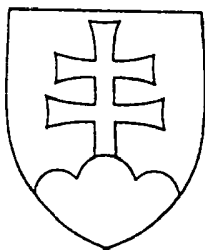


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) 466-93

(13) A3

(22) 12.05.93

(32) 12.05.92

(31) P 42 15 587.8

(33) DE

(40) 09.02.93

5(51) C 07 D 401/12, 217/24,
213/89, 213/84,
295/26, 211/60,
491/052,
A 61 K 31/445, 31/44,
31/47

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Levenkusen, DE;

(72) DRESSEL Jürgen, Wuppertal, DE; FEY Peter Dr., Wuppertal, DE; HANKO Rudolf Dr., Düsseldorf, DE; HUBSCH Walter Dr., Wuppertal, DE; KRAMER Thomas Dr., Wuppertal, DE; MÜLLER Ulrich Dr., Wuppertal, DE; MÜLLER - GLIEMANN Mattias Dr., Solingen-Ohligs, DE; BEUCK Martin Dr., Erkrath, DE; KAZDA Stanislav Dr. prof., Wuppertal, DE; KNORR Andreas Dr., Erkrath, DE; STACH Johannes-Peter Dr., Wuppertal, DE; WOHLFEIL Stefan Dr., Hilden, DE;

(54) Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny

(57) Riešenie sa týka sulfobenzylsubstituovaných benzo-
pyridónov a pyridopyridónov všeobecného vzorca I,
pričom významy substituentov sú uvedené v popise.
Uvedené zlúčeniny sa vyrobia reakciou benzopyridó-
nov a pyridopyridónov so sulfonylbenzyllovými zlú-
čeninami. Nové zlúčeniny sa môžu použiť ako účinné
látky v liečivách, hlavne na ošetrovanie arteriálnej
hypertónie a aterosklerózy.

Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny

Oblasť techniky

Vynález sa týka sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridónov a pyridopyridónov, spôsobu ich výroby a ich použitia v liečivách, hlavne ako prostriedkov znižujúcich krvný tlak a antiaterosklerotických prostriedkov.

Doterajší stav techniky

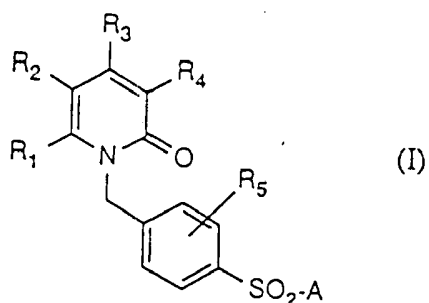
Je známe, že renín, proteolytický enzým, odštiepuje in vivo z angiotenzínogénu dekaeptit angiotenzín I., ktorý sa opäť v pľúcach, obličkách alebo iných tkanivách odbúrava na krvný tlak zvyšujúci oktapeptit angiotenzín II. Rôzne efekty angiotenzínu II, ako je napríklad vazokonstrikcia, retencia sodných iónov v obličkách, uvoľňovanie aldosterónu v nadobličkách a zvyšovanie tonusu sympatického nervového systému, pôsobí synergicky v zmysle zvyšovania krvného tlaku.

Okrem toho má angiotenzín II tú vlastnosť, že podporuje rast a rozmnožovanie buniek, ako sú napríklad bunky srdcového svalu a bunky hladkého svalstva, pričom tieto pri rôznych stavoch choroby (napríklad hypertónia, ateroskleróza a srdcové insuficiencia) zmnoženo rastú a proliferujú.

Možným zásahom do renín-angiotenzínového systému (RAS) je okrem inhibície renínovej aktivity inhibícia aktivity angiotenzín-konverzného enzýmu (ACE), ako i blokáda angiotenzín II-receptorov.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú, alkenylovú alebo alinylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovou skupinou, alebo

cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, alebo

priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituovaná halogénom, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymetylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetoxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ alebo $-NR^9R^{10}$, pričom

R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R^8 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami a

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R⁶ a R⁷, alebo

R⁹ alebo R¹⁰ znamenajú skupinu -SO₂R¹¹,

pričom

R¹¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované metylovou skupinou.

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby fenylový alebo pyridylovú kruh, ktorý je prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom halogénu, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 8 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaná skupinou vzorca -CONR⁶R⁷,

pričom

R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

R⁵ znamená vodíkový atóm, nitroskupinu, atóm halogénu priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, alebo

priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami

alebo

skupinu vzorca -OR¹², -NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹³-CO-R¹⁵,

pričom

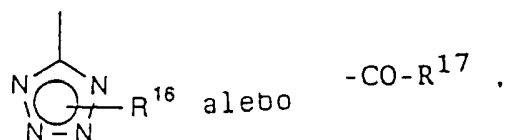
R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre substituenty R⁶ a R⁷ a

R¹⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo

fenylovú skupinu a

A znamená cez dusíkový atóm viazaný trojčlenný až osemčlenný, nasýtený heterocyklus s až 2 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a kyslík, ktorý je prípadne až dvakrát substituovaný zvyškom vzorca $-NR^9R^{10}$, $-SO_3H$,



pričom

R^9 a R^{10} majú význam uvedený vyššie pre substituentov R^9 a R^{10} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne.

R^{16} znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu a

R^{17} znamená hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkokyskupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenokyskupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{16}R^{19}$,

pričom

R^{18} a R^{19} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu

a ich soli.

Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať tiež vo forme svojich solí. Všeobecne je tu možné uviesť soli s organickými alebo anorganickými bázami alebo kyselinami.

V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridónov a pyridopyridónov môžu byť soli látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, sulfónovými kyselinami alebo karboxylovými kyselinami. Zvlášť výhodné sú naprí-

klad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínnoú, kyselinou citrónovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou alebo kyselinou benzoovou.

Ako fyziologicky neškodné soli je možno tiež uviesť kovové alebo amóniové soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu, majúce voľnú karboxylovú skupinu. Zvlášť výhodné sú napríklad sodné soli, draselné soli, horečnaté soli alebo vápenaté soli, ako i amónne soli, odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad etylamín, dietylamín, trietylamín, dietanolamín, trietanolamín, dicyklohexylamín, dimetylamínoetanol, arginín, lyzín alebo etyléndiamín.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa chovajú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry), alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Predložený vynález sa týka ako antipódov, tak tiež racemických foriem, ako i diastereomérnych zmesí. Racemické formy sa dajú rovnako ako diastereoméry známymi spôsobmi rozdeliť na stereoizoméne jednotné súčasti (pozri E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Trojčlenný až osemčlenný nasýtený heterocyklus, viazaný cez dusíkový atóm a ktorý okrem toho môže obsahovať ako heteroatómy až dva atómy kyslíka, síry a/alebo dusíka, znamená všeobecne azetidinylovú skupinu, piperidylovú skupinu, morfolínylovú skupinu, piperazínylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu. Výhodné sú päťčlenné a šesťčlenné kruhy s jedným kyslíkovým atómom a/alebo až dvoma dusíkovými atómami, ako je napríklad piperidylová skupina, morfolínylová skupina alebo pyrrolidinylová skupina.

Zvlášť výhodná je piperidylová skupina a pyrrolidinylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I,

v ktorom

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu, atóm chlóru alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú, alkenylovú alebo alinylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovou skupinou, alebo cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, alebo

priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetoxyskupinou, hydroxymetylovou skupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ alebo $-NR^9R^{10}$, pričom

R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R^8 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami a

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R^6 a R^7 , alebo

R^9 alebo R^{10} znamenajú skupinu $-SO_2R^{11}$,

pričom

R¹¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby fenylový alebo pyridylový kruh, ktorý je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaná skupinou vzorca -CONR⁶R⁷,

pričom

R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

R⁵ znamená vodíkový, atóm, nitroxyskupinu, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR¹², -NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹³-CO-R¹⁵,

pričom

R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre substituentov R⁶ a R⁷ a

R¹⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú piperidylovú skupinu, pyrrolidinylovú skupinu alebo morfolinylovú skupinu, ktoré sú

prípadne až dvakrát substituované zvyškom vzorca $-NR^9R^{10}$,
 $-SO_3H$,



pričom

R^9 a R^{10} majú význam uvedený vyššie pre substituentov R^9 a R^{10} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{16} znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu a

R^{17} znamená hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{16}R^{19}$,

pričom

R^{18} a R^{19} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami

a ich soli.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná cyklopropylovou skupinou, alebo

cyklopropylovú skupinu, alebo fenylovú skupinu,

alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 4 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo skupinu vzorca $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ alebo $-NR^9R^{10}$,

pričom

R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, etylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry.

R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R⁶ a R⁷, alebo

R⁹ alebo R¹⁰ znamená skupinu -SO₂R¹¹,
pričom

R¹¹ znamená metylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby nakondenzovaný fenylový alebo pyridylový kruh, ktorý je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom fluóru alebo chlóru, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 3 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaný skupinou vzorca -CONR⁶R⁷,
pričom

R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

R⁵ znamená vodíkový atóm, nitroskupinu, atóm fluóru alebo chlóru, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR¹², -NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹³-CO-R¹⁵,
pričom

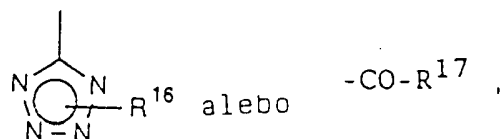
R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre substituentov R⁶ a R⁷ a

R¹⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú piperidylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované

zvyškom vzorca $-NR^9 \cdot R^{10}$, $-SO_3H$,



pričom

R^9 a R^{10} majú význam uvedený vyššie pre substituenty R^9 a R^{10} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{16} znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo trifenylmetylovú skupinu a

R^{17} znamená hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{16}R^{19}$,

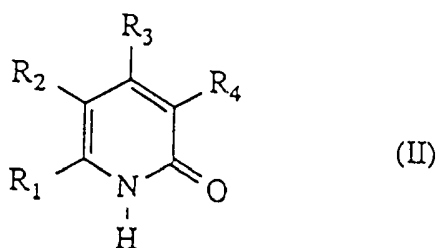
pričom

R^{18} a R^{19} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

a ich soli.

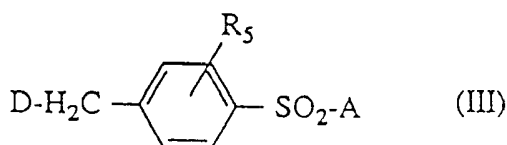
Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

(A) nechá reagovať pyridón všeobecného vzorca II



v ktorom majú R^1 , R^2 , R^3 a R^4 vyššie uvedený význam

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



Ako rozpúšťadlá sú pre uvedený spôsob bežné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxan, tetrahydrofuran alebo glykoldimetyléter, 1,2-dimetoxyetán, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, halogénuhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, dichlóretylén, trichlóretylén alebo chlórbenzén a ďalej etylester kyseliny octovej, trietylamín, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, acetonitril, acetón, dimetoxyetán alebo nitrometán. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je tetrahydrofuran a 1,2-dimetoxyetán.

Ako bázy sú pre spôsob podľa predloženého vynálezu vhodné všeobecne anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid lítny alebo hydroxid draselný, hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid bárnatý, uhličitany alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný, uhličitan cézny alebo uhličitan draselný, uhličitany kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitan vápenatý, alkoholáty alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad etanolát sodný alebo draselný alebo terc.-butylát draselný alebo lítium-diizopropylamid (LDA), organické amíny (trialkyl(C₁-C₆)-amíny), ako je napríklad trietylamín alebo heterocykly, ako je napríklad 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8 -diazabicyklo[5.4.0]undex-7-en (DBU), pyridín, diamínopyridín, metylpiperidín alebo morfolín. Ako bázu je možné tiež použiť alkalické kovy ako je napríklad sodík, alebo ich hydridy ako je napríklad hydrid sodný. Ako výhodný je možno uviesť uhličitan draselný, hydrid sodný, terc.-butylát draselný a uhličitan cézny.

Všeobecne sa bázy používajú v množstve 0,05 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 2 mól, vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa vykonáva všeobecne pri

teplote v rozmedzí -100 °C až 100 °C, výhodne 0 °C až 40 °C.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa všeobecne vykonáva pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Odštiepovanie trifenylmetylovej skupiny sa vykonáva pomocou kyseliny octovej alebo kyseliny trifluóroctovej a vody alebo jedného z vyššie uvedených alkoholov alebo vodnou kyselinou chlorovodíkovou za prítomnosti acetónu alebo tiež s alkoholmi.

Odštiepovanie sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne 20 °C až 100 °C a pri normálnom tlaku.

Ako katalyzátory sú vhodné jodid draselný a jodid sodný, výhodne jodid sodný.

Alkylácia sa vykonáva všeobecne pomocou alkylačných činidiel, ako sú napríklad alkylhalogenidy s 1 až 6 uhlíkovými atómami, estery sulfónových kyselín alebo substituované alebo nesubstituované dialkylsulfonáty s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo diarylsulfonáty, výhodne metyljodid alebo dimetylsulfát.

Alkylácia sa všeobecne vykonáva v niektorom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne v dimetylformamide alebo dimetoxyetáne a pri teplote v rozmedzí 0 °C až 70 °C, výhodne v rozmedzí 0 °C až 30 °C.

Ako báza sú na zmydelňovanie vhodné bežné anorganické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid bárnatý, uhličitany alkalických kovov ako je napríklad uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogénuhličitán sodný, alebo alkoholáty alkalických kovov ako je napríklad metanolát sodný, etanolát sodný, metanolát draselný, etanolát draselný alebo terc.-butylát draselný. Zvlášť výhodný je hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid lítový.

Ako rozpúšťadlo je pre zmydelňovanie vhodná voda alebo organické rozpúšťadlá zvyčajné pre zmydelňovanie. K týmto patria výhodne alkoholy ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol alebo butylalkohol alebo étery, ako je napríklad tetrahydrofuran alebo dioxan, alebo tiež dimetylformamid a dimetylsulfoxid. Zvlášť výhodne sa používajú alkoholy ako napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol. Rovnako tak je možné používať zmesi uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je tetrahydrofuran a metylalkohol.

Zmydelňovanie sa môže prípade vykonávať tiež pomocou kyselín ako je napríklad kyselina trifluóroctová, kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina metánsulfónová, kyselina sírová alebo kyselina chloristá. Výhodná je kyselina trifluóroctová.

Zmydelňovanie sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí 0 °C až 100 °C, výhodne 20 °C až 80 °C.

Všeobecne sa zmydelňovanie vykonáva pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zníženom alebo zvýšenom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní zmydelňovania sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mól, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól esteru. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Zmydelňovanie terc.-butylesterov sa vykonáva zvyčajne pomocou kyselín ako je kyselina chlórrovodíková alebo kyselina trifluóroctová, za prítomnosti jedného z vyššie uvedených rozpúšťadiel a/alebo vody, alebo ich zmesí, výhodne s dioxanom alebo tetrahydrofuranom.

Pri vykonávaní reakcie vznikajú v prvom stupni karboxyláty zlúčenín podľa predloženého vynálezu ako medziprodukt, ktoré sa

môžu izolovať. Kyseliny podľa predloženého vynálezu sa získajú spracovaním karboxylátov s bežnými anorganickými kyselinami. K týmto patria výhodne minerálne kyseliny ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná. Ako výhodné sa pri výrobe karboxylových kyselín ukázalo okysliť bážickú reakčnú zmes zmydelňovania v druhom stupni bez izolácie karboxylátov. Potom sa môžu kyseliny zvyčajnými spôsobmi izolovať. V prípade bážických heterocyklov je možné spracovaním roztokov karboxylátov vyššie uvedenými kyselinami získať tiež soli heterocyklov s anorganickými kyselinami.

Amidácia a sulfoamidácia sa vykonáva všeobecne v niektorom z vyššie uvádzaných rozpúšťadiel, výhodne v tetrahydrofurane alebo dichlórmetáne.

Amidácia a sulfoamidácia sa môže prípadne vykonávať cez aktívovaný stupeň halogenidov kyselín, ktoré sa môžu vyrobiť zo zodpovedajúcich kyselín reakcií s tionylchloridom, chloridom fosforečným, chloridom fosforitým, bromidom fosforitým alebo oxalylchloridom.

Amidácia a sulfoamidácia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí -20°C až 80°C , výhodne -10°C až 30°C .

Ako báza sú tu vhodné okrem vyššie uvádzaných báz predovšetkým trietylamín a/alebo dimetylamínopyridín, DBU alebo DABCO.

Bázy sa používajú v množstve 0,5 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 2 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúcej kyseliny alebo esteru.

Ako činidlá viažúce kyseliny pre sulfónamidáciu sa môžu použiť uhličitaný alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitan sodný a uhličitan draselný, hydroxidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, organické bázy, ako je pyridín, trietylamín a N-metylpiperidín, alebo bicyklické amidí-

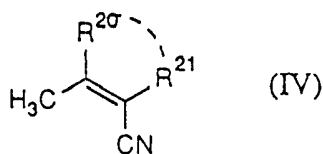
ny, ako je napríklad 1,5-diazabicyklo[3.4.0]-nonen-5 alebo 1,5-diazabicyklo[3.4.0]undecen-5 (DBU). Výhodný je uhličitan draselný.

Ako dehydratačné činidlá sú vhodné karbodiimidy ako je napríklad diizopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-(3-metylamínopropyl-N'-etylkarbodiimid-hydrochlorid, karbonylové zlúčeniny ako je napríklad karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové zlúčeniny ako je napríklad 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, ďalej anhydrid kyseliny propánfosforečnej, izobutylchlórformiát, benzotriazolyloxy-tris-(dimetylamino)fosfónium-hexafluórfosfát, difenylesteramid kyseliny fosfónovej alebo chlorid kyseliny metánsulfónovej, prípadne za prítomnosti bázy ako je napríklad trietylamín, N-etyl-morfolín, N-metylpiperidín, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-hydroxy-sukcinimid (pozri J.C.Sheehan, S. L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 (1973); F. E. Freeman a kol., J. Biol. Chem. 225, 507 (1982) a N. B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 (1979), 17, 187 (1981)).

Činidlá viažúce kyseliny a dehydratačné činidlá sa používajú v množstve 0,5 mól až 3 mól, výhodne 1 mól až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny.

Pyridóny všeobecného vzorca II sú nové a môžu sa vyrobiť v prípade, že

(A) R^3 a R^4 vytvárajú fenylový kruh, sa zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom

substituenty R^{20} a R^{21} tvoria prípadne substituovaný fenylový kruh,

najprv prevedie reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca V



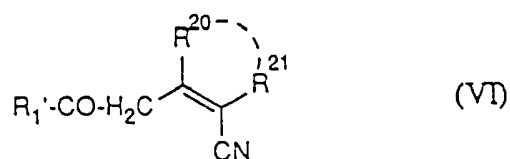
v ktorom

$R^{1'}$ znamená alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu alebo alkinylovú skupinu a

E znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu,

pod atmosférou ochranného plynu, v jednom z vyššie uvedených rozpúšťadiel a za prítomnosti jednej z tamtiež uvedených báz a/alebo katalyzátorov, výhodne v amoniaku s amidom draselným,

na zlúčeninu všeobecného vzorca VI



v ktorom majú $R^{1'}$, R^{20} a R^{21} vyššie uvedený význam,

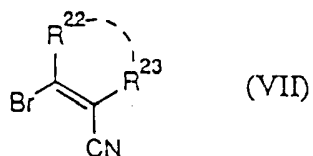
a potom sa cyklizujú pomocou kyselín v alkoholoch, výhodne pomocou kyseliny sírovej v etylalkohole,

a v prípade, že R^1 neznamená alkylovú, alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, tak sa substituent R^1 bežnými metódami derivatizuje,

alebo

(B) v prípade, že

R^3 a R^4 spoločne vytvárajú pyridylový kruh, tak sa napríklad pyridín všeobecného vzorca VII



v ktorom substituenty R^{22} a R^{23} tvoria prípadne substituovaný pyridylový kruh,

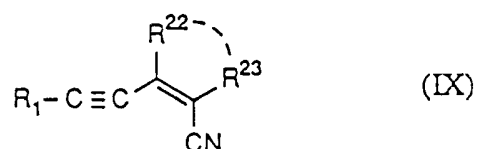
najprv prevedie reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



v ktorom má R^1 vyššie uvedený význam,

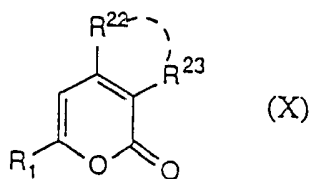
v autokláve pod atmosférou ochranného plynu a za prítomnosti katalyzátorov a/alebo pomocných látok, výhodne v systéme chlorid bis-(trifenylsulfín)-paladnatý/jodid medný,

na zlúčeninu všeobecného vzorca IX



v ktorom majú R^1 , R^{22} a R^{23} vyššie uvedený význam,

a potom sa buď priamo cyklizuje spôsobom popísaným v odstavci (A) alebo sa najprv cyklizuje cez stupeň všeobecného vzorca X



v ktorom majú R^1 , R^{22} a R^{23} vyššie uvedený význam,

a potom sa táto zlúčenina nechá reagovať s amoniakom,

a v prípade, že substituent R^2 neznamená vodíkový atóm, derivatizuje sa pomocou bežných metód

a rovnako tak ako sa fenylové, tak tiež pyridylové substituenty uvádzané pod R^3/R^4 prípadne premieňajú.

Katalyzátory a/alebo pomocné látky sa všeobecne používajú v množstve 0,001 mól až 0,5 mól, výhodne 0,01 mól až 0,3 mól, vždy vzťahujúc na jeden mól zlúčenín všeobecného vzorca IV a VII.

Bázy sa používajú všeobecne v množstve 1 mól až 5 mól, výhodne 1 mól až 3 mól, vždy vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca V.

Reakčné teploty pre jednotlivé kroky sú v rozmedzí 0 °C až 180 °C, výhodne 20 °C až 150 °C.

V závislosti na jednotlivých reakčných krokoch sa môže pracovať ako pri normálnom tlaku, tak tiež pri tlaku zvýšenom, napríklad pri tlaku v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa, prípadne pod atmosférou ochranného plynu.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov IV, V a VI sú z väčšej časti známe alebo sa môžu pomocou zvyčajných metód vyrobiť (pozri napríklad J. Org. Chem. 1966, 31, 3807).

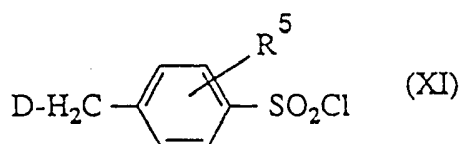
Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sú čiastočne nové a môžu sa napríklad vyrobiť tak, že sa najprv zodpovedajúce 3-bróm substituované pyridíny premenia reakciou s peroxidom vodíka v kyseline octovej na zodpovedajúce pyridín-N-oxidy a v druhom kroku sa zavedie kyanoskupina pomocou bežných metód, napríklad pomocou trimetylsilylkyanidu v acetonitrile za prítomnosti trietylamínu, pri teplote v rozmedzí 20 °C až 120 °C, výhodne v rozmedzí 60 °C

až 100 °C (pozri napríklad J. Org. Chem. 1958, 23, 1616; Chem. Pharm. Bull. 1985, 35, 565).

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sú známe alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov IX a X sú čiastočne známe alebo sú nové a môžu sa vyrobiť napríklad pomocou vyššie citovaných alebo uvádzaných metód (viď napríklad Chem. Pharm. Bull. 34/7/2760-5; 33/2/, 626-33; Heterocycles 32/5/, 1013-16; Indian J. Chem., Sect. B, 20B/5/, 376-9; Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 1890).

Zlúčeniny všeobecného vzorca III sú nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa nechajú reagovať substituované chloridy kyseliny benzylsulfónovej všeobecného vzorca XI



v ktorom má R⁵ vyššie uvedený význam a

D znamená atóm halogénu, predovšetkým brómu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XII



v ktorom má A vyššie uvedený význam,

v jednom z vyššie uvedených rozpúšťadiel a za prítomnosti niektorej z vyššie uvedených báz, výhodne v dichlórmetáne s trietylamínom.

Reakcia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí 0 °C až 100 °C, výhodne 20 °C až 80 °C.

Všeobecne sa uvedená reakcia vykonáva pri normálnom tlaku, je však ale tiež možné pracovať pri zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní reakcie sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 3 mól, výhodne 1 až 1,5 mól, vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca IV. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Reakcia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí -10 °C až 40 °C, výhodne -10 °C až 0 °C a za normálneho tlaku.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov XI a XII sú známe alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I sa vyznačujú nepredpokladateľným cenným farmakologickým spektrom účinku.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu majú špecifický A II-antagonistický účinok, lebo inhibujú väzbu angiotenzínu II na A II-receptory. Potláčajú vazokonstrikčné a sekréciu aldosterónu stimulujúce efekty angiotenzínu II. Okrem toho inhibujú proliferáciu buniek hladkých svalov.

Uvedené zlúčeniny sa teda môžu použiť na ošetrovanie arteriálnej hypertónie a aterosklerózy. Okrem toho sa môžu použiť na ošetrovanie koronárnych ochorení srdca, srdcovú insuficienciu, porúch napätia mozgu, ischemických ochorení mozgu, porúch periférneho prekrvenia, porúch funkcie obličiek a nadobličiek, bronchospasticky a vaskulárne spôsobených ochorení dýchacích ciest, retencie sodíka a opuchov.

Skúšky blokády kontrakcií, spôsobených agonistami

Králiky oboch pohlaví boli usmrtení ranou do väzu a vykrvácaní alebo prípadne usmrtení po narkóze Nembutalom (cca 60 - 80 mg/kg i.v.) otvorením toraxu. Aorta toraxu bola vybraná a zbavená priľnutých väzobných tkanív, rozrezaná na prstencové segmenty so šírkou 1,5 mm a jednotlivito boli spracovávané pri počiatočnom zaťažení asi 3,5 g v 10 ml orgánovom kúpeli so živným roztokom Krebs-Henseleit, sytým oxidom uhličitým a temperovaným na 37 °C, s nasledujúcim zložením:

119 mmol/l	NaCl
2,5 mmol/l	CaCl ₂ x 2 H ₂ O
1,2 mmol/l	KH ₂ PO ₄
10 mmol/l	glukóza
4,8 mmol/l	KCl
1,4 mmol/l	MgSO ₄ x 7 H ₂ O a
25 mmol/l	NaHCO ₃

Kontrakcie boli evidované izometricky na Satham UC2-Zellen cez mostíkový zosilňovač (ifd Mülheim, prípadne DSM Aalen) a digitalizované a vyhodnocované pomocou prístroja A/D-Wandler (System 570, Keithley, München). Vykonávanie vyhodnocovania kriviek účinku agostínov (DWK) prebieha hodinovo. Pre každú DWK boli do kúpeľa aplikované 3, eventuálne 4 jednotlivé koncentrácie v štvorminútových intervaloch. Po konci DWK a po nasledujúcich vymývacích cykloch (šestnásťkrát vždy 5 s/min vyššie uvádzaným živným roztokom) sa končí 28-minútová pokojová, prípadne inkubačná fáza, v priebehu ktorej spravidla dosahujú kontrakcie opäť východiskových hodnôt.

Tie hodnoty, ktoré v normálnom prípade patrili 3. DWK boli použité ako porovnávacie hodnoty na hodnotenie substancií, testovaných v ďalšom priebehu, ktoré boli v nasledujúcich DWK aplikované do kúpeľov v stúpajúcich dávkach od začiatku inkubácie. Každý prstenec aorty bol pritom stimulovaný po celý deň vždy rovnakým agonistom.

Agonisti a ich štandardná koncentrácia (aplikačný objem pre jednotlivú dávku = 100 μ l)

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	mmol/l
1-noradrenalín	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6} ;	g/ml
serotonín	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
metoxamín	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
angiotenzín II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml

Pre výpočet IC_{50} (koncentrácia, pri ktorej skúmaná látka spôsobuje 50 % inhibícií) sa berie za základ efekt vždy 3. = submaximálnych koncentrácií agonistu.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu inhibujú v závislosti na dávke kontrakcie králičej aorty, indukovanej angiotenzínom II. Tieto kontrakcie, indukované depolarizáciou draslíkom alebo inými agonistami, neboli inhibované vôbec alebo len slabo vo vysokých koncentráciách.

Tabuľka A

Inhibícia kontrakcií ciev in vitro na izolovaných prstencoch aort králikov

Príklad 2

$IC_{50} = 660 \text{ nM}$

Meranie krvného tlaku u potkanov infundovaných angiotenzínom II

Samci potkanov Wistar (Moellegaard, Kopenhagen, Dánsko) s telesnou hmotnosťou 200 - 350 g boli anestéziovaní tiopentalom (100 mg/kg i.p.). Po tracheotómii bol do femorálnej artérie zavedený katéter na meranie tlaku krvi a do femorálnej vény jeden katéter na infúziu angiotenzínu II a jeden katéter na aplikáciu substan-

cií. Po dávke ganglioblokátora pentolína (5 mg/kg i.v.) bola odštartovaná infúzia angiotenzínu II (0,3 µg/kg/min). Len čo hodnoty krvného tlaku dosiahli stabilnú hladinu, bola aplikovaná testovaná látka buď intravenózne alebo orálne ako suspenzia, prípadne roztok v 0,5 % tylóze.

Stanovenie antihypertenzívneho účinku na neuspaných hypertenzívnych potkanoch

Orálne antihypertenzívne pôsobenie zlúčenín podľa predloženého vynálezu bolo skúšané na neuspaných potkanoch, u ktorých bola chirurgicky vyvolaná jednostranná stenóza obličkovej artérie. K tomu bola zúžená pravá obličková artéria striebornou tlačkou so svetlosťou 0,18 mm. Pri tejto forme hypertónie je plazmová renínová aktivita zvýšená v prvých šiestich týždňoch po zásahu.

Arteriálny krvný tlak týchto zvierat bol meraný v definovaných časových intervaloch po podaní látky nekrvavou cestou "manžetou na chvostovej žile". Skúšobné látky boli aplikované v rôznych dávkach pomocou pažerákovej sondy intragastrálne (orálne) rozptýlenej do suspenzie tylózy. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu znižujú arteriálny krvný tlak hypertenzných potkanov v klinicky relevantnom dávkovaní.

Okrem toho zlúčeniny podľa predloženého vynálezu inhibujú v závislosti na dávke špecifickú dávku rádioaktívneho angiotenzínu II.

Interakcia zlúčenín podľa vynálezu s receptorom angiotenzínu II na membránových frakciách kôry nadobličiek (dobytok)

Kôra nadobličiek dobytka, ktorá bola čerstvo vybraná a opatrne zbavená drene, bola ďalej rozomletá v roztoku glukózy (0,32 M) s pomocou Ultra-Turraxu (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) na hrubý membránový homogenát a v dvoch centrifugačných stupňoch partiálne vyčistená na membránové frakcie.

Pokusy na väzbu receptorov boli vykonávané na čiastočne vyčistených membránových frakciách kôry hovädzích nadobličiek s rádioaktívnym angiotenzínom II v testovacích komôrkach s obsahom 0,25 mg tak, že jednotlivé obsahovali parciálne vyčistené membrány (50 - 80 μ g), ^3H -angiotenzín II (3 - 5 nM) a testovací puľrový roztok (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl_2 0,25 % BSA) skúšobnej substancie. Po inkubačnej dobe 60 minút pri teplote miestnosti bola nenaviazaná rádioaktivita vzoriek separovaná pomocou navlhčeného skleneného filtra (Whatman GF/C) a naviazaná rádioaktivita bola zmeraná po premytí bielkoviny ľadovým puľrom (50 mM Tris/HCl pH 7,4, 5 % PEG 6000) spektrofotometricky v scintilačnom koktaile. Analýza hrubých dát sa vykonávala pomocou počítačového programu na hodnoty K_i , prípadne IC_{50} (K_i : hodnoty IC_{50} , korigované na použitú rádioaktivitu; IC_{50} : koncentrácia, pri ktorej skúšaná substancie vykazuje 50 % inhibícií špecifickej väzby rádioligandov).

Skúmanie inhibície proliferácie buniek hladkých svalov zlúčeninami podľa vynálezu

Na zistenie antiproliferačného pôsobenia zlúčenín sa použili bunky hladkých svalov, získaných z aort potkanov a prasiat technikou Media-Explantat (R. Ross, J. Cell. Biol., 50, 172, 1971). Bunky boli vsaté do vhodných kultivačných misiek, spravidla do misiek s 24 otvormi a kultivované po dobu 2 - 3 dní v médiu s prídavkom séra, 2 mM L-glutamínu a 15 mM HEPES a pH 7,4 v 5 % CO_2 pri teplote 37 °C. Potom boli bunky pomocou sérového výťazku 2 až 3 dni synchronizované a potom pomocou angiotenzínu II, séra alebo iných faktorov povzbudené k rastu. Zároveň sa pridávajú testované zlúčeniny. Po 16 až 20 hodinách sa pridá 1 μCi ^3G -tymidínu a po ďalších 4 hodinách sa zisťuje zabudovanie týchto látok do TCA-precipitovateľných DNA buniek.

Nové účinné látky sa môžu pomocou známych metód previesť na zvyčajné prípravky, ako sú napríklad tablety, dražé, pilulky,

granuláty, aerosoly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztoky, pri použití inertných, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičov alebo rozpúšťadiel. Terapeuticky účinné zlúčeniny tu majú byť prítomné v koncentrácii asi 0,5 až 90 % hmotnostných celkovej zmesi, teda v množstve, ktoré je dostatočné k tomu, aby sa dosiahlo uvádzané dávkovacie rozmedzie.

Prípravky sa napríklad vyrobia rozmiešaním účinnej látky s rozpúšťadlami a/alebo nosnými látkami, prípadne s použitím emulgačných činidiel a/alebo dispergačných činidiel, pričom napríklad v prípade použitia vody ako zriedčovacieho činidla sa môžu prípadne použiť organické rozpúšťadlá ako pomocné rozpúšťadlá.

Aplikácia sa vykonáva zvyčajnými spôsobmi, výhodne orálne alebo parenterálne, hlavne perlinguálne alebo intravenózne.

Pre prípad parenterálnej aplikácie sa môžu použiť roztoky účinnej látky s využitím vhodných kvapalných nosných materiálov.

Všeobecne sa ukázalo ako výhodné podávať pri intravenózne aplikácii na dosiahnutie účinných výsledkov množstvo asi 0,001 až 1 mg/kg, výhodne asi 0,01 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri orálnej aplikácii je dákovanie asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodne 0,1 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

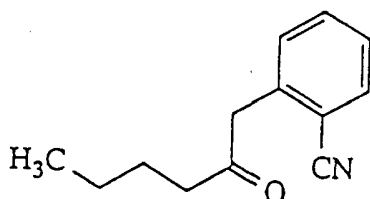
Napriek tomu môže byť prípadne potrebné od vyššie uvádzaných množstiev upustiť a síce v závislosti od telesnej hmotnosti prípadne typu aplikácie, ale tiež od individuálnej znášanlivosti voči lieku, prípadne od druhu a typu prípravku a od okamihu, prípadne intervalu, pri ktorom aplikácia prebieha. Tak môže byť v jednotlivých prípadoch postačujúce, keď sa bude vychádzať z menších množstiev ako sú vyššie uvedené minimálnej dávky, zatiaľ čo v iných prípadoch sa budú musieť uvedené horné hranice prekročiť. V prípade aplikácie väčšieho množstva je možné doporučiť túto dávku rozdeliť na väčší počet jednotlivých dávok v priebehu dňa.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Východiskové zlúčeniny

Príklad I

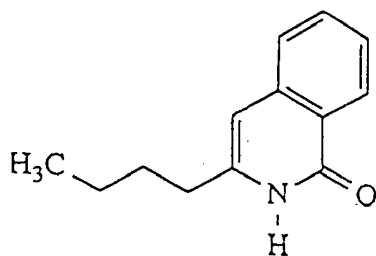
2-(2-oxo-hexyl)-benzitril



Pod argónovou atmosférou sa rozpustí draslík (3,8 g; 0,10 mól) v amoniaku (150 ml), zmieša sa s malým množstvom dusičnanu železitého a zmes sa mieša po dobu 15 minút pod spätným chladičom. Potom sa prikvapká roztok 2-toluénitrilu (12 ml; 0,10 mól) v dietylétere (25 ml) a ďalej sa po 10 minútach pridá roztok metylesteru kyseliny valérovej (6,6 ml; 0,050 mól) v dietylétere (25 ml). Po jednej hodine sa pridá chlorid amónny (6,1 g; 0,12 mól) a dietyléter (25 ml) a cez noc sa nechá odpariť amoniak. Suspenzia sa potom krátko zahreje, okyslí sa pomocou 6 N kyseliny chlór vodíkovej a extrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, zahustí sa a čistí sa pomocou chromatografie na silikageli (hexán : etylacetát = 5 : 1). Získa sa takto 3,1 g produktu (31 % teória) vo forme žltej olejovitej látky. $R_f = 0,52$ (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad II

3-butyl-izochinolín-1(2H)-on



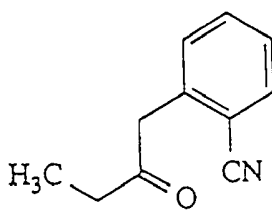
Za chladenia ľadom sa k roztoku produktu z príkladu I (3,1 g; 15 mmol) v zmesi etylalkoholu a vody (19 : 1; 600 ml) pridá koncentrovaná kyselina sírová (60 ml). Po sedemhodinovom zahrievaní k varu pod spätným chladičom sa reakčný roztok vleje na ľad a zahustí sa. Po odsatí a kryštalizácii vyzrážaného produktu z hexánu sa získa 1,8 g bielej pevnej látky (75 % teória).

Teplota topenia: 137 °C

R_f = 0,28 (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad III

2-(2-oxo-butyl)-benznitril

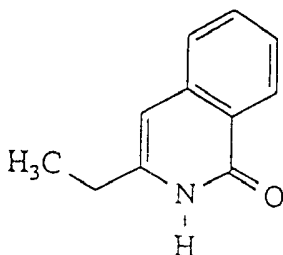


Analogicky ako je uvedené v príklade I sa získa acyláciou 2-tolylnitril (1 ml; 0,10 mól) pomocou metylesteru kyseliny propiónovej (4,8 ml; 50 mmol) 3,1 g produktu (36 % teória) vo forme žltej olejovitej kvapaliny.

R_f = 0,46 (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad IV

3-etyl-izochinolín-1(2H)-on



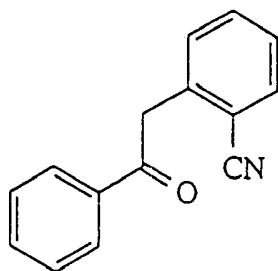
Analogicky ako je uvedené v príklade II sa z produktu príkladu III (3,1 g; 18 mmol) získa 1,6 g produktu (52 % teória) vo forme pevnej látky.

Teplota topenia: 136 °C.

$R_f = 0,13$ (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad V

2-(benzoylmetyl)-benznitril



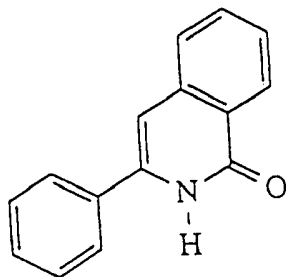
Analogicky ako je popísané v príklade I sa získa acyláciou 2-tolylnitrilu (12 ml; 0,10 mól) pomocou metylesteru kyseliny benzoovej (6,3 ml; 50 mmol) 3,1 g produktu (50 % teória) vo forme bielej pevnej látky.

Teplota topenia: 109 °C.

$R_f = 0,42$ (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad VI

3-fenyl-izochinolín-1(2H)-ón



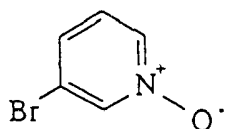
Analogicky ako je popísané v príklade II sa z produktu z príkladu V (4,3 g; 19 mmol) získa 2,0 g produktu (46 % teória) vo forme pevnej látky.

Teplota topenia: 105 °C.

$R_f = 0,15$ (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad VII

3-brómpyridín-N-oxid

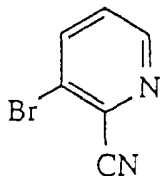


Roztok 3-brómpyridínu (3 ml; 0,32 mól) v ľadovej kyseline octovej (250 ml) sa zmieša so zmesou peroxidu vodíka a vody (30 : 70; 50 ml) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 100 °C. Po 3 hodinách a 19 hodinách sa pridá ďalšia zmes peroxidu vodíka a vody (30 : 70; vždy 25 ml) a zahrieva sa ešte po dobu 4 hodín na teplotu 100 °C. Reakčný roztok sa potom zahustí na jednu tretinu objemu, opäť sa doplní vodou a úplne sa odparí. Získaný zvyšok sa rozpustí v metylénchloride a premyje sa roztokom uhličitanu sodného. Po nasýtení vodnej fázy chloridom sodným, extrakciou metylénchloridom, vysušením a zahustením spojených organických fáz sa získa 43 g produktu (77 % teória) vo forme olejovitej látky.

R_f = 0,37 (metylénchlorid : metylalkohol = 20 : 1).

Príklad VIII

2-bróm-2-kyanpyridín



Roztok produktu z príkladu VII (22 g; 0,12 mól), trimetylsilylkyanidu (45 ml; 0,36 mmol) a trietylamínu (33 ml; 0,24 mól) v acetonitrile (120 ml) sa po dobu 4 hodín zahrieva k varu pod spätným chladičom, potom sa reakčná zmes zahustí a vleje sa do

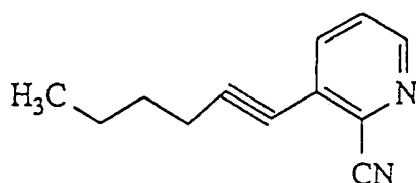
3 N roztoku uhličitanu sodného. Extrakciou metylénchloridom, vysušením a zahustením organickej fázy sa po kryštalizácii zo zmesi exanu a etylesteru kyseliny octovej získa 17 g produktu (79 % teória) vo forme pevnej látky.

Teplota topenia: 92 °C.

R_f = 0,31 (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad IX

2-kyán-3-hex-1-ynylpyridín

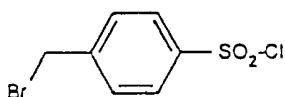


V autokláve sa zlúčenina z príkladu VIII (4,8 g; 26 mmol), 1-hexín (3,6 ml; 31 mmol), chlorid bis-(trifenyľfosfín)-paladnatý (0,42 g; 0,60 mmol) a jodid meďný (0,21 g; 1,1 mmol) prepláchne dusíkom a po dobu 5 hodín sa zahrieva na teplotu 120 °C. Po rozdelení reakčnej zmesi medzi vodu a dietyléter, ako i po vysušení a zahustení organickej fázy sa po chromatografii na silikageli (hexán - etylacetát = 4 : 1) získa 0,76 g produktu (16 % teória) vo forme olejovitej látky.

R_f = 0,16 (hexán : etylacetát = 3 : 1).

Príklad X

4-(brómmetyl)benzén-sulfochlorid



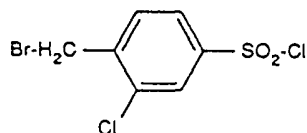
38,1 g (0,2 mól) 4-metylbenzénsulfochloridu sa rozpustí v 300 ml tetrachlórmétanu a zmieša sa s 35,6 g (0,2 mól) N-brómsukcinimidu a po pridaní 0,2 g (1,2 mmol) azobisisobutyronitrilu (ABU) sa reakčná zmes zahrieva po dobu 4

hodín k varu pod spätným chladičom. Po ochladení sa pevná látka odfiltruje a získaný filtrát sa zbaví rozpúšťadla. Po okamihovej chromatografii (petroléter/toluén 4 : 1; zrnitosť 5 μ m) a nasledujúcej kryštalizácii zo 100 ml cyklohexánu sa získa 24,0 g produktu (45 % teória).

R_f = 0,75 (toluén).

Príklad XI

4-(brómmetyl)-3-chlórbenzén-sulfochlorid



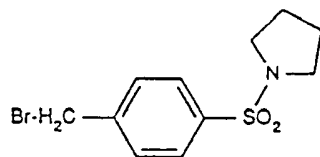
45,9 g (0,2 mól) sodnej soli kyseliny 3-chlór-4-metylbenzén-sulfónovej sa zmieša s 83,3 g (0,4 mól) chloridu fosforečného a reakčná zmes sa zahrieva po dobu 30 minút pri teplote olejového kúpeľa 140 °C. Za horúca sa zmieša s 500 ml toluénu, vzniknutý roztok sa zahreje k varu a po ochladení sa vleje na ľad. Organická fáza sa potom oddelí a premyje vodou (2 x 200 ml). Po vysušení pomocou bezvodého síranu horečnatého sa prefiltruje a prchavé súčasti sa vo vákuu odtiahnu. Získaný zvyšok sa čistí pomocou okamihovej chromatografie (petroléter/toluén 4 : 1; zrnitosť 50 μ m). Získa sa takto 24,9 g produktu, ktorý sa ihneď nechá ďalej reagovať.

Vyberie sa do 200 ml tetrachlórmetánu a zahrieva sa po prídavku 19,6 g (0,11 mól) N-brómsukcinimidu a 0,1 g (0,6 mmol) ABN po dobu 6 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa pevná látka odfiltruje a filtrát sa zbaví rozpúšťadla. Po okamihovej chromatografii (petroléter/toluén 4 : 1; zrnitosť 50 μ m) sa získa 21,2 g (35 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,32 (petroléter/dichlórmetán 4 : 1).

Príklad XII

4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-pyrrolidinid



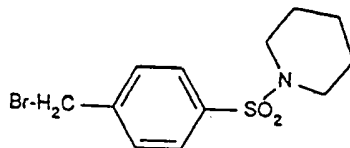
5,3 g (0,02 mól) zlúčeniny z príkladu X sa rozpustí v 200 ml dichlórmetánu a 4,0 g (0,04 mól) trietylaminu a po prídavku 1,4 g (0,02 mól) pyrrolidinu v 50 ml dichlórmetánu pri teplote 0 °C sa reakčná zmes mieša po dobu jednej hodiny pri tejto teplote. Potom sa extrahuje 2 N kyselinou chlór vodíkovou (2 x 100 ml) a vodou (2 x 100 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a prchavé súčasti sa vo vákuu odparia.

Výťažok: 5,4 g (89 % teória).

R_f = 0,09 (toluén).

Príklad XIII

4-(brómmetyl)benzénsulfonyl-N-piperidinid

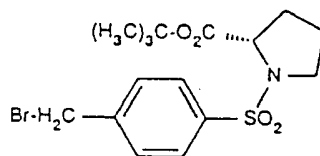


Analogicky ako je popísané v príklade XII sa získa z 1,1 g (4 mmol) zlúčeniny z príkladu I a z 0,34 g (4 mmol) piperidínu 1,0 g (81 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,14 (toluén).

Príklad XIV

(S)-4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

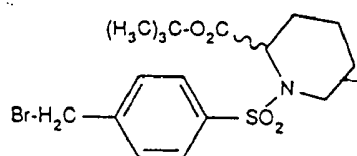


Analogicky ako je popísané v príklade XII sa získa z 7,25 g (27 mmol) zlúčeniny z príkladu I a z 4,6 g (27 mmol) S-prolín-terc.-butylesteru 9,1 g (84 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,66 (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Príklad XV

Rac-4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)piperidinid

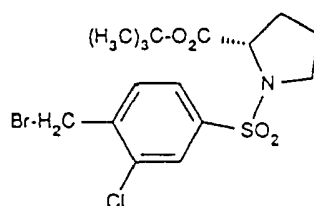


Analogicky ako je popísané v príklade XII sa získa z 8,0 g (30 mmol) zlúčeniny z príkladu I a z 5,5 g (30 mmol) rac-terc.-butylesteru kyseliny piperolínovej 7,4 g (59 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,53 (petroléter/etylacetát 5 : 1).

Príklad XVI

(S)-4-(brómmetyl)-3-chlórbenzénsulfonyl-N(2-terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

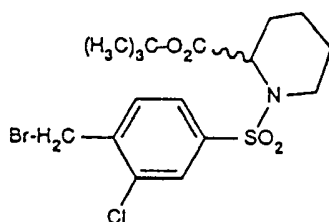


Analogicky ako je popísané v príklade XII sa získa z 10,0 g (33 mmol) zlúčeniny z príkladu II a 5,7 g (33 mmol) 5-prolín-terc.-butylesteru 13,9 g (96 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,55 (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Príklad XVII

Rac-4-(brómmetyl)-3-chlórbenzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl) piperidinid



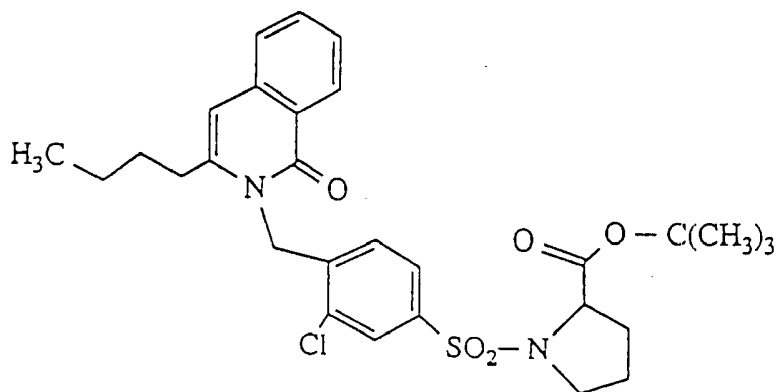
Analogicky ako je popísané v príklade XII sa získa z 10,0 g (33 mmol) zlúčeniny z príkladu II a 6,1 g (33 mmol) rac-terc.-butylesteru kyseliny piperolínovej 14,6 g (96 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,6$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Výrobné príklady

Príklad 1

Terc.-butylester N-4-(3-butyl-1,2-dihydro-1-oxo-izochinolín-2-yl-metyl)-3-chlórfenylsulfonyl-prolínu

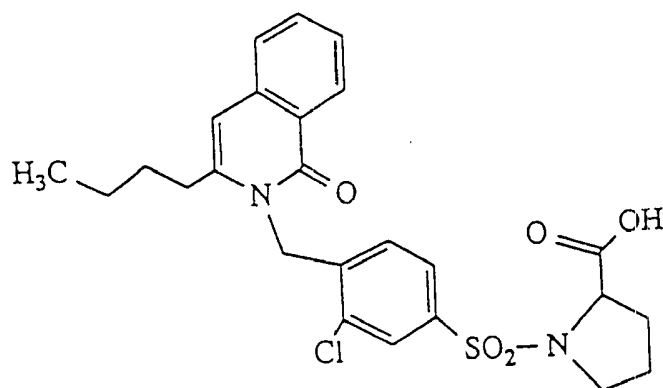


Zlúčenina z príkladu II (710 mg; 35 mmol) sa rozpustí v dimetoxetáne (25 ml) a zmieša sa s produktom z príkladu XVI (1,86 g; 4,24 mmol) a uhličitanom céznym (1,38 g; 4,24 mmol) a reakčná zmes sa mieša cez noc. Po dvojnásobnom prídavku rovnakého množstva uhličitanu cézneho a ďalšieho dvojdeného miešania sa reakčný roztok zahustí a rozdelí sa medzi vodu a etylester kyseliny octovej. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, zahustí sa a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli (hexán/etylacetát = 4 : 1). Získa sa takto 0,80 g pevnej látky (40 % teória).

$R_f = 0,28$ (hexán/etylacetát = 3 : 1).

Príklad 2

N-4-(3-butyl-1,2-dihydro-1-oxo-izochinolín-2-yl-metyl)-3-chlór-fenylsulfonyl-prolín

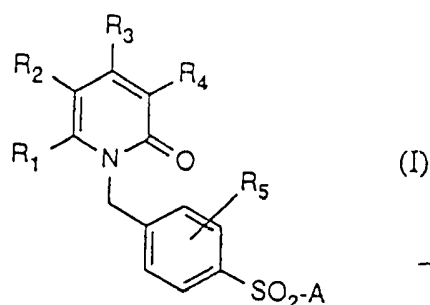


Produkt z príkladu 1 (756 mg; 1,35 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (40 ml) a zmieša sa s kyselinou trifluóroctovou (40 ml). Po dvoch hodinách sa reakčný roztok zahustí, zvyšok sa rozpustí v etylestere kyseliny octovej, premyje sa 1 N roztokom hydrogénsíranu draselného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného. Po zahustení sa získa 0,68 g pevnej látky (100 % teória).

$R_f = 0,34$ (metylénchlorid/metylalkohol = 10 : 1).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú, alkenylovú alebo alinylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovou skupinou, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituovaná halogénom, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymetylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmtoxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, alebo skupinu vzorca $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ alebo $-NR^9R^{10}$, pričom

R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami a

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R⁶ a R⁷, alebo

R⁹ alebo R¹⁰ znamenajú skupinu -SO₂R¹¹,

pričom

R¹¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované metylovou skupinou.

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby fenylový alebo pyridylovú kruh, ktorý je prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom halogénu, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 8 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaná skupinou vzorca -CONR⁶R⁷,

pričom

R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

R⁵ znamená vodíkový atóm, nitroskupinu, atóm halogénu priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo

skupinu vzorca -OR¹², -NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹³-CO-R¹⁵,
pričom

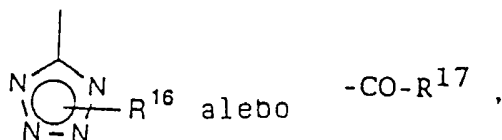
R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú

alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

A znamená cez dusíkový atóm viazaný trojčlenný až osemčlenný, nasýtený heterocyklus s až 2 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík a kyslík, ktorý je prípadne až dvakrát substituovaný zvyškom vzorca $-NR^9R^{10}$, $-SO_3H$.



pričom

R^9 a R^{10} majú význam uvedený vyššie pre substituentov R^9 a R^{10} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne.

R^{16} znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu a

R^{17} znamená hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s až 8 uhlíkovými atómami, fenoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{16}R^{19}$.

pričom

R^{18} a R^{19} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu

a ich soli.

2. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I

v ktorom

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu, atóm chlóru alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú, alkenylovú alebo alinylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovou skupinou, alebo
cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu, alebo
cyklohexylovú skupinu,

alebo

priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaná atómom fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmetyloxykupinou, hydroxymetylovou skupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ alebo $-NR^9R^{10}$,

pričom

R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R^8 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami a

R^9 a R^{10} sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R^6 a R^7 , alebo

R^9 alebo R^{10} znamenajú skupinu $-SO_2R^{11}$,

pričom

R^{11} znamená priamu alebo rozvetvenú

alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby fenylový alebo pyridylový kruh, ktorý je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaná skupinou vzorca -CONR⁶R⁷, pričom

R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

R⁵ znamená vodíkový, atóm, nitroxyskupinu, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR¹², -NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹³-CO-R¹⁵, pričom

R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami,

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre substituentov R⁶ a R⁷ a

R¹⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú piperidylovú skupinu, pyrrolidinylovú skupinu alebo morfolinylovú skupinu, ktoré sú prípadne až dvakrát substituované zvyškom vzorca -NR⁹R¹⁰, -SO₃H,



pričom

R^9 a R^{10} majú význam uvedený vyššie pre substituentov R^9 a R^{10} a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R^{16} znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu a

R^{17} znamená hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atómami, fenoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-\text{NR}^{16}\text{R}^{19}$,

pričom

R^{18} a R^{19} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami

a ich soli.

3. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I

v ktorom

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná cyklopropylovou skupinou, alebo

cyklopropylovú skupinu, alebo fenylovú skupinu,

alebo priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 4 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo skupinu vzorca $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ alebo $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

pričom

R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, etylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami a

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R⁶ a R⁷, alebo

R⁹ alebo R¹⁰ znamená skupinu -SO₂R¹¹,

pričom

R¹¹ znamená metylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo tolylovú skupinu,

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby nakondenzovaný fenylový alebo pyridylový kruh, ktorý je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom fluóru alebo chlóru, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 4 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 3 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaný skupinou vzorca -CONR⁶R⁷,

pričom

R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

R⁵ znamená vodíkový atóm, nitroskupinu, atóm fluóru alebo chlóru, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami alebo skupinu vzorca -OR¹², -NR¹³R¹⁴ alebo -NR¹³-CO-R¹⁵,

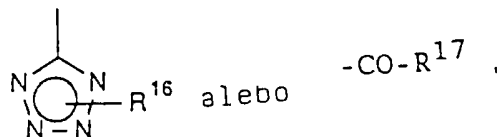
pričom

R¹² znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 4 uhlíkovými atómami,

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a majú význam uvedený vyššie pre substituentov R⁶ a R⁷ a

R¹⁵ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú piperidylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované zvyškom vzorca $-NR^9R^{10}$, $-SO_3H$,



pričom

R⁹ a R¹⁰ majú význam uvedený vyššie pre substituenty R⁹ a R¹⁰ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne,

R¹⁶ znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo trifenylmetylovú skupinu a

R¹⁷ znamená hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s až 4 uhlíkovými atómami, fenoxyskupinu alebo skupinu vzorca $-NR^{16}R^{19}$,

pričom

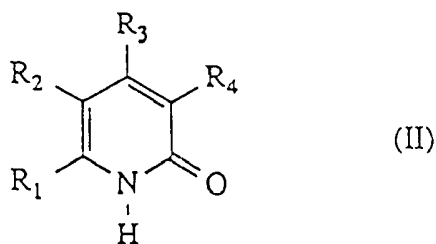
R¹⁸ a R¹⁹ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 3 uhlíkovými atómami,

a ich soli.

4. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny podľa nároku 1 na terapeutické použitie.

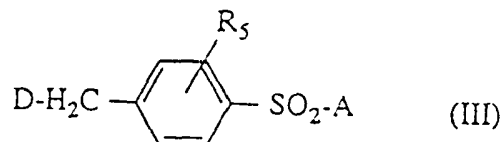
5. Spôsob výroby sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridónov a pyridopyridónov podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa

nechá reagovať pyridón všeobecného vzorca II



v ktorom majú R^1 , R^2 , R^3 a R^4 vyššie uvedený význam

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



v ktorom majú R^5 a A vyššie uvedený význam.

D znamená atóm halogénu, výhodne brómu,

v organických rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy a prípadne katalyzátora,

a pre prípad, že substituent R^{16} neznamená vodíkový atóm, nasleduje alkylácia,

a pre prípad kyseliny, kedy $R^{17} = OH$, sa zodpovedajúci ester zmydelnovatie,

a pre prípad esteru alebo amidu nasleduje prípadne cez stupeň aktivovanej karboxylovej kyseliny esterifikácia alebo amidácia,

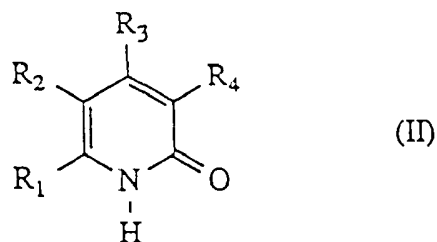
a ako substituenty R^1 , R^2 a R^5 , tak tiež substituenty fenylového a pyridylového kruhu (R^3/R^4) sa bežnými metódami premieňajú.

6. Liečivo, obsahujúci sulfonylbenzylsubstituované benzopyridóny a pyridopyridóny podľa nároku 1.

7. Liečivo podľa nároku 6 na ošetrovanie arteriálnej hypertónie a aterosklerózy.

8. Použitie sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridónov a pyridopyridónov podľa nároku 1 na výrobu liečiv.

9. Pyridóny všeobecného vzorca II



v ktorom

R¹ a R² sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, kyanoskupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú, alkenylovú alebo alinylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovou skupinou, alebo

cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 uhlíkovými atómami, alebo

priamu alebo rozvetvenú acylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu so vždy až 8 uhlíkovými atómami, benzyloxykarbonylovú skupinu alebo karboxyskupinu, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituovaná halogénom, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymetylovou skupinou, trifluórmetylovou skupinou, trifluórmtoxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou alebo alkoxylovou skupinou so vždy až 6 uhlíkovými atómami, alebo

skupinu vzorca -CO-NR⁶R⁷, B-R⁸ alebo -NR⁹R¹⁰, pričom

R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, fenylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

B znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry,

R⁸ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami a

R⁹ a R¹⁰ sú rovnaké alebo rôzne a majú významy uvedené pre R⁶ a R⁷, alebo

R⁹ alebo R¹⁰ znamenajú skupinu -SO₂R¹¹,

pričom

R¹¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, benzylovú alebo fenylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované metylovou skupinou.

R³ a R⁴ tvoria pri zahrnutí dvojitej väzby fenylový alebo pyridylový kruh, ktorý je prípadne až trikrát rovnako alebo rôzne substituovaný hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atómom halogénu, priamou alebo rozvetvenou acylovou alebo alkoxykarbonylovou skupinou so vždy až 8 uhlíkovými atómami, priamou alebo rozvetvenou perfluóralkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atómami alebo priamou alebo rozvetvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá sama môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atómami, alebo je substituovaná skupinou vzorca -CONR⁶R⁷,

pričom

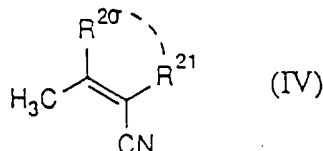
R⁶ a R⁷ majú vyššie uvedený význam,

a ich soli.

10. Spôsob výroby pyridónov všeobecného vzorca II podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že

(A) v prípade, že

R³ a R⁴ vytvárajú fenylový kruh, zlúčenina všeobecného vzorca IV



v ktorom substituenty R²⁰ a R²¹ tvoria prípadne substituovaný fenylový kruh,

sa najprv prevedie reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca V

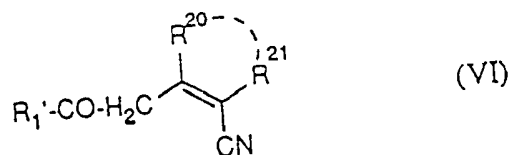


v ktorom

$R^{1'}$ znamená alkylovú skupinu, alkenylovú skupinu alebo alkinylovú skupinu a

E znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, výhodne metylovú skupinu,

pod atmosférou ochranného plynu, v jednom z vyššie uvedených rozpúšťadiel a za prítomnosti jednej z tamtiež uvedených báz a/alebo katalyzátorov, výhodne v amoniaku s amidom draselným, na zlúčeninu všeobecného vzorca VI



v ktorom majú R^1 , R^{20} a R^{21} vyššie uvedený význam,

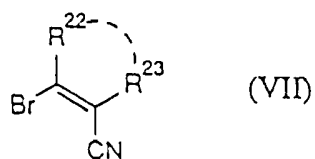
a potom sa táto cyklizuje pomocou kyselín v alkoholoch, výhodne pomocou kyseliny sírovej v etylalkohole,

a v prípade, že R^1 neznamená alkylovú, alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, tak sa substituent R^1 bežnými metódami derivatizuje,

alebo

(B) v prípade, že

R^3 a R^4 spoločne vytvárajú pyridylový kruh, tak sa napríklad pyridín všeobecného vzorca VII



v ktorom substituenty R^{22} a R^{23} tvoria prípadne substituovaný pyridylový kruh,

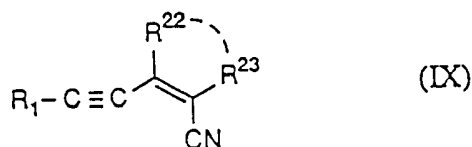
najprv prevedie reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



v ktorom má R^1 vyššie uvedený význam,

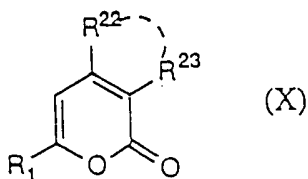
v autokláve pod atmosférou ochranného plynu a za prítomnosti katalyzátorov a/alebo pomocných látok, výhodne v systéme chlorid bis-(trifenylsulfín)-paladnatý/jodid medný,

na zlúčeninu všeobecného vzorca IX



v ktorom majú R^1 , R^{22} a R^{23} vyššie uvedený význam,

a potom sa buď priamo cyklizuje spôsobom popísaným v odstavci (A) alebo sa najprv cyklizuje cez stupeň všeobecného vzorca X



v ktorom majú R^1 , R^2 a R^3 vyššie uvedený význam,

a potom sa táto zlúčenina nechá reagovať s amoniakom,

a v prípade, že substituent R^2 neznamená vodíkový atóm, derivatizuje sa pomocou bežných metód

a rovnako tak ako fenylové, tak tiež pyridylové substituenty uvádzané pod R^3/R^4 sa prípadne premieňajú.