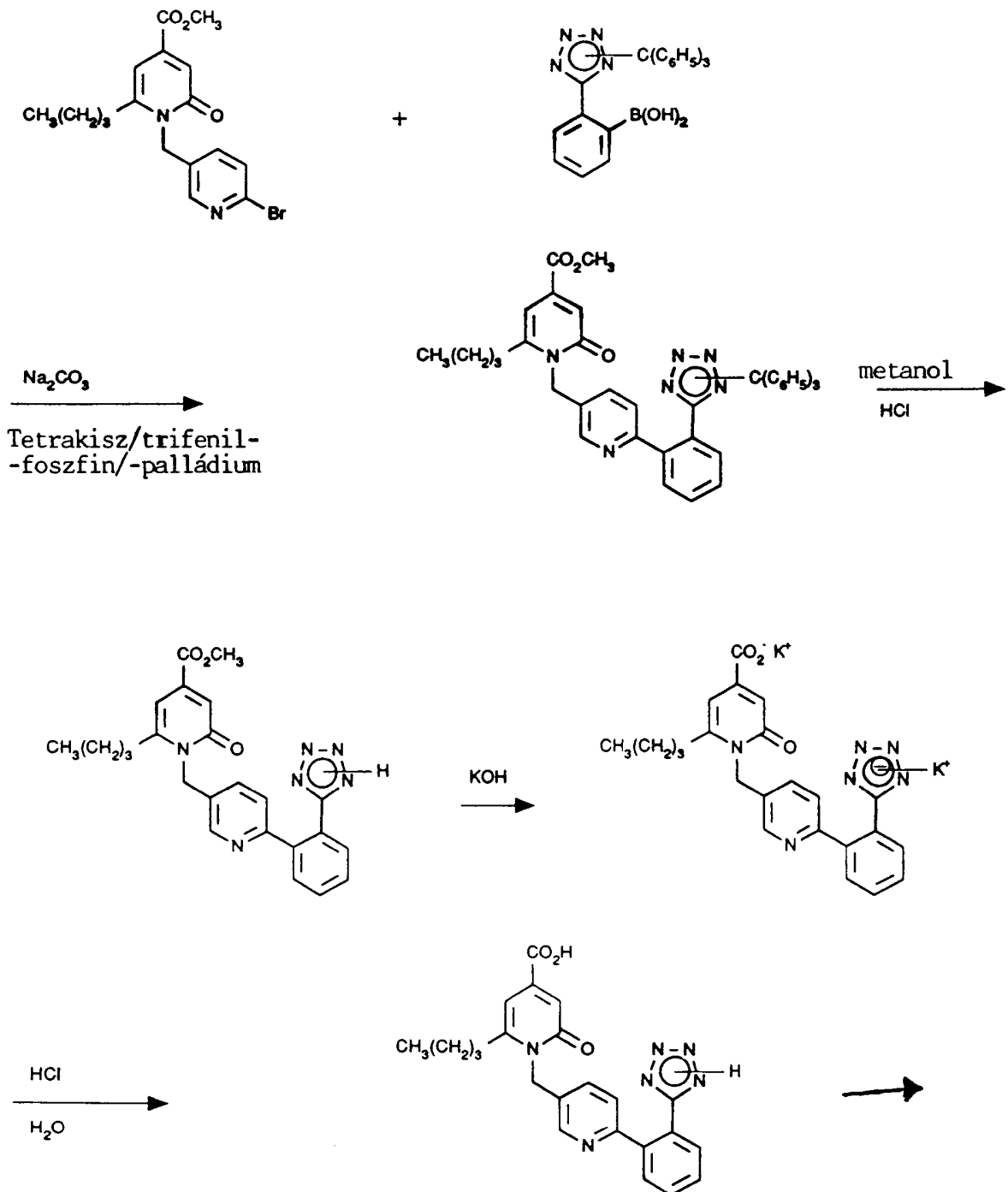




A reakcióvázlat



## B reakcióvázlat



B reakcióvázlat /folyt./

