

Összesítő ⁸ **Szulfonilbenzil-szubsztituált imidazol-származékok** és ⁹ *az arket* ¹⁰ *terület*
¹¹ *szulfonilbenzil-szubsztituált imidazol-származékok*
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, NSZK

04332.

A bejelentés napja: 1993. 02. 26.

Elsőbbsége: 1992. 02. 27. (P 42 060 43.5)

K I V O N A T

A találmány ¹² *(I)* általános képletű szulfonilbenzil-szubsztituált imidazol-származékok ¹³ *előállítására* vonatkozik.

Az (I) általános képletben

- R¹ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituált, vagy jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely lehet szubsztituált, vagy -CO-R⁵ vagy -CO-NR⁶R⁷ képletű csoportot jelent, ahol R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkoxics csoport, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxics csoport és R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,
- R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos al-

- 2 -

kilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú,
legfeljebb 6 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy
-OX képletű csoport, amelyben

X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, hidroxil-
védőcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú,
legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése a nitrogénatomon keresztül csatlakozó, 3-8
tagú, telített heterociklusos csoport, amely adott
esetben szubsztituált.

A vegyületek főleg magas vérnyomás és ateroszklerózis ellen
hatásosak.

Handwritten signature

64332

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

N320, CO7D 403/11

CO7D 401/12

CO7D 233/68

CO7D 233/66

CO7D 233/64

A611 31/45

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELZÁRT SZULFONILBENZIL-SZUBSZTITUÁLT IMIDAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS ENKE-
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERLEÍRÁSOK MÉRLEKELTÉSE

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. HANKO Rudolf, Düsseldorf,
Ph. D. DRESSEL Jürgen, Wuppertal,
Dr. FEY Peter, Wuppertal,
Dr. HÖBSCH Walter, Wuppertal,
Dr. KRÄMER Thomas, Wuppertal,
Dr. MÜLLER Ulrich E., Wuppertal,
Dr. MÜLLER-GLIEMANN Matthias, Solingen-Ohligs,
Dr. BEUCK Martin, Erkrath,
Dr. KAZDA Stanislav, Wuppertal,
Dr. HIRTH-DIETRICH Claudia, Wuppertal,
Dr. KNORR Andreas, Erkrath,
Dr. STASCH Johannes-Peter, Wuppertal,
Dr. WOHLFEIL Stefan, Wuppertal,
Dr. YALKINOGLU Özkan, Wuppertal,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993. 02. 26.

Elsőbbsége: 1992. 02. 27. (P 42 060 43.5)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

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

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

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

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

A 324 377, 403 158 és 403 159 sz. európai szabadalmi leírások fenil(alkil)imidazol- és imidazolilalkénsavakat ismertetnek.

A találmány tárgyát képező vegyületek az (I) általá-

nos képletnek felelnek meg, amelyben

- R¹ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált,
- vagy jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporthal lehet szubsztituált, vagy
- CO-R⁵ vagy -CO-NR⁶R⁷ képletű csoportot jelent, ahol R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkoxicsoporthal, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxicsoporthal és
- R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,
- R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy
- OX képletű csoport, amelyben
- X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, hidroxil-

védőcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú,
legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport,
A jelentése a nitrogénatomon keresztül csatlakozó, 3-8
tagú, telített heterociklusos csoport, amely 1 vagy
2 további heteroatomként S-, N- vagy O-atomot tar-
talmazhat és adott esetben egyszeresen vagy kétsze-
resen, azonosan vagy eltérően legfeljebb 5 szénato-
mos perfluoralkilcsoporttal vagy $-SO_3H$ csoporttal,
(a) képletű csoporttal, $-CO-R^9$ vagy $-PO(OR^{10})(OR^{11})$
képletű csoporttal szubsztituált, ahol
 R^8 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó
szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport
vagy trifenilmetilcsoport és
 R^9 jelentése R^5 fent megadott jelentésével azonos,
de ezen belül lehet tőle eltérő,
 R^{10} és R^{11} jelentése azonos R^6 és R^7 jelentésével,
de ezen belül tőlük eltérő lehet és
 R^{12} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő, és hidro-
génatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfel-
jebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport
lehet.

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

A jelen találmány keretében a fiziológiailag elvi-
selhető sókat előnyben részesítjük. A szulfonilszubsztitu-
enst hordozó piridonok fiziológiailag elviselhető sóit pél-

dául ásványi savval, karbonsavval vagy szulfonsavval képezhetjük. Az alábbi savakkal képzett sókat előnyben részesítjük: hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, toluolszulfonsav, benzolszulfonsav, naftalindiszulfonsav, ecetsav, trifluorecetsav, propionsav, tejsav, borkősav, citromsav, fumársav, maleinsav vagy benzoésav.

A fiziológiailag elviselhető sók lehetnek fém- vagy ammóniumsók is, amennyiben az (I) általános képletű vegyület karboxilcsoporttal rendelkezik. Különösen előnyösek a nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, valamint az ammóniumsók vagy szerves aminokkal képzett sók, pl. etilamin, di- ill. trietilamin, di- ill. trietanolamin, diciklohexilamin, dimetilaminoetanol, arginin, lizin vagy etiléndiamin.

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

A nitrogénatomon kapcsolódó, 3-8 tagú, telített, adott esetben további heteroatomként 1 vagy 2 oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport például azetidín-, piperidín-, morfolín-, piperazín- vagy pirrolidín-csoport. Az 5 vagy 6-tagú, egy oxigén-

és/vagy 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó gyűrűkat, például piperidil-, morfolinil- vagy pirrolidinilcsoportot előnyben részesítjük. A piperidil- és pirrolidinilcsoportot különösen előnyben részesítjük.

Előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

- R¹ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoporttal szubsztituált, vagy
 jelentése ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport,
- R² jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxil-, metoxi- vagy etoxicssoporttal szubsztituált, vagy R³ jelentése
 -CO-R⁵ vagy -CO-NR⁶R⁷ képletű csoportot jelent, ahol R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 6 szénatomos alkoxicssoport, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxicssoport és
 R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport
- R⁴ jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, egye-

nes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy R^4 jelentése -OX képletű csoport , ahol X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkil-csoport,

A jelentése a nitrogénatomon keresztül csatlakozó azetidinil-, piperidil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoport, mely csoportok trifluormetilcsoporttal, $-SO_3H$ csoporttal, (a) képletű csoporttal, $-CO-R^9$ vagy $-PO(OR^{10})(OR^{11})$ képletű csoporttal szubsztituáltak lehetnek, ahol

R^8 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy trifenilmetilcsoport és

R^9 R^5 összes jelentésével bír, de nem feltétlenül azonos vele, és

R^{10} és R^{11} R^6 és R^7 összes jelentésével bír, de nem feltétlenül azonosak velük, és

R^{12} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő, és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,

valamint a fenti vegyületek sói.

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

- R¹ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy ciklopropilcsoport,
- R² jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- R³ jelentése -CH₂OH vagy -CO-R⁵ vagy -CO-NR⁶R⁷, ahol R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 4 szénatomos alkoxicsoport, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxicsoport és R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport
- R⁴ jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy R⁴ jelentése -OX képletű csoport, ahol X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, acetyl csoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,
- A jelentése a nitrogénatomon keresztül kapcsolódó piperidil- vagy pirrolidinilcsoport, amely trifluor-metilcsoporttal, -SO₃H csoporttal, (a) képletű csoporttal, -CO-R⁹ vagy -PO(OR¹⁰)(OR¹¹) képletű csoporttal szubsztituáltak lehetnek, ahol R⁸ jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy tri-

fenilcsoport,
 R^9 R^5 valamennyi jelentésével bír, és vele azonos
 vagy nem és
 R^{10} és R^{11} R^6 és R^7 összes jelentésével bír, de nem
 feltétlenül azonosak velük, és
 R^{12} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő, és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,
 valamint a fenti vegyületek sói.

A találmány továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására is vonatkozik. A találmány értelmében a vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű aldehidet - a (II) általános képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti - egy (III) általános képletű vegyülettel - a (III) általános képletben R^4 és A jelentése a fenti és W halogénatomot, előnyösen brómatomot jelent - közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében reagáltatunk, majd az aldehidcsoportot, adott esetben ismert módon, oxidáljuk vagy redukáljuk, észterek előállítására a savat utólag észterezzük, ill. sav előállítására az észtert elszappanosítjuk, amidok előállítására adott esetben aktiválás után amidálást végzünk, bázis és/vagy dehidratáló anyag jelenlétében, és R^8 helyén hidrogénatomtól eltérő szubsztituenst hordozó vegyületek előállítására alkilezést végzünk..

A találmány szerinti eljárást az (A) reakcióvázlattal szemléltethetjük.

Az eljárás egyes lépései során oldószerként a szokásos szerves oldószereket alkalmazhatjuk, amelyek a reakciókörülmények között nem változnak. Előnyös oldószerek például az alábbiak: éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahydrofurán, glikoldimetiléter, vagy szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy ásványolajfrakciók, vagy halogénezett szénhidrogének, így diklórmetán, triklórmetán, széntetraklorid, diklór-etilén, triklóretilén vagy klórbenzol, továbbá etil-acetát vagy alkoholok, például metanol, etanol vagy terc-butanol, trietilamin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametilfoszforsav-triamid, acetonitril, aceton vagy nitrometán. A felsoroltak elegyeit is alkalmazhatjuk. Előnyben részesítjük a tetrahydrofuránt, diklórmetánt, toluolt és dimetil-formamidot.

A találmány szerinti eljárás során alkalmazott bázis szervetlen vagy szerves bázis lehet, előnyösek az alábbiak: alkálifémhidroxidok vagy alkáliföldfémhidroxidok, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid, bárium-hidroxid, alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátok, például nátrium- vagy kálium-karbonát, kalcium-karbonát vagy cézium-karbonát, vagy alkálifém- és alkáliföldfém-alkoholátok, például nátrium- vagy kálium-metanolát vagy -terc-butilát, vagy lítium-diizopropilamid (LDA), vagy szerves aminok [trialkil-(C₁-C₆)-amidok], például trietilamin, heterociklusos vegyületek, így 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU), pi-

ridin, diamino-piridin, metil-piperidin vagy morfolin. Alkalmazhatunk bázisként továbbá alkálifémet, így fémnátriumot, vagy alkálifémhidridet, pl. nátrium-hidridet. A nátrium-hidridet előnyben részesítjük.

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

A találmány szerinti eljárás során a reakcióhőmérséklet általában $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $0-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

Az oxidálást általában a fent felsorolt oldószerek valamelyikében, előnyösen terc-butanolban végezzük oxidálószer, például kálium-permanganát, kromilklorid, cérium-ammónium-nitrát, ezüst-oxid, szelén-dioxid vagy króm(VI)-oxid és ecetsavanhidrid alkalmazásával. A káliumpermanganátot előnyben részesítjük.

Az oxidálást általában légköri nyomáson valósítjuk meg, lehetséges azonban az is, hogy a reagáltatást túlnyomás vagy csökkentett nyomás alatt végezzük (pl. $0,5-5 \times 10^5$ Pa tartományban). Az oxidálás hőmérséklete $0-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen szobahőmérséklet.

Az alkoxikarbonil- vagy aldehid-vegyületeknek a megfelelő alkohollá történő redukálását általában hidridekkel,



pl. litium-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bór-hidriddel végezzük. Előnyösen nátrium-bór-hidridet alkalmazunk közömbös oldószerben, mint amelyenek az éterek, szénhidrogének vagy alkoholok vagy a felsoroltak elegyei. Az éterek közül a dietil-étert, tetrahidrofuránt és dioxánt, az alkoholok közül az etanolt részesítjük előnyben. Az aldehidokat előnyösen nátrium-bór-hidriddel kezeljük tetrahidrofutánnal 0-150 °C-on, előnyösen 20-80 °C-on.

Az alkilezés oldószere minden olyan szerves oldószer lehet, amely a reakciókörülmények között nem változik. Ide tartoznak előnyösen éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahidrofurán, glikoldimetiléter, vagy szénhidrogének, például benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy ásványolaj frakciók, vagy halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, triklór-metán, széntetraklorid, diklór-etilén, triklóretilén vagy klórbenzol, továbbá etil-acetát vagy alkoholok, például metanol, etanol vagy terc-butanol, trietil-amin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametilfoszforsav-triamid, acetonitril, aceton vagy nitro-metán. A felsoroltak elegyeit is alkalmazhatjuk. A diklór-metánt előnyben részesítjük.

Az alkilezést a fent felsorolt oldószerek valamelyikében 0-150 °C-on, előnyösen szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten, légköri nyomáson végezzük.

Az amidálás általában közömbös oldószerben, bázis és dehidratáló szer jelenlétében történik.

Oldószerként minden olyan közömbös szerves oldószer

2020

alkalmazható, amely a reakció körülményei között nem változik, Ide tartoznak például a halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, triklór-metán, metán-tetraklorid, 1,2-diklór-etán, triklór-etán, tetraklór-etán, szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán, vagy ásványolaj frakciók, nitro-metán, dimetil-formamid, acetonitril, hexametilfoszforsavtriamid. A felsoroltak elegyeit is alkalmazhatjuk. A diklór-metánt előnyben részesítjük.

Az amidálás során bázisként a szokásos bázikus vegyületeket alkalmazhatjuk. Ide tartoznak előnyösen az alkálifém- és alkáliföldfémhidroxidok, így lítiumhidroxid, nátrium-hidroxid, alkálifém- és alkáliföldfém-karbonátok, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát, vagy alkálifém-alkoholátok, így példáulnátrium-metanolát vagy -etanolát, kálium-metanolát vagy -etanolát vagy kálium-terc-butylát vagy szerves aminok, így benzil-trimetil-ammónium-hidroxid, tetrabutyl-ammónium-hidroxid, piridin, trietilamin vagy N-metil-piperidin.

Az amidálást általában 0 °C és 150 °C közötti, előnyösen 25 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

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

Egy mól karbonsavra vonatkoztatva a bázist általában 1-3 mól, előnyösen 1-1,5 mól mennyiségben alkalmazzuk.

Dehidratáló reagensként karbodiimidet, például di-

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

Az észterezés a szokásos módon történik, azaz a megfelelő karbonsavat ($R^5 = OH$) - adott esetben aktiválás után - a megfelelő alkohollal reagáltatjuk, $-20\text{ }^{\circ}C$ és $120\text{ }^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten, előnyösen $20\text{ }^{\circ}C$ -on és légköri nyomáson.

Az észterek elszappanosítását a szokásos módon végezzük, azaz az észtert közömbös oldószerben bázissal kezeljük.

Az elszappanosításhoz a szokásos szervetlen bázisokat alkalmazzuk. Előnyösek az alábbiak: alkálifémhidroxidok vagy alkáliföldfémhidroxidok, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid, alkálifémkarbonátok,

példáulnátrium- vagy kálium-karbonát vagy nátriumhidrogén-karbonát, vagy alkálifém-alkoholátok, pl. nátrium-metanolát, nátrium-etanolát, kálium-metanolát, kálium-etanolát vagy kálium-terc-butanolát. A nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy lítium-hidroxidot előnyben részesítjük.

Az elszappanosítás oldószeres közegben végezzük, amikor is oldószerként vizet vagy az elszappanosítás elvégzéséhez szokásos oldószereket alkalmazunk. Ezek előnyösen: alkoholok, így metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy butanol, vagy éterek, például tetrahidrofurán vagy dioxán, vagy dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Az alkoholokat, így metanolt, etanolt, propanolt és izopropanolt előnyben részesítjük. A felsorolt oldószerek elegyeit is alkalmazhatjuk.

Az elszappanosítást általában 0 °C és 100 °C közötti, előnyösen 20 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az elszappanosítást általában légköri nyomáson valósítjuk meg, lehetséges azonban az is, hogy a reagáltatást túlnyomás vagy csökkentett nyomás alatt végezzük (pl. 0,5-5x10⁵ Pa tartományban).

Az elszappanosítás során 1 mol észterre számítva általában 1-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol bázist alkalmazunk. Különösen előnyösen ekvimoláris mennyiségű reaktánst viszünk reakcióba.

A (III) általános képletű vegyületek újak, úgy állíthatjuk elő őket, hogy (IV) általános képletű benzil-

szulfonsav-kloridokat - a (IV) általános képletben R^4 és W jelentése a fenti - (V) általános képletű vegyületekkel - az (V) általános képletben A jelentése a fenti - a fent megadott oldószerek valamelyikében bázissal, előnyösen diklór-metánban trietil-aminnal reagáltatunk.

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

A reagáltatás során 1 mol (IV) általános képletű vegyületre számítva általában 1-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol bázist alkalmazunk. Különösen előnyösen ekvimoláris mennyiségű reaktánst viszünk reakcióba.

A reagáltatás hőmérséklete általában -10°C és 40°C közötti, előnyösen -40°C és 40°C közötti, előnyösen -30°C és 30°C közötti (légköri nyomás mellett).

A (IV) és (V) általános képletű vegyületek ismertek, és ismert eljárások segítségével állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületek szintén ismer-tek és ismert módszerek szerint állíthatók elő (Beilstein 9, 511).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyü-leteknek előre nem várt, értékes farmakológiai hatásspekt-ruma van.

A vegyületeknek angiotenzin II antagonistá hatása van, mivel az angiotenzin II-nek az A-II-receptorok-hoz való kötődését gátolják. Elnyomják az angiotenzin II



érfalösszehúzó hatását, valamint az aldoszteron kiválasztására gyakorolt serkentő hatását. Ezen túlmenően gátolják a sima izomzat sejtjeinek proliferációját.

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

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

Az agonisták kiváltotta összehúzódás gátlása

Mindkét nembeli házinyúlatat tarkonütéssel elkábítottunk és kivéreztettünk, vagy esetenként nembutállal (kb. 60-80 mg/kg i.v.) altattunk és a mellkas felnyitásával megöltünk. A tüdőaortát kivettük, a hozzátapadó kötőszövetet eltávolítottuk, 1,5 mm széles gyűrű-szegmensekre szétvágtuk és a gyűrűket egyenként kb. 3,5 g kezdeti terheléssel 37 °C-os, karbogén-gázzal átbuorított 10 ml szervfürdőbe lógattuk (Krebs-Henseleit-tápoldat: 119 mmol/l NaCl; 2,5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$; 1,2 mmol KH_2PO_4 ; 10 mmol/l glükóz; 4,8 mmol/l KCl; 1,4 mmol/l $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ és 25 mmol/l NaHCO_3).

Az összehúzódást izometriásan, Statham UC2-teleppel híderősítővel (ifd Mülheim ill. DSM Aalen) felvettük és

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

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

Agonisták és szabvány koncentrációjuk (egy adagolás

térfogata 100 μ l)

KCl	22,7;32,7;42,7;52,7	mmol/l
1-noradrenalin	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
szero-tonin	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
metoxamin	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
angiotenzin II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7} ;	g/ml

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

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

A. Táblázat

Házinyúlból izolált aortagyűrű összehúzódásának gátlása in vitro

IC₅₀ [nM] az összehúzódással szemben

Példa száma	<u>AI</u> IC ₅₀ [nM]
15	202
16	309
19	44
25	5
21	250

Angiotenzin-II-vel infundált patkány vérnyomása

300-350 g testtömegű hímnemű Wistar-patkányokat tio-pentállal (100 mg/kg i.p.) altattunk. Gégemetszés után az Arteria femoralis-ba katétert el vérnyomásmérés céljából, mindkét Vena femoralis-ba egy-egy katétert helyeztünk, az egyiket az angiotenzin II infúzió számára, a másikat a vizsgálni kívánt vegyületek beadására. A pentolinium ganglia-blokkoló gyógyszer beadása (5 mg/kg i.v.) után megkezdettük

az angiotenzin-II-infúziót $0,3 \mu\text{g/kg.perc}$ sebességgel. Ha a vér paramétereit stabil értéket vettek fel, a vizsgálni kívánt vegyületeket vagy intravénásan, vagy szuszpenzió ill. oldat alakjában ($0,5 \%$ -os tilózban). A hatóanyagok hatására bekövetkezett vérnyomás változás a táblázatban adjuk meg átlagértékként, a szabvány eltérésekkel együtt.

Nem altatott, magas vérnyomású patkányokon mért vérnyomás-
csökkentő hatás

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

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

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

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

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

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

15. példa $K_i = 400 \text{ nM}$

18. példa $K_i = 200 \text{ nM}$

A simaizomazat sejtjei proliferációjának gátlása

A vegyületek antipriliiferációs hatásának megállapításához sima izomsejteket alkalmazunk, amelyeket patkány vagy sertés aortájából a média-explantát-technikával [R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971] nyertünk. A sejteket alkalmas tenyészedényekben, rendszerint 24 lyukú lemezen 199. közegben (7,5 % FCS, 7,5 % NCS, 2 mM L-glutamin, 15 mM HEPES, pH 7,4, 5 % CO₂) 37 °C-on tenyésztjük. Utána a szérumot 2-3 napig megvonjuk, így a sejtek szinkrónba jönnek. Ezt követően AII, szérum vagy egyéb faktorok adagolásával serkentjük a növekedést. Egyidejűleg a vizsgálni kívánt vegyületeket is adagoljuk. 16-20 óra elteltével 1 μ Ci ³H-timidint adagolunk, és további 4 óra elteltével meghatározzuk a timidinnek a sejtek TCA-val kicsapható DNS-ébe történő beépülését.

Példa száma	% gátlás 10 ⁶ M mellett
11	20
12	70

A natriuretikus hatás vizsgálata

Éheztetett Wistar-patkányoknak orálisan beadjuk a vizsgálni kívánt anyagot (tilóz-oldatban szuszpendálva). Ezt követően diurézia-ketrecekben 6 órán keresztül összegyűjtjük a vizeletet. A vizelet nátrium- és kálium-koncentrációját lángfotometriásan mérjük.

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

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

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

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

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

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

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

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

Oldószerkelegyek:

a = petroléter/etil-acetát 1:1

b = CH_2Cl_2 /etil-acetát 5:1

c = CH_2Cl_2 / CH_3OH 3:1

d = CH_2Cl_2 / CH_3OH 10:1

Kiindulási anyagok

4-(bróm-metil)-benzol-szulfoklorid

38,1 g (0,2 mol) 4-metil-benzolszulfonilklorid 300 ml széntetrakloriddal készített oldatához 35,6 g (0,2 mol) N-bróm-szukcinimidet, majd 0,2 g (1,2 mmol) azo-bisz-izobutiro-nitrilt (ABU) adunk, és az elegyet 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után a szilárd részt szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet oldószermentesítjük. Flash-kromatográfiás (petroléter/toluol 4:1, szemcseméret 50 μm) tisztítás, majd 100 ml ciklohexánból végzett átkristályosítás után 24,0 g (az elméleti hozam 45 %-a) cím szerinti, (k1) képletű terméket kapunk. $R_f = 0,75$ (toluol)

II. példa

4-(bróm-metil)-3-klór-benzolszulfoklorid

45,9 g (0,2 mol) 3-klór-4-metil-benzolszulfonsavnátriumsót összekeverünk 83,3 g (0,4 mol) foszforpentakloriddal, és az elegyet 30 percen át 140 °C-os olajfürdőn tartjuk. A meleg elegyhez 500 ml toluolt adunk, a kapott oldatot felforraljuk, majd lehűlés után jégre öntjük. A

szerves fázist elválasztjuk, 2x200 ml vízzel mossuk és magnéziumszulfáttal szárítjuk. Szűrés után az illékony alkotókat vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot flash-kromatográfiás (petroléter/toluol 4:1, szemcseméret 50 μ m) tisztításnak vetjük alá. A kapott 24,9 g terméket azonnal továbbreagáltatjuk.

A terméket 200 ml széntetrakloridban oldjuk, és 19,6 g (0,11 mol) N-bróm-szukcinimid, valamint 0,1 g (0,6 mmol) ABN adagolása után az elegyet visszafolyató hűtő alatt 6 órán át forraljuk. Lehűlés után a szilárd részeket szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet oldószermentesítjük. Flash-kromatográfiás (petroléter/toluol 4:1, szemcseméret 50 μ m) tisztítással 21,2 g (35 %) cím szerinti, (k2) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,32$ (petroléter/diklór.metán 4:1)

III. példa

4-(Bróm-metil)-benzolszulfonil-N-pirrolidinid

5,3 g (0,02 mol) I. példa szerinti vegyület 200 ml diklór-metán és 4,0 g (0,04 mol) trietil-amin elegyével készített oldatához 1,4 g (0,02 mol) pirrolidin 50 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk, és az elegyet 0 °C-on 1 órán át keverjük. 2 N sósavval (2x100 ml) extraháljuk az elegyet, az extraktumot magnéziumszulfáttal szárítjuk, szűrjük és az illékony alkotókat vákuumban eltávolítjuk. 5 g (az elméleti hozam 89 %-a) cím szerinti, (k3) képletű terméket kapunk. $R_f = 0,09$ (toluol),

IV. példa

4-(Bróm-metil)-benzolszulfonil-N-piperidid

A III. példában leírtakhoz hasonlóan 1,1g (4mmol) III. példa szerinti vegyületből és 0,34 g (4 mmol) piperidinből 1,0 g (az elméleti hozam 81 %-a) cím szerinti, (k4) képletű terméket kapunk. $R_f = 0,14$ (toluol)

V. példa

(S)-4-(bróm-metil)-benzolszulfonil-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolinidid

A III. példában leírtakhoz hasonlóan 7,25 g (27 mmol) III. példa szerinti vegyületből és 4,6 g (27 mmol) S-prolin-terc-butylészterből 9,1 g (az elméleti hozam 84 %-a) cím szerinti, (k5) képletű terméket kapunk. $R_f = 0,66$ (petroléter/etil-acetát 7:3)

VI. példa

racém 4-(bróm-metil)-benzolszulfonil-N-2-(terc-butoxikarbonil)-piperidinid

A III. példában leírtakhoz hasonlóan 8,0 g (30 mmol) I. példa szerinti vegyületből és 5,5 g (30 mmol) rac-pipecolinsav-terc-butylészterből 7,4 g (az elméleti hozam 59 %-a) cím szerinti, (k6) képletű terméket kapunk.
 $R_f = 0,53$ (petroléter/etil-acetát 5:1)

VII. példa

(S)-4-(bróm-metil)-3-klór-benzolszulfonil-N-2-terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

A III. példában leírtak szerint eljárva 10,0 g (33 mmol) II. példa szerinti vegyületből és 5,7 (33 mmol) S-prolin-terc-butylészterből 13,9 g (az elméleti hozam 96 %-a)

cím szerinti, (k7) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,55$ (petroléter/etil-acetát 7:3)

VIII. példa

rac-4-(bróm-metil)-3-klór-benzol-szulfonil-N-2-terc-butoxikarbonil)-piperidinid

A III. példában leírtak szerint eljárva 10,0 g (33 mmol) II. példa szerinti vegyületből és 6,1 (33 mmol) rac-pipekolinsav-terc-butillészterből 14,6 g (az elméleti hozam 98 %-a) cím szerinti, (k8) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,6$ (petroléter/etil-acetát 7:3)

IX. példa

N-Trifluoracetil-L-prolin-amid

30 g (0,142 mol) trifluoracetil-prolin 150 ml dimetil-formamiddal készített oldatához védőgáz alatt, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 142,6 ml (0,1704 mol) 38 %-os, etil-acetáttal készített PPA-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ammónia-gázzal telítjük, aminek során 30 perc elteltével fehér csapadék keletkezik. Gyenge ammónia-áram alatt hagyjuk az elegyet felmelegedni, utána 600 ml vízbe öntjük és tömény ecetsavval pH 4-re savanyítjuk. Az elegyet 4x200 ml diklór-metánnal, majd 3x200 ml éterrel kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumszulfáttal szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A két maradékot együttesen kromatografáljuk kovasavgélen (Kieselgel 60 F254) diklór-metán és metanol 10:1 tf-arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat rotácis bepárlóban bepároljuk. 17,12 g (az elméleti hozam 57 %-a) (k9) képletű cím szerinti terméket kapunk.

R_f : 0,345 (toluol/etil-acetát/ecetsav 20:20:1)

X. példa

2-Ciano-N-trifluoracetyl-pirrolidin

40 g (0,19 mol) IX. példa szerinti termék és 45 g (46 ml; 0,57 mol) piridin 300 ml tetrahidrofuránnal készített elegyéhez védőgáz alatt, 0 °C-on 48 g (32,25 ml; 0,228 mol) trifluorecetsavanhidridet csepegtetünk. Az elegyet 0 °C-on 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 90 percen át keverjük, majd 1 liter 1N sósavba öntjük és 3x200 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml telített NaCl-oldattal kirázzuk, majd magnéziumszulfáttal szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot kovásgélen kromatografáljuk (Kieselgel 60 F254, petroléter/etil-acetát/ecetsav = 1600:200:5). A terméket tartalmazó frakciókat betöményítjük. 32,4 g (az elméleti hozam 88,8 %-a) cím szerinti, (k10) képletű terméket kapunk. R_f = 0,57 (petroléter/etil-acetát 7:3).

XI. példa

2-Tetrazolil-N-trifluoracetyl-pirrolidin

31,35 g (32,6 ml; 0,26 mol) dietil-alumínium-klorid 65 ml toluollal készített elegyéhez védőgáz alatt, szobahőmérsékleten 29,95 g (34,04 ml; 0,26 mol) trimetil-szililazidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük, utána 0 °C-on 25 g (0,13 mol) X. példa szerinti termék 65 ml toluollal készített oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 0 °C-on 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 120 percen át és végül 40 °C-on 60 percen át keverjük. A lehűlt

elegyhez addig adunk telített káliumfluorid-oldatot, míg a gázfejlődés meg nem szűnik.

A reakcióelegyet 600 ml vízre öntjük, pH 4-re savanyítjuk és 100-100 ml etilacetáttal háromszor extra-háljuk. Az egyesített szerves fázisokhoz 50 ml n-hexánt adunk. Az azidok eltávolítása céljából az oldószer 1/3-át desztillációs hídon át hűtés nélkül ledesztilláljuk. A maradékot magnéziumszulfáttal szárítjuk és rotációs bepárlóban az oldószerrel eltávolítjuk. 18,54 g (az elméleti hozam 60,6 %-a) cím szerinti, (k11) képletű terméket kapunk. R_f : 0,4 (toluol/etil-acetát 1:1).

XII. példa

N-trifluoracetil-2-[N-tritil-tetrazolil]-pirrolidin

16,23 g (0,069 mol) XI. példa szerinti termék és 10,47 g (14,35 ml; 0,1035 mol) trietil-amin 70 ml diklór-metánnal készített elegyéhez 19,83 g (0,069 mol) trifenil-metil-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, majd diklór-metánnal hígítjuk és 3x10 ml 5 pH-jú puffer-oldattal extraháljuk. A szerves fázist magnéziumszulfáttal szárítjuk. Az oldószerrel rotációs bepárlóban eltávolítjuk. A maradékot éterrel elkeverjük. A kivált kristályokat leszivatjuk, majd szárítjuk. 24,65 g (az elméleti hozam 75 %-a) cím szerinti, (k12) képletű terméket kapunk. R_f : 0,53 (petroléter/etil-acetát 7:3)

XIII. példa

2-(N-Tritil-tetrazolil)-pirrolidin

24 g (0,05 mol) XII. példa szerinti termék 100 ml

etanollal készített oldatához védőgáz alatt 0 °C-on kis adagokban 2,84 g (0,075 mol) nátrium-bór-hidridet adunk. A hőmérsékletet hagyjuk emelkedni, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, utána 500 ml 9 pH-jú puffer-oldatba öntjük és 3x75 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumszulfáttal szárítjuk, és az oldószert rotációs bepárlóban eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen (Kieselgel 60 F254) kromatografáljuk petroléter és etil-acetát 7:3 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat betöményítjük és szárítjuk. 7,16 g (az elméleti hozam 37,5 %-a) cím szerinti, (k13) képletű terméket kapunk. R_f : 0,22 (etil-acetát)

XIV: példa

4-Bróm-metil-3-klór-benzolszulfonsav-2-[tritolil]-tetrazolil]-pirrolidinid

A III. példához hasonlóan 3,19 g (10,5 mmol) II. példa szerinti vegyületből és 4 g (10,5 mmol) XIII. példa szerinti vegyületből 6,49 g (az elméleti hozam 95 %-a) cím szerinti, (k14) képletű terméket kapunk. R_f : 0,53 (petroléter/etil-acetát 7:3)

XV. példa

4-(Bróm-metil)-3-fluorbenzolszulfoklorid

20,9 g (0,1 mol) 3-fluor-4-metil-benzolszulfoklorid 200 ml széntetrakloriddal készített elegyéhez 19,6 g (0,11 mol) N-bróm-szukcinimidet és 0,3 g dibenzoilperoxidot adunk. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt 5 órán keresztül forraljuk. Lehűlés után a szilárd anyagokat kiszűrjük és a

szűrletet oldószermentesítjük, és a maradékot flash-kromatográfiás (petroléter/toluol 4:1, szemcseméret 50 μ m) tisztításnak vetjük alá. 12,4 g (az elméleti hozam 44 %-a) cím szerinti, (k15) képletű terméket kapunk.
 R_f : 0,42 (petroléter/toluol 3:1).

XVI. példa

4-(Bróm-metil)-3-trifluormetil-benzolszulfoklorid

64,6 g (0,25 mol) 3-trifluormetil-4-metil-benzolszulfoklorid 500 ml széntetrakloriddal készített oldatához 44,5 g (0,25 mol) N-bróm-szukcinimidet és 0,4 g ABN-t adunk és az elegyet visszafolyatós hűtő alatt 24 órán át forraljuk. Lehűlés után a szilárdanyagot kiszűrjük és a szűrletet oldószermentesítjük. Flash-kromatográfiás (petroléter/toluol 4:1, szemcseméret 50 μ m) tisztítással 33,9 g (40 %) cím szerinti, (k16) képletű terméket kapunk.
 R_f : 0,41 (petroléter/toluol 3:1).

XVII. példa

(S)-4-(bróm-metil)-3-fluorbenzolszulfonil-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

A III. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti terméket 8,6 g (30 mmol) XV. példa szerinti vegyületből és 5,1 g (30 mmol) S-prolin-terc-butilészterből.
 Hozam: 12,7 g (az elméleti hozam 100 %-a).
 R_f : 0,57 (petroléter/etil-acetát 7:3)

XVIII. példa

(S)-4-(bróm-metil)-3-trifluormetil-benzolszulfonil-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

A III. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti terméket 16,9 g (50 mmol) XVI. példa szerinti vegyületből és 8,6 g (50 mmol) S-prolin-terc-butilészterből. Hozam: 23,6 g (az elméleti hozam 100 %-a).
R_f: 0,63 (petroléter/etil-acetát 7:3)

XIX. példa

(S)-4-Karboxi-3-hidroxi-benzolszulfonil-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

A III. példában leírtak szerint állítjuk elő a cím szerinti terméket 23,7 g (100 mmol) 4-karboxi-3-hidroxi-benzulfokloridból és 17,1 g (100 mmol) S-prolin-terc-butilészterből.

Hozam: 30,0 g (az elméleti hozam 81 %-a).

R_f: 0,18 (aceton)

XX. példa

(S)-4-Benzoiloxikarbonil-3-benziloxibenzolszulfonsav-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

25,3 g (68 mmol) XXVI. példa szerinti vegyület 200 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 28,3 g (204 mmol) kálium-karbonátot és 25,7 g (150 mmol) benzil-bromidot adunk, és az elegyet 75 °C-on 2 órán át keverjük. Lehűlés után 1 liter vízzel hígítjuk, 400-400 ml etilacetáttal háromszor extraháljuk, 5x400 ml vízzel mossuk, magnézium-sulfáttal szárítjuk, szűrjük, és az illékony alkotókat vákuumban eltávolítjuk. Flash-kromatográfiás tisztítás után (petroléter/CH₂Cl₂ 5:1, majd petroléter/etilacetát 6:1, részecskeméret 50 μm) a terméket petroléter és etil-acetát

6:1 arányú elegyből átkristályosítjuk. 35,5 g (az elméleti hozam 95 %-a) cím szerinti terméket kapunk.

$R_f = 0,53$ (petroléter/etil-acetát 7:3)

XXI. példa

(S)-4-(Hidroxi-metil)-3-benziloxi-benzolszulfonsav-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

11,03 g (20 mmol) XX. példa szerinti vegyület 100 ml diglicénnel készített oldatához 1,51 g (40 mmol) nátrium-bór-hidridet és 1,68 g (40 mmol) litium-kloridot adunk, és az elegyet 70 °C-on 4 órán át keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyet 500 ml vízzel hígítjuk, 1n sósavval pH 3-ra savanyítjuk, 3x300 ml és etilacetáttal extraháljuk, 6x300 ml vízzel mossuk, magnéziumszulfáttal szárítjuk és a szűrletet oldószermentesítjük. A maradékot Kieselgel 60 F254 adszorbensen petroléter/etil-acetát 7:3 arányú elegyével kromatografáljuk. A megfelelő frakciókat betöményítjük és szárítjuk. 5,0 g (az elméleti hozam 56 %-a) cím szerinti terméket kapunk.

$R_f = 0,36$ (petroléter/etil-acetát 7:3)

XXII. példa

(S)-4-(bróm-metil)-3-benziloxi-benzolszulfonsav-N-2-(terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

2,24 g (5 mmol) XXI. példa szerinti vegyület 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához védőgáz alatt 0 °C-on 2,53 g (6 mmol) trifenilfoszfin-dibromidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 200 ml vízzel hígítjuk, 3x80 ml etil-acetáttal extra-

háljuk, 5x60 ml vízzel mosssuk, magnéziumszulfáttal szárítjuk és az illékony alkotókat vákuumban eltávolítjuk. Flash-kromatográfiás (diklór-metán, szemcseméret 50 μ m) tisztítással 2,55 g (az elméleti hozam 100 %-a) cím szerinti, (k22) képletű terméket kapunk.

R_f: 0,56 (petroléter/etil-acetát 7:3).

Előállítási példák

1. példa

4-[(2-Butil-4-klór-5-formil-imidazolil)-metil]- -benzolszulfonil-N-pirrolidinid

1,1 g (60 mmol) 2-butil-4-klór-formil-imidazol 12 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 180 g (6,0 mmol) 80 %-os ásványolajas nátrium-hidrid-diszperziót adunk, és az elegyet 20 °C-on 30 percen át keverjük. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd 1,8 g (6,0 mmol) III. példa szerinti vegyület 15 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adagoljuk. Az elegyet 20 °C-on még 2,5 órán át keverjük, utána jégre öntjük és 50-50 ml etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 5x50 ml telített NaCl-oldattal mosssuk, magnéziumszulfáttal szárítjuk és az illékony részeket vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket flash kromatográfiásan tisztítjuk (petroléter/etil-acetát 10:1 ---> 3:1, részecskeméret 50 μ). 1,1 g (az elméleti hozam 60 %-a) cím szerinti (1) képletű terméket kapunk.

R_f = 0,14 (toluol)

2. példa

4-[(2-Butil-4-klór-5-formil-imidazolil)-metil]-

-benzolszulfonil-N-piperidinid

Az 1. példa szerint eljárva 3,8 g (12,0 mmol) III. példa szerinti vegyületből és 2,2 g 2-butil-4-klór-formil-imidazolból 3,1 g (az elméleti hozam 61 %-a) cím szerinti (2) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,39$ (petroléter/etil-acetát 7:3)

3. példa

4-[(2-Butil-4-klór-5-formil-imidazolil)-metil]-

-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

Az 1. példa szerint eljárva 9,1 g (23 mmol) V. példa szerinti vegyületből és 3,0 g (16 mmol) 2-butil-4-klór-formil-imidazolból 6,0 g (az elméleti hozam 74 %-a) cím szerinti, (3) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,61$ (petroléter/etilacetát 7:3)

4. példa

rac-4-[(2-Butil-4-klór-5-formil-imidazolil)-metil]-

-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-piperidinid

Az 1. példa szerint eljárva 7,4 g (18 mmol) VI. példa szerinti vegyületből és 3,3 g (18 mmol) 2-butil-4-klór-formil-imidazolból 4,9 g (az elméleti hozam 53 %-a) cím szerinti, (4) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,08$ (petroléter/etilacetát 7:1)

5. példa

(S)-4-[(2-Butil-4-klór-5-formil-imidazolil)-metil]-

-3-klór-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

Az 1. példa szerint eljárva 6,6 g (15 mmol) VII.

példa szerinti vegyületből és 2,2 g (12 mmol) 2-butil-4-klór-formil-imidazolból 2,7 g (az elméleti hozam 42 %-a) cím szerinti, (5) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,75$ (diklór-metán/etil-acetát 10:1)

6. példa

rac-4-[(2-Butil-4-klór-5-formil-imidazolil)-metil]-3-klór-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-piperidinid

Az 1. példa szerint eljárva 6,8 g (15 mmol) VIII. példa szerinti vegyületből és 2,2 g (12 mmol) 2-butil-4-klór-formil-imidazolból 2,7 g (az elméleti hozam 26 %-a) cím szerinti, (6) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,87$ (diklór-metán/etil-acetát 10:1)

7. példa

rac-4-[5-Karboxi-4-klór-2-butylimidazolil)-metil]-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-piperidinid

255 mg (0,5 mmol) 3. példa szerinti vegyület 3 ml terc-butanollal készített oldatához 2 ml 1,25 M NaHPO_4 -oldatot (annak pH-értékét nátrium-hidroxid-oldattal 7-re állítottuk), majd 3 ml 1 M KMnO_4 -oldatot adunk és az elegyet 20 °C-on 10 percen át keverjük. 5 ml telített Na_2SO_4 -oldat adagolása után a pH-értéket tömény sósavval 4-re állítjuk és 50-50 ml etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x50 ml vízzel mossuk, magnéziumsulfáttal szárítjuk és oldószermentesítjük. 258 mg (az elméleti hozam 98 %-a) cím szerinti, (7) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,14$ (diklór-metán/MeOH 10:1)

8. példa

**rac-4-[5-Karbonil-4-klór-2-butylimidazolil)-metil]-
-benzolszulfonil-N-(2-karboxi)-piperidid**

158 g (0,3 mmol) 7. példa szerinti vegyület 10 ml diklór-metánnal készített oldatához 2 ml trifluorecetsavat adunk, és az elegyet 20 °C-on 4 órán át keverjük. 50 ml diklór-metán adagolása után az elegyet 3x50 ml jeges vízzel mossuk, magnéziumszulfáttal szárítjuk és vákuumban oldószermentesítjük. 101 mg (az elméleti hozam 72 %-a) cím szerinti, (8) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,10$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3:1)

9. példa

**rac-4-[(2-Butil-4-klór-5-(hidroximetil)-imidazolil)-
metil]-3-klór-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-
piperidid**

223 mg (0,4 mmol) 6. példa szerinti vegyület 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához 30 mg (0,8 mmol) nátrium-bór-hidrid 2 ml 0,01 nátrium-hidroxid-oldattal készített oldatát adjuk, majd jeges hűtés közben 1 N sósavat csepegtetünk az elegyhez a gázfejlődés megszűnéséig. A szerves fázist elválasztjuk és 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x50 ml vízzel mossuk, magnéziumszulfáttal szárítjuk, szűrjük és oldószermentesítjük. 214 mg (az elméleti hozam 96 %-a) cím szerinti, (9) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{etil-acetát}$ 5:1)

Hasonlóképpen az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

1. Táblázat: (Ia) általános képletű vegyületek

Példa száma	R ³	R ⁴	n	Z	konfig.	Hozam** %	R _f *
10	-CH ₂ OH	H	1	H	-	79,4	0,18 ^a
11	-CH ₂ OH	H	2	H	-	82,2	0,14 ^a
12	-CH ₂ OH	Cl	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	96,3	0,28 ^b
13	-CH ₂ OH	Cl	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	rac	95,5	0,32 ^b
14	-CH ₂ OH	H	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	88,3	0,16 ^b
15	-CO ₂ H	H	1	-CO ₂ H	S	70,2 (2 Stufen)	0,06 ^c
16	-CO ₂ H	Cl	2	-CO ₂ H	rac	76,8 (2 Stufen)	0,19 ^c
17	-CO ₂ H	H	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	98,0	0,13 ^d
18	-CO ₂ H	Cl	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	rac	86,3	0,22 ^d

*x) oldalciklusból kiindulva

22888

Az 1. táblázat folytatása

Példa száma	R ³	R ⁴	n	Z	konfig.	Hozam**	R _f *
19	-CH ₂ OH	Cl	1	-CO ₂ H	S	97,9	0,11 ^d
20	-CH ₂ OH	Cl	2	-CO ₂ H	rac	91,5	0,21 ^d
21	-CH ₂ OH	H	1	-CO ₂ H	S	87,6	0,09 ^d
22	-CO ₂ H	Cl	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	77,0	0,17 ^d
23	-CO ₂ H	H	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	rac	85,4	0,19 ^d
24	-CO ₂ H	Cl	1	-CO ₂ H	S	86,1	0,17 ^c
25	-CO ₂ H	H	2	-CO ₂ H	rac	97,4	0,26 ^c

26. példa

(S)-4-[(2-butyl-5-formyl-imidazolil)-metil]-3-klór-benzolszulfonil-N-(2-terc-butoxikarbonil)-pirrolidinid

4,98 g (9,15 mmol) 5. példa szerinti vegyület 100 ml tetrahidrofuran és 50 ml metanol elegyével készített oldatát 1,24 g (9,15 mmol) nátriumacetát-trihidrát és 0,5 g 5 %-os palládium csonszén jelenlétében kb. 3×10^5 Pa H_2 -nyomás mellett 1 órán át hidrogénezzük. Utána a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot kovasavgélen etil-acetát és petroléter 1:1, majd 2:1 arányú elegyével kromatografáljuk. 3,3 g (az elméleti hozam 71 %-a) cím szerinti, (26) képletű terméket kapunk.

$R_f = 0,18$ (etil-acetát/petroléter 1:1).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű szulfonilbenzil-szubsztituált imidazol-származékok - az (I) általános képletben

- R¹ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált,
- vagy jelentése 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxilcsoporttal vagy legfeljebb 4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxicsoporthal lehet szubsztituált, vagy
- CO-R⁵ vagy -CO-NR⁶R⁷ képletű csoportot jelent, ahol R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkoxicsoporthal, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxicsoporthal és
- R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,
- R⁴ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy

-OX képletű csoport, amelyben

X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, hidroxil-védőcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése a nitrogénatomon keresztül csatlakozó, 3-8 tagú, telített heterociklusos csoport, amely 1 vagy 2 további heteroatomként S-, N- vagy O-atomot tartalmazhat és adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen, azonosan vagy eltérően legfeljebb 5 szénatomos perfluoralkilcsoporttal vagy $-SO_3H$ csoporttal, (a) képletű csoporttal, $-CO-R^9$ vagy $-PO(OR^{10})(OR^{11})$ képletű csoporttal szubsztituált, ahol

R^8 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy trifenilmetilcsoport és

R^9 jelentése R^5 fent megadott jelentésével azonos, de ezen belül lehet tőle eltérő,

R^{10} és R^{11} jelentése azonos R^6 és R^7 jelentésével, de ezen belül tőlük eltérő lehet és

R^{12} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő, és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet

és e vegyületek sói.

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

R^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb

- 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely adott esetben ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoporttal szubsztituált, vagy jelentése ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport,
- R² jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos perfluoralkilcsoport,
- R³ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxil-, metoxi- vagy etoxicssoporttal szubsztituált, vagy R³ jelentése
 $-CO-R^5$ vagy $-CO-NR^6R^7$ képletű csoportot jelent, ahol R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 6 szénatomos alkoxicssoport, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxicssoport és R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport
- R⁴ jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy R⁴ jelentése $-OX$ képletű csoport, ahol X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése a nitrogénatomon keresztül csatlakozó azetidinil-, piperidil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoport, mely csoportok trifluormetilcsoporttal, $-SO_3H$ csoporttal, (a) képletű csoporttal, $-CO-R^9$ vagy $-PO(OR^{10})(OR^{11})$ képletű csoporttal szubsztituáltak lehetnek, ahol

R^8 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy trifenilmetilcsoport és

R^9 R^5 összes jelentésével bír, de nem feltétlenül azonos vele, és

R^{10} és R^{11} R^6 és R^7 összes jelentésével bír, de nem feltétlenül azonosak velük, és

R^{12} és R^{13} jelentése azonos vagy eltérő, és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,

valamint a fenti vegyületek sói.

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

R^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport vagy ciklopropilcsoport,

R^2 jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos perfluoralkilcsoport,

R^3 jelentése $-CH_2OH$ vagy $-CO-R^5$ vagy $-CO-NR^6R^7$, ahol

- R⁵ hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 4 szénatomos alkoxicsoport, hidroxil-, benziloxi- vagy fenoxicsoport és
- R⁶ és R⁷ jelentése azonos vagy eltérő és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport
- R⁴ jelentése hidrogén-, fluor-, klóratom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 3 szénatomos perfluoralkilcsoport vagy R⁴ jelentése -OX képletű csoport, ahol
- X jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, acetylcsoport vagy egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,
- A jelentése a nitrogénatomon keresztül kapcsolódó piperidil- vagy pirrolidinilcsoport, amely trifluor-metilcsoporttal, -SO₃H csoporttal, (a) képletű csoporttal, -CO-R⁹ vagy -PO(OR¹⁰)(OR¹¹) képletű csoporttal szubsztituáltak lehetnek, ahol
- R⁸ jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy trifenilcsoport,
- R⁹ R⁵ valamennyi jelentésével bír, és vele azonos vagy nem és
- R¹⁰ és R¹¹ R⁶ és R⁷ összes jelentésével bír, de nem feltétlenül azonosak velük, és
- R¹² és R¹³ jelentése azonos vagy eltérő, és hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú, legfel-

jebb 8 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport lehet,

valamint a fenti vegyületek sói.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti szulfonilbenzil-szubsztituált imidazol-származékok előállítására, azzal jelmezve, hogy egy (II) általános képletű aldehidet - a (II) általános képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti - egy (III) általános képletű vegyülettel

- a (III) általános képletben R^4 és A jelentése a fenti és W halogénatomot, előnyösen brómatomot jelent - közömbös oldószerben, adott esetben bázis jelenlétében reagáltatunk, majd az aldehidcsoportot, adott esetben ismert módon, oxidáljuk vagy redukáljuk, észterek előállítására a savat utólag észterezzük, ill. sav előállítására az észtert elszappanosítjuk, amidok előállítására adott esetben aktiválás után amidálást végzünk, bázis és/vagy dehidratáló anyag jelenlétében, és R^8 helyén hidrogénatomtól eltérő szubsztituenst hordozó vegyületek előállítására alkilezést végzünk.

5. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy, 1. igénypont szerinti (I) általános képletű imidazolil-származékot tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény magas vérnyomás és atheroszklerózis kezelésére.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

9

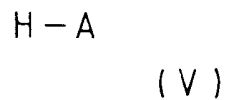
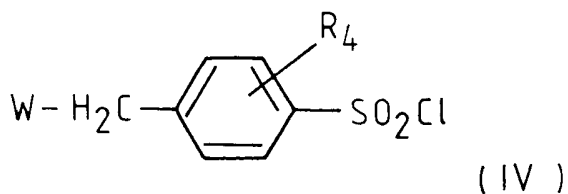
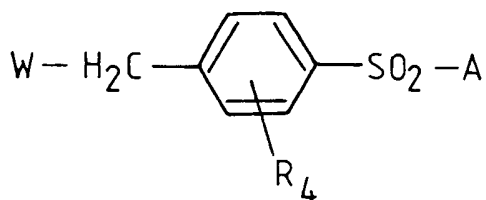
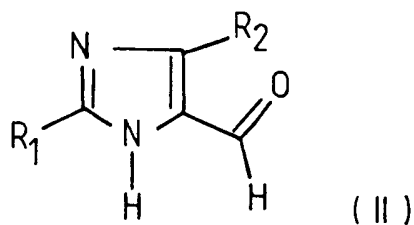
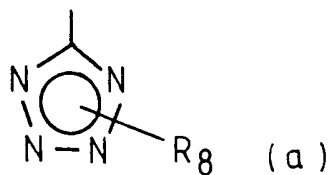
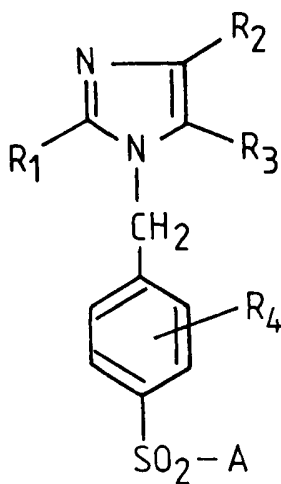
10 layer raji

μ g

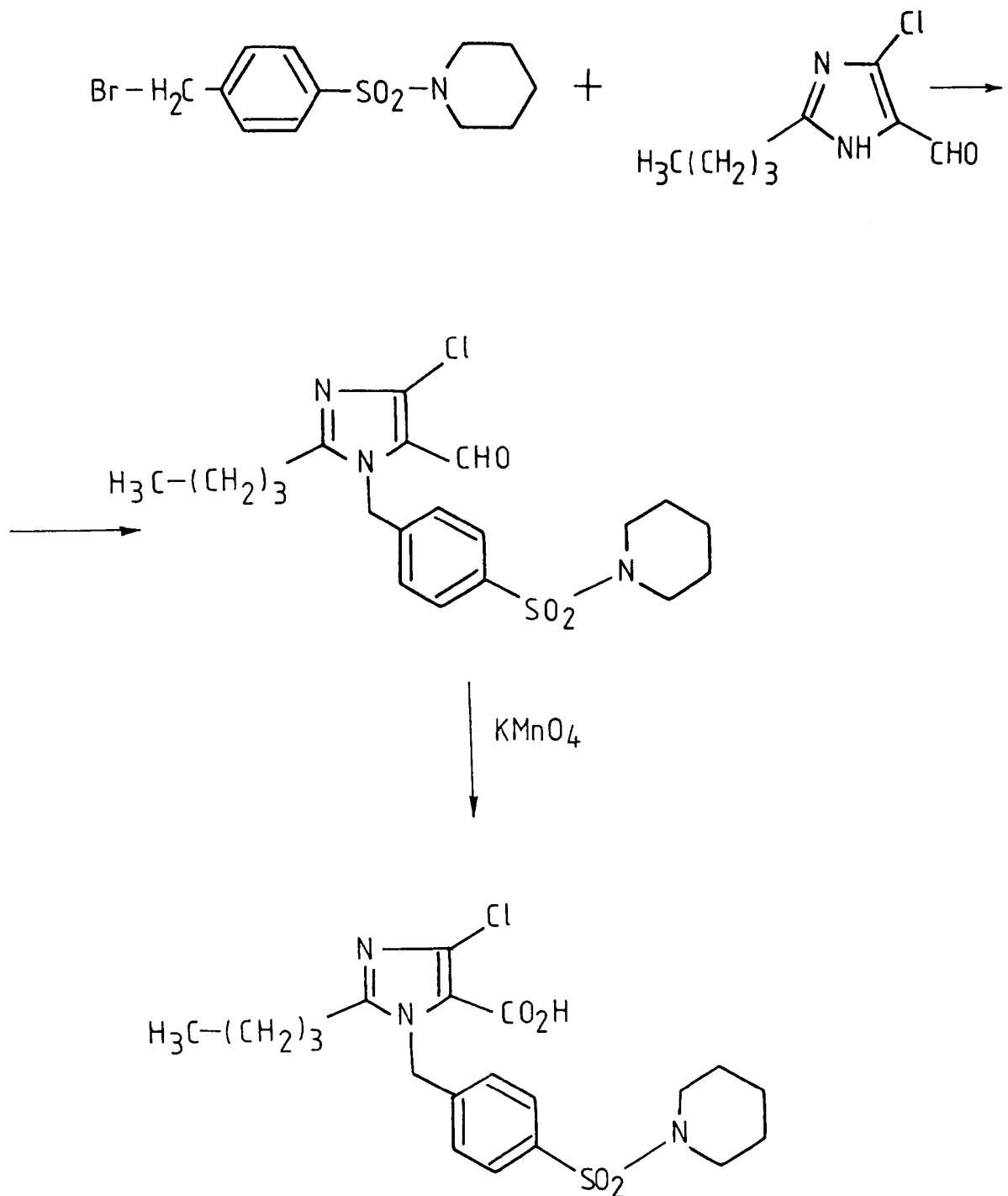
570/93

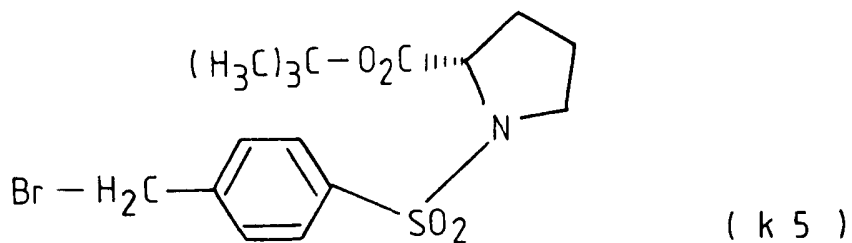
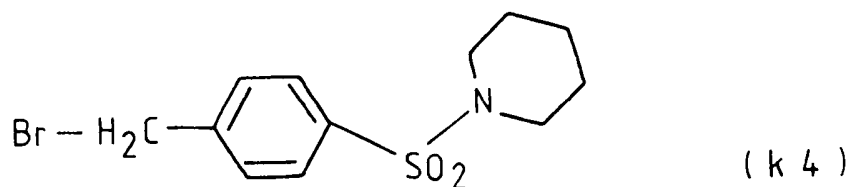
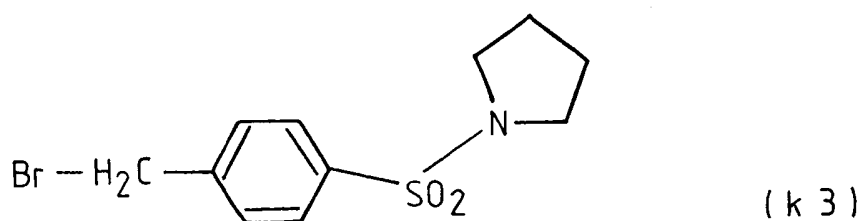
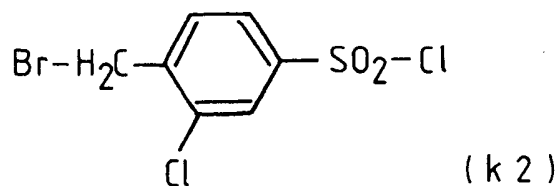
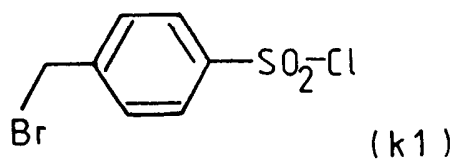
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

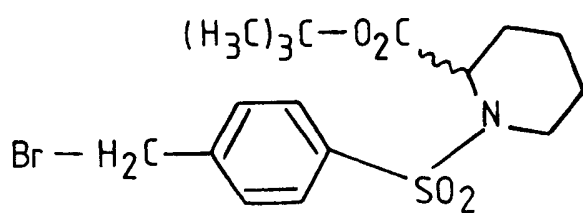
64332. 10(1)



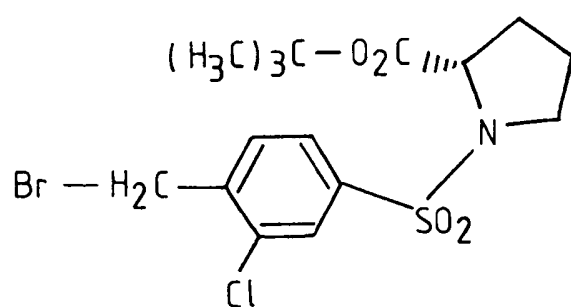
A, reakcióvázlat



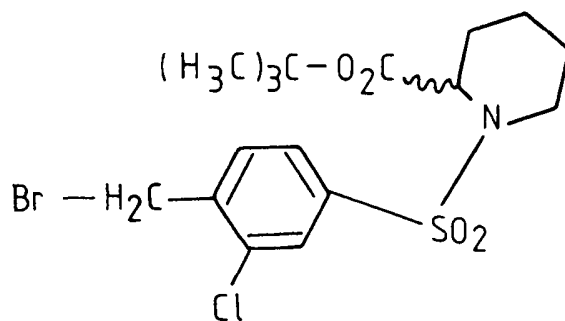




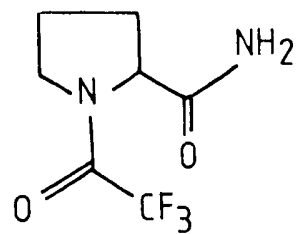
(k 6)



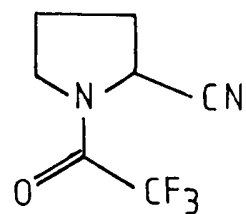
(k 7)



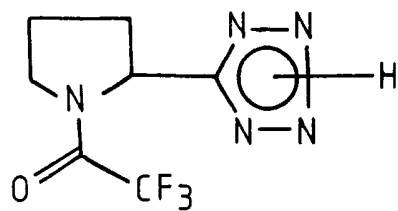
(k 8)



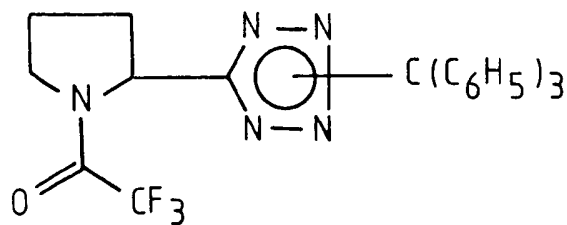
(k 9)



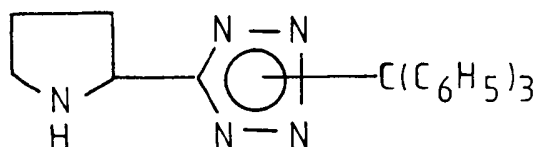
(k 10)



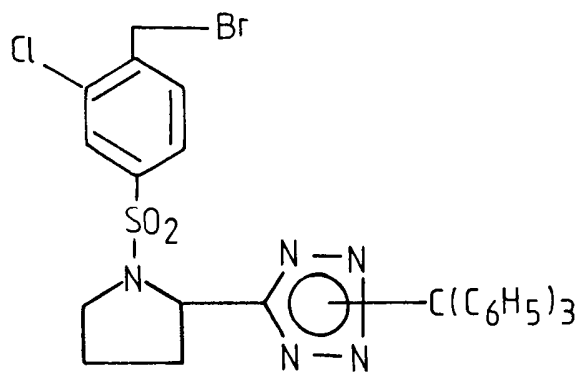
(k 11)



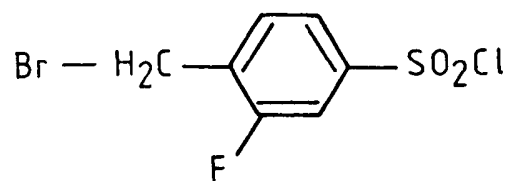
(k 12)



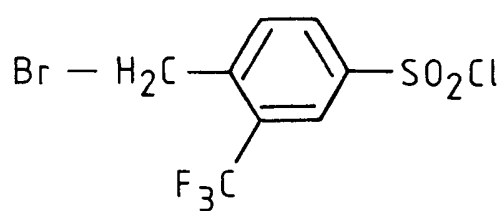
(k 13)



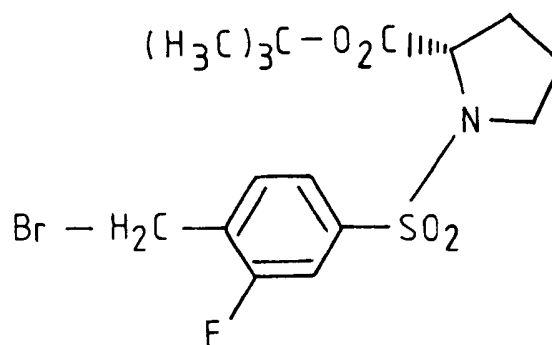
(k 14)



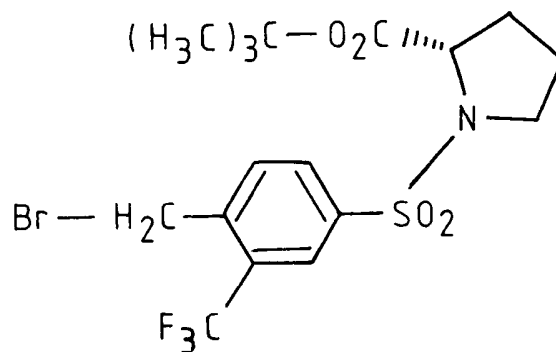
(k 15)



(k 16)



(k 17)



(k 18)

