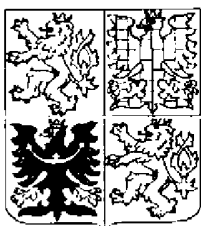


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 13.09.95  
(32) 15.09.94  
(31) 94/4430860  
(33) DE  
(40) 17.04.96

(21) 2362-95

(13) A3

6(51)

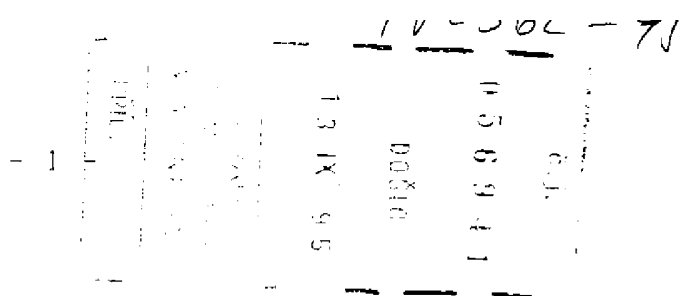
C 07 D 471/04  
A 61 K 31/63  
A 61 K 31/415

(71) Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

(72) Mederski Werner Dr., Darmstadt, DE;  
Dorsch Dieter Dr., Darmstadt, DE;  
Osswald Mathias Dr., Darmstadt, DE;  
Schelling Pierre prof. Dr., Darmstadt, DE;  
Beier Norbert Dr., Darmstadt, DE;  
Minck Klaus-Otto Dr., Darmstadt, DE;  
Lues Ingeborg Dr., Darmstadt, DE;

(54) **Derivát imidazopyridinu, způsob jeho přípravy  
a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje**

(57) Derivát imidazopyridinu a jeho fyziologicky vhodné soli vhodný pro své angiotensin II antagonistické vlastnosti pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování vysokého krevního tlaku, aldosteronismu, nedostatečnosti srdce a zvýšeného nitroočního tlaku a k ošetřování poruch centrálního nervového systému.



Derivát imidazopyridinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

### Oblast techniky

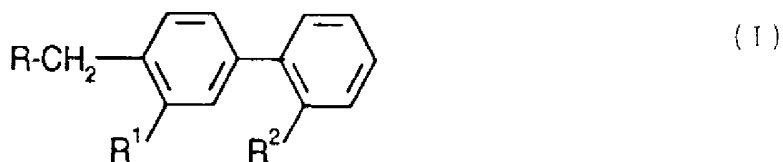
Vynález se týká derivátu imidazopyridinu, který má hodnotné farmakologické vlastnosti, způsobu jeho přípravy, jeho použití pro výrobu farmaceutického prostředku a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje.

### Dosavadní stav techniky

Podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou známy ze zveřejněné evropské přihlášky vynálezu číslo EP-A2-0400974. Tyto sloučeniny mají význam pro výrobu léčiv. Výzkumu a vývoji sloučenin, vhodných pro farmaceutické účely, se věnuje stálá pozornost. Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, kterých by se dalo použít pro výrobu léčiv.

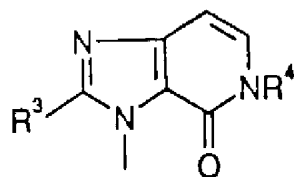
### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát imidazopyridinu obecného vzorce I



kde znamená

R skupinu obecného vzorce



R<sup>1</sup> atom fluoru, chloru nebo bromu, skupinu symbolu A nebo trifluormethylovou skupinu,

- R<sup>2</sup> skupinu označbu vyjma -SO<sub>2</sub>NH-COO<sup>5</sup>.
- R<sup>3</sup> skupinu symbolu A, alkoxylanou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, alkylovanou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, epoxid-alkyl-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> skupinou s 3 až 8 atomy uhlíku s epoxidalkylovým podílem nebo alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, přičemž jeden CH<sub>2</sub> podíl může být nahrazen atomem kyslíku nebo atomem síry.
- R<sup>4</sup> atom vodíku, skupinu symbolu R<sup>8</sup>, nesubstituovanou nebo jednou nebo několikerát ~~substituovanou~~ skupinou COOH, COOA, kyano skupinou, nitro skupinou, skupinou vzorce NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>OR<sup>8</sup>, Hal, a/nebo skupinou Ar substituovanou alkoxylanou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylovanou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, skupinou sboví vzorce -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-R<sup>10</sup> nebo -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-R<sup>11</sup>.
- R<sup>5</sup> skupinu symbolu A, skupinu -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-sboví uhlíkem s 2 až 7 atomy uhlíku s epoxidalkylovým podílem, skupinou -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-Ar skupinou -OA, skupinou -O-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-sboví uhlíkem s 2 až 6 atomy uhlíku s epoxidalkylovým podílem, skupinou -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-Ar skupinou -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-O-sboví uhlíkem s 2 až 6 atomy uhlíku s epoxidalkylovým podílem nebo skupinou -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>-Ar.
- R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> at. atom uhlíku, skupinu symbolu A, alkoxylanou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylovanou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, skupinu Ar, ArC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> nebo Hal<sup>2</sup>.
- R<sup>8</sup> také skupinu vzorce -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>COA, -COOR<sup>9</sup> nebo -CO<sub>2</sub>-Ar.
- R<sup>9</sup> a R<sup>7</sup> skupinu také alkylou s 2 až 7 atomy uhlíku, Hal, nebo skupinou substituovanou jednou nebo dvěma skupinami sboví uhlíkem, skupinou Ar, Hal<sup>2</sup>, vzorce -COA, -CO-N(Ar)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>-Ar nebo -NR<sup>6</sup>COA, přičemž příděl může být nahrazen atomem kyslíku nebo skupinou vzorce NR<sup>6</sup>R<sup>5</sup>.
- R<sup>8</sup> alkylovanou skupinou s 2 až 7 atomy uhlíku, přičemž příděl může být nahrazen atomem kyslíku nebo skupinou vzorce -COA.
- R<sup>9</sup> epoxidalkyl-alkylovou skupinou s 2 až 8 atomy uhlíku, kyano skupinou, skupinou vzorce COA, COOH, Ar, Hal<sup>2</sup>, Hal<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>Ar<sup>2</sup> a



H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 100 ml, 100 ml, 100 ml, 100 ml,  
 H<sub>2</sub>O 100 ml, 100 ml, 100 ml, 100 ml,  
 NaOH 100 ml, 100 ml, 100 ml,  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,  
 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,  
 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,  
 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,  
 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,  
 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,  
 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62,  
 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71,  
 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80,  
 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89,  
 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,  
 99, 100.

Zjistíte-li, že... (text is very faint and partially illegible, but appears to be a list of items or a detailed description of a process).

Účinnost... (text is very faint and partially illegible, but appears to be a list of items or a detailed description of a process).

Účinnost... (text is very faint and partially illegible, but appears to be a list of items or a detailed description of a process).















1.  $2^2 + 3^2 = 13$ ,  $3^2 + 4^2 = 25$ ,  $4^2 + 5^2 = 41$ ,  $5^2 + 6^2 = 61$ ,  $6^2 + 7^2 = 85$ ,  $7^2 + 8^2 = 113$ ,  $8^2 + 9^2 = 145$ ,  $9^2 + 10^2 = 181$ ,  $10^2 + 11^2 = 221$ ,  $11^2 + 12^2 = 265$ ,  $12^2 + 13^2 = 313$ ,  $13^2 + 14^2 = 365$ ,  $14^2 + 15^2 = 421$ ,  $15^2 + 16^2 = 481$ ,  $16^2 + 17^2 = 545$ ,  $17^2 + 18^2 = 613$ ,  $18^2 + 19^2 = 685$ ,  $19^2 + 20^2 = 761$ ,  $20^2 + 21^2 = 841$ ,  $21^2 + 22^2 = 925$ ,  $22^2 + 23^2 = 1013$ ,  $23^2 + 24^2 = 1105$ ,  $24^2 + 25^2 = 1201$ ,  $25^2 + 26^2 = 1301$ ,  $26^2 + 27^2 = 1405$ ,  $27^2 + 28^2 = 1513$ ,  $28^2 + 29^2 = 1625$ ,  $29^2 + 30^2 = 1741$ ,  $30^2 + 31^2 = 1861$ ,  $31^2 + 32^2 = 1985$ ,  $32^2 + 33^2 = 2113$ ,  $33^2 + 34^2 = 2245$ ,  $34^2 + 35^2 = 2381$ ,  $35^2 + 36^2 = 2521$ ,  $36^2 + 37^2 = 2665$ ,  $37^2 + 38^2 = 2813$ ,  $38^2 + 39^2 = 2965$ ,  $39^2 + 40^2 = 3121$ ,  $40^2 + 41^2 = 3281$ ,  $41^2 + 42^2 = 3445$ ,  $42^2 + 43^2 = 3613$ ,  $43^2 + 44^2 = 3785$ ,  $44^2 + 45^2 = 3961$ ,  $45^2 + 46^2 = 4141$ ,  $46^2 + 47^2 = 4325$ ,  $47^2 + 48^2 = 4513$ ,  $48^2 + 49^2 = 4705$ ,  $49^2 + 50^2 = 4901$ ,  $50^2 + 51^2 = 5101$ ,  $51^2 + 52^2 = 5305$ ,  $52^2 + 53^2 = 5513$ ,  $53^2 + 54^2 = 5725$ ,  $54^2 + 55^2 = 5941$ ,  $55^2 + 56^2 = 6161$ ,  $56^2 + 57^2 = 6385$ ,  $57^2 + 58^2 = 6613$ ,  $58^2 + 59^2 = 6845$ ,  $59^2 + 60^2 = 7081$ ,  $60^2 + 61^2 = 7321$ ,  $61^2 + 62^2 = 7565$ ,  $62^2 + 63^2 = 7813$ ,  $63^2 + 64^2 = 8065$ ,  $64^2 + 65^2 = 8321$ ,  $65^2 + 66^2 = 8581$ ,  $66^2 + 67^2 = 8845$ ,  $67^2 + 68^2 = 9113$ ,  $68^2 + 69^2 = 9385$ ,  $69^2 + 70^2 = 9661$ ,  $70^2 + 71^2 = 9941$ ,  $71^2 + 72^2 = 10225$ ,  $72^2 + 73^2 = 10513$ ,  $73^2 + 74^2 = 10805$ ,  $74^2 + 75^2 = 11101$ ,  $75^2 + 76^2 = 11401$ ,  $76^2 + 77^2 = 11705$ ,  $77^2 + 78^2 = 12013$ ,  $78^2 + 79^2 = 12325$ ,  $79^2 + 80^2 = 12641$ ,  $80^2 + 81^2 = 12961$ ,  $81^2 + 82^2 = 13285$ ,  $82^2 + 83^2 = 13613$ ,  $83^2 + 84^2 = 13945$ ,  $84^2 + 85^2 = 14281$ ,  $85^2 + 86^2 = 14621$ ,  $86^2 + 87^2 = 14965$ ,  $87^2 + 88^2 = 15313$ ,  $88^2 + 89^2 = 15665$ ,  $89^2 + 90^2 = 16021$ ,  $90^2 + 91^2 = 16381$ ,  $91^2 + 92^2 = 16745$ ,  $92^2 + 93^2 = 17113$ ,  $93^2 + 94^2 = 17485$ ,  $94^2 + 95^2 = 17861$ ,  $95^2 + 96^2 = 18241$ ,  $96^2 + 97^2 = 18625$ ,  $97^2 + 98^2 = 19013$ ,  $98^2 + 99^2 = 19405$ ,  $99^2 + 100^2 = 19801$ .





Q112. V č. 15. ...  
Q113. V č. 15. ...  
Q114. V č. 15. ...

Q115. V č. 15. ...  
Q116. V č. 15. ...  
Q117. V č. 15. ...  
Q118. V č. 15. ...

Sloučení ...  
nebo několik ...  
přílohy ...

Q119. V č. 15. ...  
Q120. V č. 15. ...  
Q121. V č. 15. ...  
Q122. V č. 15. ...  
Q123. V č. 15. ...  
Q124. V č. 15. ...  
Q125. V č. 15. ...  
Q126. V č. 15. ...  
Q127. V č. 15. ...  
Q128. V č. 15. ...  
Q129. V č. 15. ...  
Q130. V č. 15. ...

Q131. V č. 15. ...  
Q132. V č. 15. ...

Q133. V č. 15. ...  
Q134. V č. 15. ...

Q135. V č. 15. ...  
Q136. V č. 15. ...

Q137. V č. 15. ...  
Q138. V č. 15. ...

Q139. V č. 15. ...  
Q140. V č. 15. ...

Q141. V č. 15. ...  
Q142. V č. 15. ...

Q143. V č. 15. ...  
Q144. V č. 15. ...

Q145. V č. 15. ...  
Q146. V č. 15. ...

Q147. V č. 15. ...  
Q148. V č. 15. ...

Q149. V č. 15. ...  
Q150. V č. 15. ...

Q151. V č. 15. ...  
Q152. V č. 15. ...



obecného vzorce I.

- (a) S výhodou lze získat sloučeniny obecného vzorce I N-acylací sloučenin odpovídajících obecnému vzorci I, obsahujících však místo skupiny  $R^2$  skupinu  $-SO_2NH_2-$ . Jako acylační prostředky se hodí například sloučeniny obecného vzorce  $E-CO-R^5$ , kde znamená E uvolňovanou skupinu, s výhodou atom chloru, bromu nebo jodu, nebo reaktivní funkčně obměněnou hydroxylovou skupinu, jako alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podíle (s výhodou methylsulfonyloxyskupinu), nebo arylsulfonyloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podíle (s výhodou fenylovou nebo p-tolylsulfonyloxyskupinu). Příklady takových skupin jsou methylester a ethylester kyseliny chlormravenčí, acetylchlorid, cyklopropankarbonylchlorid, benzoylchlorid, fenylacetylchlorid, 3-fenylpropionylchlorid, cyklopentylacetylchlorid, 3-cyklopentylpropionylchlorid.

Reakce se zpravidla provádí v přítomnosti jedné nebo několika zásad, s výhodou v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu, pyridinu, 4-dimethylaminopyridinu, účelně při teplotě 0 až 100 °C. Nadbytek aminu může sloužit také jako rozpouštědlo.

- (b) Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I mohou uvolňovat ze svých funkčních derivátů solvolysou (například hydrolysou) nebo hydrogenolysou.

Tak se mohou získat karboxylové kyseliny obecného vzorce I, které obsahují (alespoň) jednu  $COOH$ -skupinu, zmydelněním odpovídajícího alkylesteru například hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným ve vodném roztoku s přísadou nebo bez přísady inertního organického rozpouštědla, jako jsou methanol, ethanol, tetrahydrofuran nebo dioxan, při teplotě 0 až 100 °C nebo hydrogenolysou odpovídajícího benzylesteru například na palladiu na uhlí za tlaku 0,1 až 20 MPa a za teploty 0 až 100 °C v jednom z uvedených rozpouštědel.

Výchozí látky, zvláště obecného vzorce  $E-CO-R^5$ , jsou široce známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravit o sobě známými

způsoby podobně jako sloučeniny známé.

Dále je možné převádět sloučeninu obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I tak, že se jedna nebo několik skupin symbolu R a/nebo R<sup>2</sup> převádí na jinou skupinu symbolu R a/nebo R<sup>2</sup>, například tak, že se sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R<sup>4</sup> atom vodíku, reakcí se sloučeninou obecného vzorce E-R<sup>4</sup>, kde má R<sup>4</sup> význam odlišný od atomu vodíku, nebo se nitroskupiny (například hydrogenací na Raneyově niklu nebo na palladiu na uhlí v inertním rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol) redukuje na aminoskupiny a/nebo se volně aminoskupiny a/nebo hydroxyskupiny funkčně obměňují a/nebo se funkčně obměněné aminoskupiny a/nebo hydroxyskupiny uvolňují solvolýsou nebo hydrogenolýsou a/nebo se nitrilové skupiny hydrolyzují na skupiny COOH a/nebo se thioetherové skupiny oxidují na SO nebo SO<sub>2</sub> skupiny například peroxidem vodíku nebo peroxykyselinou například kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou a/nebo se sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují karbonylovou skupinu, nechávají reagovat na sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují skupinu -C(=NR<sup>12</sup>) například reakcí se sloučeninou obecného vzorce H<sub>2</sub>N-R<sup>12</sup>, jako jsou například amoniak, hydroxylamin, O-alkyl-, O-alkenyl-, O-alkinyl- nebo O-arylhydroxylaminy, kyanamid nebo primární aminy obecného vzorce H<sub>2</sub>N-R<sup>13</sup>, skupina karboxylové kyseliny se esterifikuje nebo amiduje například reakcí s alkoholem obecného vzorce A-OH nebo s aminem obecného vzorce NHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> nebo obecného vzorce H<sub>2</sub>N-CHR<sup>15</sup>-COOA.

Při alkylnaci sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R<sup>4</sup> atom vodíku, reakcí se sloučeninou obecného vzorce E-R<sup>4</sup>, kde má R<sup>4</sup> význam odlišný od atomu vodíku, se reakce provádí s výhodou v inertním rozpouštědle, jako je například amid kyseliny jako dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, 1,3-dimethyl-2-oxohexahydro-pyrimidin nebo hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, alkohol jako methanol nebo terc.-butanol, ether jako tetrahydrofuran nebo halogenovaný uhlovodík jako dichlormethan nebo jako jsou jejich směsi a/nebo v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu, jako jsou natriummethylát nebo kalium-terc.-butylát, hydridu

alkalického kovu, jako jsou natriumhydrid a kaliumhydrid, uhličitanu alkalického kovu, jako jsou uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, hydrogenuhličitanu alkalického kovu, jako jsou hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan draselný, nebo terciárního aminu, jako jsou triethylamin nebo ethyldiisopropylamin, při teplotě -30 až 200 °C, s výhodou při teplotě 20 až 60 °C.

Kromě toho lze acylovat volné aminoskupiny o sobě známým způsobem chloridem nebo anhydridem kyseliny nebo alkylovat nesubstituovaným nebo substituovaným alkylhalogenidem účelně v inertním rozpouštědle, jako jsou dichlormethan nebo tetrahydrofuran a/ nebo v přítomnosti zásady, jako triethylaminu nebo pyridinu při teplotě -60 až 30 °C.

Popřípadě se může ve sloučenině obecného vzorce I funkčně obměněná aminoskupina a/nebo hydroxyskupina solvolysou nebo hydrogenolysou o sobě známými způsoby uvolňovat. Tak se může například převádět sloučenina obecného vzorce I, která obsahuje skupinu obecného vzorce  $\text{NHCOR}^{11}$  nebo  $\text{COOA}$ , na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, která místo toho obsahuje skupinu vzorce  $\text{NH}_2$  nebo  $\text{HOOC}$ . Skupiny obecného vzorce  $\text{COOA}$  se mohou zmýdelňovat například hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným ve vodě, v systému voda-tetrahydrofuran nebo voda-dioxan při teplotě 0 až 100 °C.

Při amidaci skupin kyseliny karboxylové se pracuje účelně obvyklými způsoby peptidové syntézy, které jsou popsány například v publikaci Houben-Weyl, I.c. svazek 15/II, str. 1 až 806 (1974). Reakce se daří zvláště v přítomnosti dehydratačního prostředku, jako karbodiimidu, jako je například N,N'-dicyklohexylkarbodiimid ("DCCI"), 1,1'-karbonyldiimidazol nebo N-3-dimethylaminopropyl-N'-ethylkarbodiimid ("DAPECI"), dále anhydridu propanfosfonové kyseliny (Angew. Chem. 92, str. 129, 1980), difenylfosforylazidu nebo 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu, v přítomnosti inertního rozpouštědla, například halogenovaného uhlovodíku jako dichlormethanu, etheru jako tetrahydrofuranu nebo dioxanu, amidu jako dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu, nitrilu jako acetonitrilu, při teplotě -10 až 40 °C, s výho-

dou při teplotě 0 až 30 °C.

Místo karboxylových kyselin lze při reakci také používat vhodných reaktivních derivátů těchto látek například sloučenin, ve kterých jsou reaktivní skupiny přechodně blokovány. Kyseliny se mohou používat ve formě svých aktivních esterů, které se účelně vytvářejí in situ, například přísadou 1-hydroxybenzotriazolu nebo N-hydroxysukcinimidu.

Zásada obecného vzorce I se může převádět na příslušnou acidní sůl s kyselinou například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je ethanol, a následným odpařením. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Tak se může používat anorganických kyselin, jako jsou například kyselina sírová, dusičná, halogenovodíková, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečná jako ortofosforečná, sulfaminová, nebo organických kyselin, zvláště alifatických, alicyklických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických jednosytných nebo několikasytných karboxylových, sulfonových nebo sírových, jako jsou například kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethydroctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová, naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s kyselinami, které nejsou fyziologicky nezávadné, například pikráty, se mohou používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují skupinu COOH nebo například tetrazolovou skupinu, reakcí se zásadami, například s hydroxidem nebo s uhličitanem sodným nebo draselným mohou převádět na odpovídajícíkovové soli, zvláště na soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniakové soli. Obzvláště výhodnými jsou draselné soli tetrazolových derivátů.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik

chirálních center, a proto mohou být v různých enantiomerních nebo diastereomerních formách, které se mohou dělit o sobě známými způsoby. Obecný vzorec I zahrnuje všechny tyto formy.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, přičemž se spolu s alespoň jedním nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě spolu s další účinnou látkou převádějí na vhodnou dávkovací formu. Takto získaných prostředků se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvalu organické a anorganické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální nebo rektální) nebo parenterální podání nebo pro podání ve formě inhalačního spreje a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, polyethylenglykoly, glycerintriacetát a další glyceridy mastných kyselin, želatina, sojový lecithin, uhlohydráty jako laktosa nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a celulóza. Pro orální podávání jsou vhodné tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy a kapky, zvláště lakované tablety a kapsle s povlakem popřípadě s obalem odolným žaludeční kyselině. Pro rektální podání jsou vhodné čípky, pro parenterální podání roztoky, s výhodou olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty. Pro podání ve formě inhalačních sprejů se může používat sprejů, které obsahují účinnou látku buď rozpuštěnou nebo suspendovanou ve směsi hnacího plynu. Účelně se přitom používá účinné látky v mikronizované formě, přičemž se může přidávat jedno nebo několik přidavných fyziologicky snášených rozpouštědel, například ethanol. Inhalační roztoky se mohou podávat pomocí o sobě známých inhalátorů. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou lyofilizovat a získané lyofilizáty se mohou používat k přípravě vstřikovatelných roztoků. Uvedené prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou konzervační přísady, stabilizátory a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva a/nebo aromatické látky. Popřípadě mohou obsahovat jednu nebo několik dalších účinných látek, jako jsou vitaminy, diuretika a antiflogistika.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se podávají zpravidla podobně jako jiné, obchodně známé prostředky, například Captopril nebo Enalapril zvláště však podobně jako sloučeniny popsané v americkém patentovém spise číslo 4 880804, s výhodou ve formě dávkovacích jednotek obsahujících přibližně 1 mg až 1 g, s výhodou 10 až 100 mg. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,02 až 10 mg/kg, zvláště 0,1 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro určitého jedince závisí na různých faktorech, jakou jsou účinnost určité sloučeniny, stáří, tělesná hmotnost, všeobecný zdravotní stav, pohlaví ošetřovaného jedince, strava, doba a způsob podání, rychlost vylučování, kombinace léčiv a závažnost onemocnění, pro které je terapie určena. Výhodné je orální podání.

Všechny teploty se zde uvádějí ve °C. V následujících příkladech praktického provedení se výrazem "obvyklé zpracování" vždy míní: popřípadě se přidává voda, popřípadě se podle složení konečného produktu upravuje hodnota pH na 2 až 10, extrahuje se ethylacetátem nebo dichlormethanem, oddělí se, suší se organická fáze síranem sodným, odpaří se a čistí se chromatografií na silikagelu a/nebo překrystalováním.

Používané zkratky mají tento význam" IP = imidazo[4,5-c]pyridin, IPe = imidazo[4,5-c]pyridiny, Rf hodnota na silikagelu, eluční činidlo systém ethylacetát/methanol 9 : 1, M<sup>+</sup> hmotové spektrum (EI)-molekulový pik.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Do roztoku 539 mg 2-butyl-3-(2'-aminosulfonyl-3-fluorbifenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-3H-IP ["A", olejovitý, Rf 0,23; připravitelný reakcí 2-butyl-4-oxo-4,5-dihydro-1(nebo 3)H-IP s (N-terc.-butylamid)em 4-brommethyl-3-fluorbifenyl-2-sulfonové kyseliny (teplota tání 148 až 149 °C)

za získání 2-butyl-3-(2'-N-terc.-butylaminosulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP ("B", teplota tání 259 až 260 °C), reakcí s N,N-dimethylchloracetamid/K-terc.-butanolátem v dimethylformamidu při teplotě 20 °C za získání 2-butyl-3-(2'-N-terc.-butylaminosulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-3H-IP (teplota tání 177 až 178 °C) a za odštěpení terc.-butylové skupiny reakcí se systémem CF<sub>3</sub>COOH/anisolem] a s 360 mg 4-dimethylaminopyridinu ve 12 ml pyridinu se přidá roztok 170 mg 3-fenylpropionylchloridu ve 2 ml pyridinu, směs se míchá po dobu 48 hodin při teplotě 20 °C, přidá se 8 ml methanolu a zpracovává se obvyklým způsobem. Získá se 2-butyl-3-(2'-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-3H-IP o teplotě tání 204 až 205 °C)

Obdobně se získají reakcí "A" a

valerylchloridu

hexanoylchloridu

4-methylpentanoylchloridu

3,3-dimethylbutyrylchloridu

heptanoylchloridu

5-methylhexanoylchloridu

cyklopropylkarbonylchloridu

3-cyklopentylpropionylchloridu

fenylacetylchloridu

ethylchlorformiátu

butylchlorformiátu

isobutylchlorformiátu

terc.-butylchlorformiátu

isopentylchlorformiátu (=3-methylbutylchlorformiát)

benzylchlorformiátu

fenoxyacetylchloridu

následující 2-butyl-3-(2'-R<sup>2</sup>-3-fluor-bifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-3H-IPe, kde znamená R<sup>2</sup>:

-2'-valerylaminosulfonyl-

-2'-hexanoylaminosulfonyl-

- 2'-(4-methylpentanoylaminosulfonyl)-, teplota tání 112 až 113 °C
- 2'-(3,3-dimethylbutyrylaminosulfonyl)-
- 2'-heptanoylaminosulfonyl-
- 2'-(5-methylhexanoylaminosulfonyl)-
- 2'-cyklopropylkarbonylaminosulfonyl-
- 2'-(3-cyklopentylpropionylaminosulfonyl)-, Rf 0,39
- 2'-fenylacetylaminosulfonyl-
- 2'-(N-ethoxykarbonylaminosulfonyl)-
- 2'-(N-butoxykarbonylaminosulfonyl)-
- 2'-(N-isobutoxykarbonylaminosulfonyl)-
- 2'-(N-terc.-butoxykarbonylaminosulfonyl)-
- 2'-(N-isopentyloxykarbonylaminosulfonyl)-
- 2'-(N-benzyloxykarbonylaminosulfonyl)-
- 2'-fenoxyacetylaminosulfonyl-.

Obdobně se získá z "B" reakcí s odpovídajícími halogenidy (například s ethylbromidem) následující 2-butyl-3-(2'-(N-terc.-butylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IPe, kde znamená R<sup>4</sup>:

- 5-ethyl-
- 5-propyl-
- 5-butyl-
- 5-methoxykarbonylmethyl-
- 5-ethoxykarbonylmethyl-
- 5-karbamoylmethyl-
- 5-N-ethylkarbamoylmethyl-
- 5-N-butylkarbamoylmethyl-
- 5-N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- 5-N-fenylkarbamoylmethyl-
- 5-(2-N-ethylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-N-butylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-N,N-dimethylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-N-fenylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-oxopropyl)-
- 5-(3-oxobutyl)-
- 5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-

- 5-fenacyl-
  - 5-(2-methoxyfenacyl)-
  - 5-pyrrolidinokarbonylmethyl-
  - 5-piperidinokarbonylmethyl-
  - 5-morfolinokarbonylmethyl-
  - 5-benzyl-
  - 5-(2-methoxykarbonylbenzyl)-
  - 5-(2-ethoxykarbonylbenzyl)-
  - 5-(2-thienylmethyl)-
  - 5-( $\alpha$ -(N,N-dimethylkarbamoyl)benzyl)-
  - 5-(2-oxohexyl)-
  - 5-benzoylethyl-
  - 5-N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
  - 5-( $\alpha$ -isopropoxykarbonylbenzyl)-
  - 5-fenylthiomethyl-
  - 5-fenylsulfinylmethyl-
  - 5-N-benzylkarbamoylmethyl-
  - 5-N-propylkarbamoylmethyl-
  - 5-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
  - 5-N-pentylkarbamoylmethyl-
- a z nich následující 2-butyl-3-(2'-(aminosulfonyl)-3-fluorbifenyl-yl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IPe, kde znamená R<sup>4</sup>:
- 5-ethyl-
  - 5-propyl-
  - 5-butyl-
  - 5-methoxykarbonylmethyl-
  - 5-ethoxykarbonylmethyl-
  - 5-karbonylmethyl-
  - 5-N-ethylkarbamoylmethyl-
  - 5-N-butylkarbamoylmethyl-
  - 5-N,N-diethylkarbamoylmethyl-
  - 5-N-fenylkarbamoylmethyl)-
  - 5-(2-N-ethylkarbamoylethyl)-
  - 5-(2-N-butylkarbamoylethyl)-
  - 5-(2-N,N-dimethylkarbamoylethyl)-

- 5-(2-N-fenylkarbamylethyl)-
- 5-(2-oxopropyl)-
- 5-(3-oxobutyl)-
- 5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-
- 5-fenacyl-
- 5-(2-methoxyfenacyl)-
- 5-pyrrolidinokarbonylmethyl-
- 5-piperidinokarbonylmethyl-
- 5-morfolinokarbonylmethyl-
- 5-benzyl-
- 5-(2-methoxykarbonylbenzyl)-
- 5-(2-ethoxykarbonylbenzyl)-
- 5-(2-thienylmethyl)-
- 5-( $\alpha$ -(N,N-dimethylkarbamoyl)benzyl)-
- 5-(2-oxohexyl)-
- 5-benzylethyl-
- 5-N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- 5-( $\alpha$ -isopropoxykarbonylbenzyl)-
- 5-fenylthiomethyl-
- 5-fenylsulfinylmethyl-
- 5-N-benzylkarbamoylmethyl-
- 5-N-propylkarbamoylmethyl-
- 5-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
- 5-N-pentylkarbamoylmethyl-

a z nich s 3-fenylpropionylchloridem následující 2-butyl-3-(2-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-1Pe, kde znamená R<sup>4</sup>:

- 5-ethyl-
- 5-propyl-
- 5-butyl-
- 5-methoxykarbonylmethyl-, R<sub>f</sub> (ethylacetat) 0,44; M+ 658
- 5-ethoxykarbonylmethyl-, teplota tání 125 až 126 °C
- 5-karbonylmethyl-
- 5-N-ethylkarbamoylmethyl-
- 5-N-butylkarbamoylmethyl-, R<sub>f</sub> 0,55; M+ 699

- 5-N,N-diethylkarbamoylmethyl-, teplota tání 157 až 158 °C
- 5-N-fenylkarbamoylmethyl)-
- 5-(2-N-ethylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-N-butylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-N,N-dimethylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-N-fenylkarbamoylethyl)-
- 5-(2-oxopropyl)-, Rf 0,75; M+ 642
- 5-(3-oxobutyl)-
- 5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-, teplota tání 126 až 127 °C
- 5-fenacyl-, teplota tání 144 až 145 °C
- 5-(2-methoxyfenacyl)-
- 5-pyrrolidinokarbonylmethyl-
- 5-piperidinokarbonylmethyl-, teplota tání 204 až 205 °C
- 5-morfolinokarbonylmethyl-
- 5-benzyl-, teplota tání 121 až 122 °C
- 5-(2-methoxykarbonylbenzyl)-
- 5-(2-ethoxykarbonylbenzyl)-
- 5-(2-thienylmethyl)-
- 5-( $\alpha$ -(N,N-dimethylkarbamoyl)benzyl)-
- 5-(2-oxohexyl)-, teplota tání 89 až 90 °C
- 5-benzoylethyl-, teplota tání 67 až 68 °C
- 5-N-terc.-butylkarbamoyl-methyl-, teplota tání 116 až 117 °C
- 5-( $\alpha$ -isopropoxykarbonylbenzyl)-
- 5-fenylthiomethyl-
- 5-fenylsulfinylmethyl-
- 5-N-benzylkarbamoylmethyl-, teplota tání 128 až 129 °C
- 5-N-propylkarbamoylmethyl-, teplota tání 125 až 126 °C
- 5-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-, teplota tání 127 až 128 °C
- 5-N-pentylkarbamoylmethyl-.

#### Příklad 2

Podobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 2-ethyl-3-(2'-aminosulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-3H-IP (získatelného přes 2-ethyl-4,5-di-

#### Příklad 5

Hydrogenuje se roztok 1 g 2-butyl-3-(2'-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyloxykarbonylmethyl-3H-IP (získatelného reakcí "B" s benzylesterem chloroctové kyseliny, odštěpením terc. -butylskupiny a acylací 3-fenylpropionylchloridem v 25 ml methanolu za tlaku okolí a za teploty 20 °C až do uklidnění na 0,2 g 5% palladia na uhlí. Zfiltruje se a odpaří se a získá se 2-butyl-3-(2'-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-karbonylmethyl-3H-IP o teplotě tání 131 až 132 °C.

#### Příklad 6

Nechá se reagovat roztok 5,80 g 2-butyl-3-(2'-(3-cyklopentylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP (podle příkladu 4) v 35 ml dimethylformamidu za míchání při teplotě 20 °C s 2,5 g K-terc.-butylátu. Po 45 minutovém míchání se přikape roztok 1,27 g benzylchloridu v 15 ml dimethylformamidu. Míchá se ještě 16 hodin při teplotě 20 °C, zpracuje se obvyklým způsobem a získá se 2-butyl-3-(2'-(3-cyklopentylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-benzyl-3H-IP.

Podobně se získají následující deriváty 2-butyl-3-(2'-(3-cyklopentylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>3</sup>-3H-IP, kde znamená R<sup>3</sup>:

s ethyljodidem

-5-ethyl-

s methylesterem kyseliny bromoctové:

-5-methoxykarbonylmethyl-

s ethylesterem kyseliny bromoctové:

-5-ethoxykarbonylmethyl-

s terc. butylesterem kyseliny bromoctové:

-5-terc.-butoxykarbonylmethyl-

s bromacetamidem:

- 5-karbamoylmethyl-
- s N,N-dimethylchloracetamidem:
- 5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-, Rf 0,39
- s N,N-diethylchloracetamidem:
- 5-N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- s N,N-difenylchloracetamidem:
- 5-N,N-difenylkarbamoylmethyl-
- s N-fenylchloracetamidem:
- 5-N-fenylkarbamoylmethyl-
- s N-methyl-N-fenylchloracetamidem:
- 5-N-methyl-N-fenylkarbamoylmethyl-
- s bromacetone:
- 5-(2-oxopropyl)-
- s 2-oxo-3,3-dimethylbutylbromidem:
- 5-(2-oxo-3,3-dimethylbutyl)-
- s fenacylbromidem:
- 5-fenacyl
- s 2-methoxyfenacylbromidem:
- 5-(2-methoxyfenacyl)-
- s pyrrolididem kyseliny bromoctové:
- 5-pyrrolidinokarbonylmethyl-
- s piperidinem kyseliny bromoctové:
- 5-piperidinokarbonylmethyl-
- s morfolidem kyseliny bromoctové:
- 5-morfolinokarbonylmethyl-
- s ethylesterem kyseliny 2-brommethylbenzoové:
- 5-(2-methoxykarbonylbenzyl)-
- s 2-chlorbenzylbromidem:
- 5-(2-chlorbenzyl)-
- s 2-thienylmethylchloridem:
- 5-(2-thienylmethyl)
- s methylesterem kyseliny  $\alpha$ -brom-fenylactové:
- 5-( $\alpha$ -methoxykarbonylbenzyl)-
- s isopropylesterem kyseliny  $\alpha$ -bromfenylactové:
- 5-( $\alpha$ -isopropoxykarbonylbenzyl)-

s N,N-dimethylamidem kyseliny  $\alpha$ -bromfenyloctové:

-5-( $\alpha$ -N,N-dimethylkarbamoylbenzyl)-

s fenylthiomethylchloridem:

-5-fenylthiomethyl-

s fenylsulfonylmethylchloridem:

-5-fenylsulfonylmethyl-

#### Příklad 7

Míchá se směs 1 g 2-butyl-3-(2'-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-ethoxykarbonylmethyl-3H-IP, 12 ml vodného 2n roztoku hydroxidu sodného a 48 ml methanolu 48 hodin při teplotě 20 °C a pak se odpaří. Zpracuje se obvyklým způsobem se systémem vodná kyselina chlorovodíková/dichlormethan a získá se kyselina 2-butyl-3-(2'-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP-5-octová.

#### Příklad 8

Podobně jako podle příkladu 3 se získá reakcí 2-propyl-4,5-dihydro-4-oxo-1 (nebo 3)H-IP se 4-brommethyl-3-fluorbifenylyl-2-(N-terc.-butylamid)-sulfonovou kyselinou 2-propyl-3-(2'-N-terc.-butylaminosulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-3H-IP ("C"). Reakcí "C" s příslušnými halogenidy se získají následující deriváty 2-propyl-3-(2'-N-terc.-butylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde R<sup>4</sup> znamená:

-N-terc.-butylkarbamoylmethyl-

-piperidinokarbonylmethyl-

-N-butylkarbamoylmethyl-

-N-propylkarbamoylmethyl-

-N-pentylkarbamoylmethyl-

-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-

-N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

-N-(4-methylpentyl)karbamoylmethyl-

a z nich následující deriváty 2-propyl-3-(2'-(aminosulfonyl)-3-

fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde znamená R<sup>4</sup>:

-N-terc.-butylkarbamoylmethyl-

-piperidinokarbonylmethyl-

-N-butylkarbamoylmethyl-

-N-propylkarbamoylmethyl-

-N-pentylkarbamoylmethyl-

-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-

-N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

-N-(4-methylpentyl)karbamoylmethyl-

a z nich s 3-fenylpropionylchloridem následující deriváty 2-propyl-3-(2'-(3-fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde R<sup>4</sup> znamená:

-5-N-terc.-butylkarbamoylmethyl-, o teplotě tání 109 až 110 °C

-5-piperidinokarbamoylmethyl-, o teplotě tání 206 až 207 °C

-5-N-butylkarbamoylmethyl-, o teplotě tání 121 až 122 °C

-5-N-propylkarbamoylmethyl-, o teplotě tání 167 až 168 °C

-5-N-pentylkarbamoylmethyl-, o teplotě tání 131 až 132 °C

-5-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-, o teplotě tání 124 až 125 °C

-5-N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-, o teplotě tání 107 až 108 °C

-5-N-(4-methylpentyl)karbamoylmethyl-, o teplotě tání 75 až 76 °C.

#### Příklad 9

Podobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí "B" s N-butylchloracetamidem 2-butyl-3-(2'-N-terc.-butylaminosulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N-butylkarbamoylmethyl-3H-IP sloučenina "D". Odštěpením skupiny terc.-butylové z "D" a reakcí s 4-methylpentanoylchloridem se získá 2-butyl-3-(2'-(4-methylpentanoylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-N-butylkarbamoylmethyl-3H-IP, M<sub>r</sub> = 680; R<sub>f</sub> 0,54.

#### Příklad 10

Podobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí "B" s piperi-

dino-N-karbonylmethylchloridem 2-butyl-3-(2'-N-terc.-butylamino-sulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-piperidinokarbonylmethyl-3H-IP. Odštěpením skupiny terc.-butylové a reakcí s benzyloxykarbonylamino-sulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-piperidinokarbonylmethyl-3H-IP, o teplotě tání 173 až 174 °C.

Podobně se získají reakcí "B" s příslušnými halogenidy (například s N,N-diethylchloracetamidem) následující deriváty 2-butyl-3-(2'-(N-terc.-butylamino-sulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde R<sup>4</sup> znamená:

- N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- N,N-dimethylkarbamoylmethyl-
- N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- N-butylkarbamoylmethyl-
- N-propylkarbamoylmethyl-
- N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
- N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

a z nich následující deriváty 2-butyl-3-(2'-(amino-sulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde znamená R<sup>4</sup>:

- N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- N,N-dimethylkarbamoylmethyl-
- N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- N-butylkarbamoylmethyl-
- N-propylkarbamoylmethyl-
- N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
- N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

a z nich s benzyloxykarbonylamino-sulfonyl-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde R<sup>4</sup> znamená:

- N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- N,N-dimethylkarbamoylmethyl-
- N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- N-butylkarbamoylmethyl-

- N-propylkarbamoylmethyl-
- N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
- N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-.

Příklad 11

Podobně jako podle příkladu 8 se získají reakcí "C" s příslušnými halogenidy následující deriváty 2-propyl-3-(2'-N-terc.-butylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde R<sup>4</sup> znamená:

- N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- N,N-dimethylkarbamoylmethyl-
- N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- N-butylkarbamoylmethyl-
- N-propylkarbamoylmethyl-
- N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
- N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

a z nich následující deriváty 2-propyl-3-(2'-(aminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde znamená R<sup>4</sup>:

- N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- N,N-dimethylkarbamoylmethyl-
- N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- N-butylkarbamoylmethyl-
- N-propylkarbamoylmethyl-
- N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-
- N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

a z nich s benzylesterem kyseliny chloruhličité následující deriváty 2-propyl-3-(2'-(benzyloxykarbonylaminosulfonyl)-3-fluorbifenylyl-4-methyl)-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>4</sup>-3H-IP, kde R<sup>4</sup> znamená:

- N,N-diethylkarbamoylmethyl-
- N,N-dimethylkarbamoylmethyl-
- N-terc.-butylkarbamoylmethyl-
- N-butylkarbamoylmethyl-
- N-propylkarbamoylmethyl-

-N-(2-methylpropyl)karbamoylmethyl-

-N-(3-methylbutyl)karbamoylmethyl-

Následující příklady se týkají farmakologických prostředků, které obsahují účinné látky obecného vzorce I nebo jejich soli.

Příklad A:

Tablety a dražé

Obvyklým způsobem se lisují tablety následujícího složení, které se případně povlékají povlakem na základě sacharosy:

účinná látka vzorce I	100,0 mg
mikrokrystalická celulóza	278,8 mg
laktosa	110,0 mg
kukuřičný škrob	11,0 mg
jemnozrný oxid křemičitý	0,2 mg

Příklad B:

Tvrde želatinové kapsle

Běžná dvoudílná tvrdá želatinová kapsle se plní směsí:

účinná látka vzorce I	100 mg
laktosa	150 mg
celulóza	50 mg
stearát hořečnatý	6 mg

Příklad C:

Měkké želatinové kapsle

Běžné měkké želatinové kapsle se plní směsí vždy 50 mg účinné látky a 250 mg olivového oleje.

Příklad D:

Ampulky

Roztok 200 g účinné látky ve 2 kg 1,2-propandiolu se doplní na 10 litrů vodou a plní se do ampulek tak, že každá ampulka obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad E:

Vodná suspenze pro orální podání

Vodná suspenze účinné látky se připraví obvyklým způsobem. Jednotková dávka (5 ml) obsahuje 100 mg účinné látky, 100 mg natriumkarboxymethylcelulózy, 5 mg natriumbenzoátu a 100 mg sorbitu.

Průmyslová využitelnost

Použití derivátu imidazopyridinu a jeho soli s angiotenzin II antagonistickými vlastnostmi pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování vysokého krevního tlaku, aldosteronismu, nedostatečnosti srdce a zvýšeného nitroočního tlaku a k ošetřování poruch centrálního nervového systému.

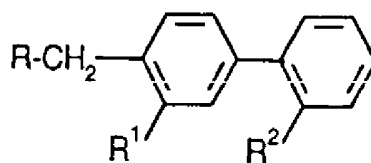
lh

PRŮBĚH VÝVOJE	PRŮBĚH VÝVOJE	PRŮBĚH VÝVOJE	PRŮBĚH VÝVOJE
19 10 1962	19 10 1962	19 10 1962	19 10 1962
19 10 1962	19 10 1962	19 10 1962	19 10 1962
19 10 1962	19 10 1962	19 10 1962	19 10 1962

PV 23.62 - 95

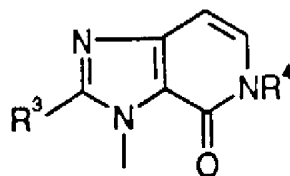
## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Derivát imidazopyridínu obecného vzorce I



kde znamená

R        skupinu obecného vzorce

R<sup>1</sup>        atom fluoru, chloru nebo bromu, skupinu symbolu A nebo trifluormethylovou skupinu,R<sup>2</sup>        skupinu obecného vzorce -SO<sub>2</sub>NH-COR<sup>5</sup>,R<sup>3</sup>        skupinu symbolu A, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl-C<sub>n</sub>H<sub>2k</sub> skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž jeden CH<sub>2</sub> podíl může být nahrazen atomem kyslíku nebo atomem síry,R<sup>4</sup>        atom vodíku, skupinu symbolu R<sup>8</sup>, nesubstituovanou nebo jednou nebo několikrát skupinou COOH, COOA, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou vzorce NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NHCOR<sup>8</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, Hal, a/nebo skupinou Ar substituovanou alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>CH-R<sup>9</sup> nebo CHR<sup>10</sup>-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R<sup>11</sup>,R<sup>5</sup>        skupinu symbolu A, skupinu -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu, skupinu -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Ar, skupinu -OA, skupinu -O-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu, skupinu -O-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Ar, skupinu -C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-O-cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu nebo skupinu -C<sub>p</sub>H<sub>2p</sub>-O-Ar,

- R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> vždy atom vodíku, skupinu symbolu A, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, skupinu Ar, ArC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> nebo Het<sup>2</sup>
- R<sup>6</sup> také skupinu vzorce -CH<sub>2</sub>COOA, -SO<sub>2</sub>-A nebo -SO<sub>2</sub>-Ar,
- R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> spolu také alkylenový řetězec se 2 až 5 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován jednou nebo několikrát karbonylovým kyslíkem, skupinou Ar, Het<sup>2</sup>, -CO-Ar, -COOA, -CO-N(A)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>-Ar a/nebo -NH-CO-A a/nebo je popřípadě přerušen atomem kyslíku nebo skupinou vzorce NR<sup>15</sup>,
- R<sup>8</sup> alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, přičemž popřípadě jeden nebo několik atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru.
- R<sup>9</sup> cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, kyanoskupinu, skupinu vzorce COOA, COOH, Ar, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, 1H-S-tetrazolylovou skupinu, skupinu vzorce -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>8</sup>, -CO-Ar, -COHet<sup>2</sup>, -COR<sup>14</sup>, -C(=NR<sup>12</sup>)-A, -C(=NR<sup>12</sup>)-Het<sup>2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>-A, -S(O)<sub>m</sub>-Ar, -S(O)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>-NH-Het<sup>2</sup> nebo -SO<sub>2</sub>-OR<sup>15</sup>
- R<sup>10</sup> skupinu vzorce COOH, COOA, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu vzorce NHCOR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> nebo 1H-S-tetrazolylovou skupinu,
- R<sup>11</sup> Ar nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku,
- R<sup>12</sup> atom vodíku, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu symbolu R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup> nebo OAr,
- R<sup>13</sup> skupinu symbolu A, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku,
- R<sup>14</sup> skupinu obecného vzorce -NH-CHR<sup>15</sup>-COOH, -NH-CHR<sup>15</sup>-COOA, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>m</sub>-Ar, -CH<sub>2</sub>-COOA, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NO<sub>2</sub>, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> nebo -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NHCOOA
- R<sup>15</sup> atom vodíku nebo skupinu symbolu A,
- R<sup>16</sup> atom vodíku, skupinu symbolu A, Ar, COOA, Het<sup>2</sup> nebo SO<sub>2</sub>-Ar,
- A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- Ar fenyllovou skupinu nesubstituovanou nebo monosubstituova-

nou nebo disubstituovanou skupinou  $R^8$ , hydroxylovou skupinou, skupinou  $OR^{11}$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHA$ ,  $CON(A)_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ , kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou  $NHA$ ,  $N(A)_2$ ,  $NHCOR^{11}$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHSO_2R^8$ ,  $Hal$  a/nebo 1H-5-tetrazolylovou skupinu,

Het<sup>1</sup> pětičlennou nebo šestičlennou nasycenou heterocyklickou skupinu s jedním až třemi heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která může být jednoduše substituována karbonylovým kyslíkem nebo skupinou  $=NR^{12}$  a/nebo jejíž alespoň jeden atom dusíku kruhu může být substituován skupinou symbolu  $A$  nebo  $Ar$ ,

Het<sup>2</sup> pětičlennou nebo šestičlennou heteroaromatickou skupinu s jedním až třemi heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, která může kondenzována s benzolovým nebo s pyridinovým kruhem,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

k a t vždy nulou, 1, 2, 3 nebo 4,

m nulou, 1 nebo 2,

n 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a

p 1 nebo 2,

a jeho soli.

2. Derivát imidazopyridinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je 2-butyl-3-(2'-(fenylpropionylaminosulfonyl)-3-fluorbenzofenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-N,N-dimethylkarbamoylmethyl-3H-imidazo[4,4-c]pyridin.

3. Způsob přípravy derivátu imidazopyridinu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, podle nároku 1 a jeho soli, vyznačující se tím, že

a) sloučenina obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, která má však místo skupiny symbolu  $R^2$  skupinu  $-SO_2NR^9$ , se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce  $E-COR^9$ , kde  $R^9$  má shora uvedený význam a  $E$  znamená u-

