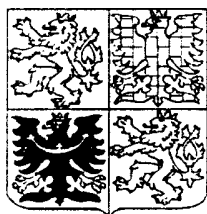


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 23.04.93
(32) 12.05.92
(31) 92/4215587
(33) DE
(40) 15.12.93

(21) 723-93

(13) A3

5(51)

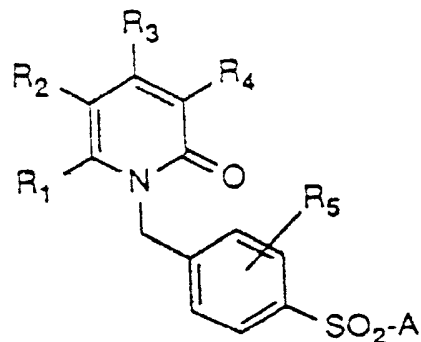
C 07 D 401/12
C 07 D 217/24
C 07 D 213/89
C 07 D 213/84
C 07 D 295/26
C 07 D 211/60
C 07 D 491/052
A 61 K 31/445
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47

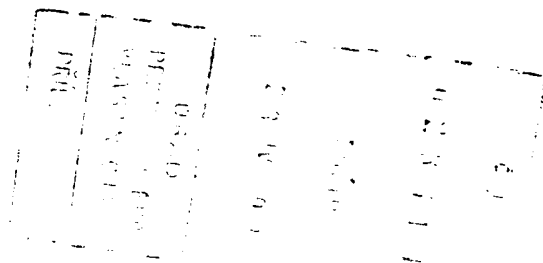
(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Dressel Jürgen dr., Wuppertal, DE;
Fey Peter dr., Wuppertal, DE;
Hanko Rudolf H. dr., Düsseldorf, DE;
Hübsch Walter dr., Wuppertal, DE;
Krämer Thomas dr., Wuppertal, DE;
Müller Ulrich E. dr., Wuppertal, DE;
Müller-Gliemann Matthias dr., Solingen-Ohligs, DE;
Beuck Martin dr., Erkrath, DE;
Kazda Stanislav prof. dr., Wuppertal, DE;
Wohlfeil Stefan dr., Hilden, DE;
Knorr Andreas dr., Erkrath, DE;
Stasch Johannes-Peter dr., Wuppertal, DE;

(54) **Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony**

(57) Deriváty sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridonů obecného vzorce I, se vyrobí reakcí benzopyridonů a pyridopyridonů se sulfonylbenzyllovými sloučeninami. Nové sloučeniny se mohou použít jako účinné látky v léčivech, obzvláště pro ošetření arteriální hypertonie a aterosklerosy.





Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony

Oblast technikv

Vynález se týká sulfonylbenzylsubstituovaných benzo-pyridonů a pyridopyridonů, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště jako prostředků snižujících krevní tlak a antiatherosklerotických prostředků.

Dosavadní stav technikv

Je známo, že renin, proteolytický enzym, odštěpuje in vivo z angiotensinogenu deka-peptid angiotensin I, který se opět v plicích, ledvinách nebo jiných tkáních odbourává na krevní tlak zvyšující okta-peptid angiotensin II. Různé efekty angiotensinu II, jako je například vasokonstrikce, retence sodných iontů v ledvinách, uvolňování aldosteronu v nadledvinkách a zvyšování tonusu sympatického nervového systému, působí synergicky ve smyslu zvyšování krevního tlaku.

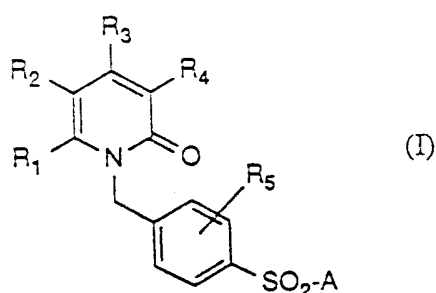
Kromě toho má angiotensin II tu vlastnost, že podporuje růst a rozmnožování buněk, jako jsou například buňky srdečního svalu a buňky hladkého svalstva, přičemž tyto při různých stavech nemocnosti (například hypertonie, atherosklerosa a srdeční insuficience) zmnoženě rostou a proliferují.

Možným zásahem do renin-angiotensinového systému (RAS) je vedle inhibice reninové aktivity inhibice aktivity angio-

tensin-konversního enzymu (ACE) , jakož i blokáda angiotensin II-receptorů.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou sulfonylbenzyl-substituované benzopyridony a pyridopyridony obecného vzorce I



ve kterém

R¹ a R² jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, ky-
anoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, al-
kenylovou nebo alinylovou skupinu se vždy až 8
uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované
cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou
alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylo-
vou skupinou, nebo
cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
nebo
přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbony-
lovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, benzyl-
oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu, nebo

fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormetoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ nebo $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, přičemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu,

B značí kyslíkový atom nebo atom síry,

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené pro R^6 a R^7 , nebo

R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$,

přičemž

R^{11} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované methylovou skupinou,

R^3 a R^4 tvoří za zahrnutí dvojně vazby fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo

rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo je substituován skupinou vzorce $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

příčemž

R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,

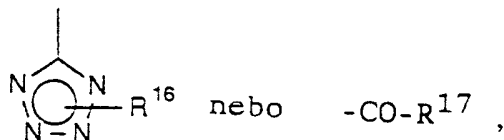
R^5 značí vodíkový atom, nitroskupinu, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ nebo $-\text{NR}^{13}-\text{CO}-\text{R}^{15}$,
příčemž

R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

A značí přes dusíkový atom vázaný tříčlenný až osmičlenný, nasycený heterocyklus s až 2 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, který je popřípadě až dvakrát substituovaný zbytkem vzorce $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,



příčemž

R^9 a R^{10} mají význam uvedený výše pro substituenty R^9 a R^{10} a jsou s nimi stejné nebo různé,

R^{16} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo trifenylmethylovou skupinu a

R^{17} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce $-NR^{16}R^{19}$,

příčemž

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

a jejich soli.

Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat také ve formě svých soli. Všeobecně je zde možno uvést soli s organickými nebo anorganickými basemi nebo kyselinami.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridonů a pyridopyridonů mohou být soli látek podle předloženého vynálezu s minerálními kyselinami, sulfonovými kyselinami nebo karboxylovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou.

kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Jako fyziologicky neškodné soli je možno rovněž uvést kovové nebo amoniové soli sloučenin podle předloženého vynálezu, mající volnou karboxylovou skupinu. Obzvláště výhodné jsou například sodné soli, draselné soli, hořečnaté soli nebo vápenaté soli, jakož i amonné soli, odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin nebo ethylendiamin.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak antipodů, tak také racemických forem, jakož i diastereomerních směsí. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Tříčlenný až osmičlenný nasycený heterocyklus, vázaný přes dusíkový atom a který kromě toho může obsahovat jako heteroatomy až dva atomy kyslíku, síry a/nebo dusíku, značí všeobecně azetidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu nebo pyrrolidinylovou skupinu. Výhodné jsou pětičlenné a šestičlenné kruhy s jedním kyslíkovým atomem a/nebo až dvěma dusíkovými atomy, jako je například piperidylová skupina, morfolinylová skupina nebo pyrrolidinylová skupina.

Obzvláště výhodná je piperidylová skupina a pyrrolidinylová skupina.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,

ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, ky-
anoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, al-
kenylovou nebo alinylovou skupinu se vždy až 6
uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované
cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou,
cyklohexylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo přímou
nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými
atomy nebo fenylovou skupinou, nebo
cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu,
cyklohexylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbony-
lovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, benzyl-
oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu, nebo
fenylovou skupinu, která je popřípadě až dvakrát
stejně nebo různě substituovaná atomem fluoru, chloru
nebo bromu, trifluormethylovou skupinou, trifluor-
metoxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou
nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou
se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo
skupinu vzorce $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ nebo $-NR^9R^{10}$,
příčemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvět-
venou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo
benzylovou skupinu,

B značí kyslíkový atom nebo atom síry,

- R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a
- R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené pro R^6 a R^7 , nebo.
- R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-SO_2R^{11}$,
příčemž
- R^{11} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,
- R^3 a R^4 tvoří za zahrnutí dvojně vazby fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo je substituován skupinou vzorce $-CONR^6R^7$,
příčemž
- R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,
- R^5 značí vodíkový atom, nitroskupinu, atom fluoru, chloru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$ nebo $-NR^{13}-CO-R^{15}$.

příčemž

R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

A značí přes dusíkový atom vázanou piperidylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu nebo morfolinylovou skupinu, které jsou popřípadě až dvakrát substituované zbytkem vzorce $-NR^{9'}R^{10'}$, $-SO_3H$.



příčemž

$R^{9'}$ a $R^{10'}$ mají význam uvedený výše pro substituenty R^9 a R^{10} a jsou s nimi stejné nebo různé,

R^{16} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo trifenylmethylovou skupinu a

R^{17} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce $-NR^{16}R^{19}$,

příčemž

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy.

a jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I
ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, ky-
anoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou sku-
pinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě
substituované cyklopropylovou skupinou, nebo
cyklopropylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu,
nebo
přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbony-
lovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, benzyl-
oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu,
nebo
skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ nebo $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
příčemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom, fenylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo
benzylovou skupinu,

B značí kyslíkový atom nebo atom síry,

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 4 uhlíkovými atomy a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uve-
dené pro R^6 a R^7 , nebo

R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$,

příčemž

R^{11} značí methylovou skupinu, fenylovou skupi-
nu nebo tolylovou skupinu,

R^3 a R^4 tvoří společně za zahrnutí dvojné vazby nakonden-

sovaný fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem fluoru nebo chloru, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituována hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou s až 3 uhlíkovými atomy,

nebo je substituován skupinou vzorce $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

příčemž

R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,

R^5 značí vodíkový atom, nitroskupinu, atom fluoru nebo chloru, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ nebo $-\text{NR}^{13}-\text{CO}-\text{R}^{15}$,

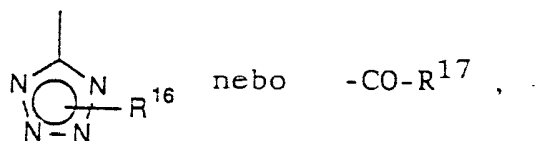
příčemž

R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

A značí přes dusíkový atom vázanou piperidylovou skupinu nebo pyrrolidinylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované zbytkem vzorce $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$.



přičemž

$\text{R}^{9'}$ a $\text{R}^{10'}$ mají význam uvedený výše pro substituenty R^9 a R^{10} a jsou s nimi stejné nebo různé,

R^{16} značí vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo trifenylmethylovou skupinu a

R^{17} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce $-\text{NR}^{16}\text{R}^{19}$,

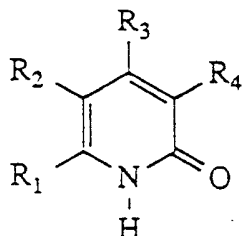
přičemž

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

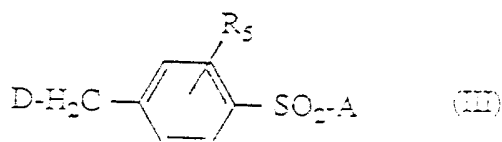
nechá reagovat pyridon obecného vzorce II



(II)

ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém mají R^5 a A výše uvedený význam a

D značí atom halogenu, výhodně bromu,

v organických rozpouštědlech a za přítomnosti base a popřípadě katalysátoru,

a pro případ, že substituent R^{16} neznačí vodíkový atom, následuje alkylace,

a pro případ kyseliny, kdy $R^{17} = \text{OH}$, se odpovídající ester zmýdelní,

a pro případ esteru nebo amidu, následuje popřípadě přes stupeň aktivované karboxylové kyseliny esterifikace nebo amidace,

a jak substituenty R^1 , R^2 a R^5 , tak také substituenty fenylového a pyridylového kruhu (R^3/R^4) se běžnými metodami přeměňují.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno příkladně

Jako base jsou pro způsob podle předloženého vynálezu vhodné všeobecně anorganické nebo organické base. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid sodný hydroxid lithný nebo hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný, uhličitán cesný nebo uhličitán draselný, uhličitany kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán vápenatý, alkoholáty alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například ethanolát sodný nebo draselný nebo terc.-butylát draselný nebo lithium-diisopropylamid (LDA), organické aminy (trialkyl/ C_1-C_6 /-aminy), jako je například triethylamin, nebo heterocykly, jako je například 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), pyridin, diaminopyridin, methylnpiperidin nebo morfolin. Jako base je možno také použít alkalické kovy, jako je například sodík, nebo jejich hydridy, jako je například hydrid sodný. Jako výhodný je možno uvést uhličitán draselný, hydrid sodný, terc.-butylát draselný a uhličitán cesný.

Všeobecně se base používají v množství 0,05 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 2 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce III.

Způsob podle předloženého vynálezu se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Způsob podle předloženého vynálezu se všeobecně provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Odštěpování trifenylmethylové skupiny se provádí pomocí kyseliny octové nebo kyseliny trifluoroctové a vody nebo jednoho z výše uvedených alkoholů nebo vodnou kyselinou chlorovodíkovou za přítomnosti acetonu nebo rovněž s alkoholy.

Odštěpování se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C , výhodně 20 °C až 100 °C a za normálního tlaku.

Jako katalysátory jsou vhodné jodid draselný a jodid sodný, výhodně jodid sodný.

Alkylace se provádí všeobecně pomocí alkylačních činidel, jako jsou například alkylhalogenidy s 1 až 6 uhlíkovými atomy, estery sulfonových kyselin nebo substituované nebo nesubstituované dialkylsulfonáty s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo diarylsulfonáty, výhodně methyljodid nebo dimethylsulfát.

Alkylace se všeobecně provádí v některém z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v dimethylformamidu nebo dimethoxyethanu a při teplotě v rozmezí 0 °C až 70 °C , výhodně v rozmezí 0 °C až 30 °C .

Jako base jsou pro zmydelnění vhodné běžné anorganické base. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhlíčitán sodný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný ne-

bo terc.-butylát draselný. Obzvláště výhodný je hydroxid sodný, hydroxid draselný a hydroxid lithný.

Jako rozpouštědlo je pro zmýdelnění vhodná voda, nebo organická rozpouštědla obvyklá pro zmýdelňování. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo butylalkohol, nebo ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo také dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Obzvláště výhodně se používají alkoholy, jako například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol. Rovněž tak je možno používat směsí uvedených rozpouštědel. Výhodný je tetrahydrofuran a methylalkohol.

Zmýdelňování se může popřípadě provádět také pomocí kyselin, jako je například kyselina trifluoroctová, kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina sírová nebo kyselina chloristá. Výhodná je kyselina trifluoroctová.

Zmýdelňování se všeobecně provádí při teplotě v rozmezí 0°C až 100°C , výhodně 20°C až 80°C .

Všeobecně se zmýdelňování provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku, například v rozmezí $0,05$ až $0,5\text{ MPa}$.

Při provádění zmýdelňování se base používá všeobecně v množství 1 až 3 mol , výhodně 1 až $1,5\text{ mol}$, vztaženo na jeden mol esteru. Obzvláště výhodně se používají molární množství reaktantů.

Zmýdelňování terc.-butylesterů se provádí obvykle pomocí kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková

nebo kyselina trifluoroctová, za přítomnosti jednoho z výše uvedených rozpouštědel a/nebo vody, nebo jejich směsí, výhodně s dioxanem nebo tetrahydrofuranem.

Při provádění reakce vznikají v prvním stupni karboxyláty sloučenin podle předloženého vynálezu jako meziprodukty, které se mohou izolovat. Kyseliny podle předloženého vynálezu se získají zpracováním karboxylátů s běžnými anorganickými kyselinami. K těmto patří výhodně minerální kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. Jako výhodné se při výrobě karboxylových kyselin ukázalo okyselit basickou reakční směs zmýdelnění ve druhém stupni bez izolace karboxylátů. Potom se mohou kyseliny obvyklými způsoby izolovat. V případě basických heterocyklů je možno zpracováním roztoků karboxylátů výše uvedenými kyselinami získat také soli heterocyklů s anorganickými kyselinami

Amidace a sulfonamidace se provádí všeobecně v některém z výše uváděných rozpouštědel, výhodně v tetrahydrofuranu nebo dichlormethanu.

Amidace a sulfonamidace se může popřípadě provádět přes aktivovaný stupeň halogenidů kyselin, které se mohou vyrobit z odpovídajících kyselin reakcí s thionylchloridem, chloridem fosforečným, chloridem fosforitým, bromidem fosforitým nebo oxalylchloridem.

Amidace a sulfonamidace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí -20°C až 80°C , výhodně -10°C až 30°C .

Jako base jsou zde vhodné vedle výše uváděných basí především triethylamin a/nebo dimethylaminopyridin, DBU

nebo DABCO .

Base se používají v množství 0,5 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 2 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající kyseliny nebo esteru.

Jako činidla vázající kyseliny pro sulfonamidaci se mohou použít uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například uhličitan sodný a uhličitan draselný, hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, organické base, jako je pyridin, triethylamin a N-methylpiperidin, nebo bicyklické amidiny, jako je například 1,5-diazabicyklo[3.4.0]-nonen-5 (DBN) nebo 1,5-diazabicyklo[3.4.0]undecen-5 (DBU) . Výhodný je uhličitan draselný.

Jako dehydratační činidla jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochlorid , karbonylové sloučeniny, jako je například karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, dále anhydrid kyseliny propanfosforečné, isobutylchlorformiát, benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát, difenylesteramid kyseliny fosfonové nebo chlorid kyseliny methansulfonové, popřípadě za přítomnosti base, jako je například triethylamin, N-ethyl- morfolin,

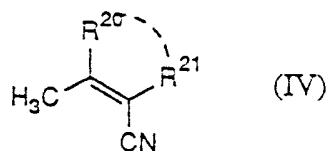
N-methylpiperidin, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-hydroxysukcinimid (viz. J. C. Sheehan, S. L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 /1973/ ; F. E. Freeman a kol., J. Biol. Chem. 225, 507 /1982/ a N. B. Benoton, K. Kluroda. Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 /1979/, 17, 187 /1981/)

Činidla vázající kyseliny a dehydratační činidla se používají v množství 0,5 mol až 3 mol, výhodně 1 mol až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající karboxylové kyseliny.

Pyridony obecného vzorce II jsou nové a mohou se vyrobit tak, že

(A) v případě, že

R^3 a R^4 vytvářejí fenylový kruh, se sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém substituenty R^{20} a R^{21} tvoří popřípadě substituovaný fenylový kruh, nejprve převede reakcí se sloučeninou obecného vzorce V



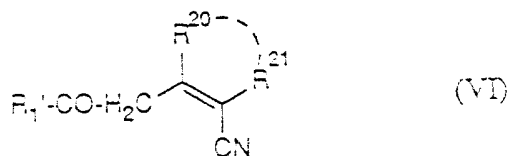
ve kterém

$R^{1'}$ značí alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu a

E značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, výhodně methylovou skupinu,

pod atmosférou ochranného plynu, v jednom z výše uvedených rozpouštědel a za přítomnosti tam rovněž uvedených basí a/nebo katalysátorů, výhodně v amoniaku s amidem draselným,

na sloučeninu obecného vzorce VI



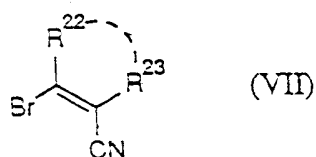
ve kterém mají R^1 , R^2 a R^3 výše uvedený význam.

a potom se tato cyklisuje pomocí kyselin v alkoholech.
výhodně pomocí kyseliny sírové v ethylalkoholu,

a v případě, že R^1 neznáčí alkylovou, alkenylovou nebo
alkinylovou skupinu, se substituent R^1 běžnými metodami
derivatisuje,
nebo

(B) v případě, že

R^3 a R^4 společně tvoří pyridylový kruh, se například
pyridin obecného vzorce VII



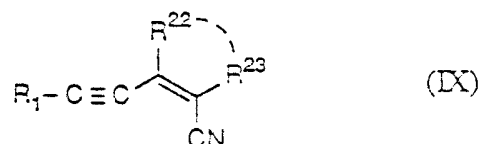
ve kterém substituenty R^{22} a R^{23} tvoří popřípadě substi-
tuovaný pyridylový kruh,
nejprve převede reakcí se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

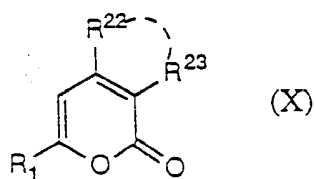
v autoklávu pod atmosférou ochranného plynu a za přítomnosti katalysátoru a/nebo pomocných látek, výhodně v systému chlorid bis-(trifenylfosfin)-palladnatý / jodid měďný,

na sloučeninu obecného vzorce IX



ve kterém mají R^1 , R^{22} a R^{23} výše uvedený význam,

a potom se buď přímo cyklisuje způsobem popsáním v odstavci (A), nebo se nejprve cyklisuje přes stupeň obecného vzorce X



ve kterém mají R^1 , R^{22} a R^{23} výše uvedený význam,

a potom se tato sloučenina nechá reagovat s amoniakem,

a v případě, že substituent R^2 neznačí vodíkový atom, derivatisuje se pomocí běžných metod

a rovněž tak se jak fenylové, tak také pyridylové substituenty, uváděné pod R^3/R^4 popřípadě přeměňují.

Katalasátory a/nebo pomocné látky se všeobecně používají v množství 0,001 mol až 0,5 mol, výhodně 0,01 mol až 0,3 mol, vždy vztaženo na jeden mol sloučenin obecného vzorce IV a VII.

Base se používají všeobecně v množství 1 mol až 5 mol, výhodně 1 mol až 3 mol, vždy vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce IV.

Reakční teploty pro jednotlivé kroky jsou v rozmezí 0 °C až 180 °C, výhodně 20 °C až 150 °C.

V závislosti na jednotlivých reakčních krocích se může pracovat jak za normálního tlaku, tak také za tlaku zvýšeného, například za tlaku v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa, popřípadě pod atmosférou ochranného plynu.

Sloučeniny obecných vzorců IV, V a VI jsou z větší části známe nebo se mohou pomocí obvyklých metod vyrobit (viz například J. Org. Chem. 1966, 31, 3807).

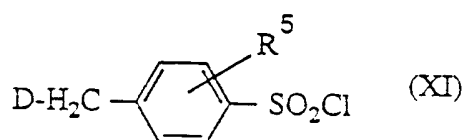
Sloučeniny obecného vzorce VII jsou částečně nové a mohou se například vyrobit tak, že se nejprve odpovídající 3-brom substituované pyridiny přemění reakcí s peroxidem vodíku v kyselině octové na odpovídající pyridin-N-oxidy a ve druhém kroku se zavede kyanoskupina pomocí běžných metod, například pomocí trimethylsilylkyanidu v acetonitrilu

za přítomnosti triethylaminu, při teplotě v rozmezí 20 °C až 120 °C, výhodně v rozmezí 60 °C až 100 °C (viz například J. Org. Chem. 1958, 23, 1616; Chem. Pharm. Bull. 1985, 35, 565).

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou o sobě známe nebo se mohou pomocí běžných metod vyrobit.

Sloučeniny obecných vzorců IX a X jsou částečně známe nebo jsou nové a mohou se vyrobit například pomocí výše citovaných nebo uváděných metod (viz například Chem. Pharm. Bull. 34/7/ 2760-5; 33/2/, 626-33; Heterocycles 32/5/, 1013-16; Indian J. Chem., Sect. B, 20B/5/, 376-9; Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 1890).

Sloučeniny obecného vzorce III jsou nové a mohou se vyrobit tak, že se nechají reagovat substituované chloridy kyseliny benzylsulfonové obecného vzorce XI



ve kterém má R^5 výše uvedený význam a

D značí atom halogenu, především bromu,

se sloučeninou obecného vzorce XII

H - A

(XII),

ve kterém má A výše uvedený význam,
v jednom z výše uvedených rozpouštědel a za přítomnosti
některé z výše uvedených basí, výhodně v dichlormethanu
s triethylaminem.

Reakce se všeobecně provádí při teplotě v rozmezí
0 °C až 100 °C , výhodně 20 °C až 80 °C .

Všeobecně se uvedená reakce provádí za normálního
tlaku, je však ale také možné pracovat za zvýšeného nebo
sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa.

Při provádění reakce se base používá všeobecně
v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na
jeden mol sloučeniny obecného vzorce IV . Obzvláště vý-
hodně se používají molární množství reaktantů.

Reakce se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí
-10 °C až 40 °C , výhodně -10 °C až 0 °C a za normálního
tlaku.

Sloučeniny obecných vzorců XI a XII jsou známe
nebo se mohou pomocí běžných metod vyrobit.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce
I se vyznačují nepředpokládatelným cenným farmakologickým
spektrém účinku.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají specifický
A II-antagonistický účinek, neboť inhibují vazbu angiotensi-
nu II na A II-receptory. Potlačují vasokonstrikторické
a sekreci aldosteronu stimulující efekty angiotensinu II.
Kromě toho inhibují proliferaci buněk hladkých svalů.

Uvedené sloučeniny se tedy mohou použít pro ošetření arteriální hypertonie a atherosklerosy. Kromě toho se mohou použít pro ošetření koronárních onemocnění srdce, srdeční insuficience, poruch napětí mozku, ischemických onemocnění mozku, poruch periferního prokrvení, poruch funkce ledvin a nadledvinek, bronchospasticky a vaskulárně způsobených onemocnění dýchacích cest, retence sodíku a otoků.

Zkoušky blokády kontrakcí, způsobených agonisty

Králíci obojího pohlaví byli usmrceni ranou do vazů a vykrvácení nebo případně usmrceni po narkose Nembutalem (cca 60 - 80 mg/kg i.v.) otevřením thoraxu. Aorta thoraxu byla vyjmuta a zbavena přilnutých vazebních tkání, rozřezána na prstencové segmenty o šířce 1,5 mm a jednotlivě byly zpracovávány za počátečního zatížení asi 3,5 g v 10 ml orgánové lázni s živným roztokem Krebs-Henseleit, syčeným oxidem uhličitým a temperovaným na 37 °C, o následujícím složení :

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

Kontrakce byly evidovány isometricky na Satham UC2-Zellen přes můstkový zesilovač (ifd Mülheim, popřípadě DSM Aalen) a digitalisovány a vyhodnocovány pomocí přístroje A/D-Wandler (System 570, Keithley, München) . Pro-

vádění vyhodnocení křivek účinku agostinů (DVK) probíhá hodinově. Pro každou DVK byly do lázně aplikovány 3 . eventuelně 4 jednotlivé koncentrace ve čtyřminutových intervalech. Po konci DVK a po následujících vymývacích cyklech (šestnáctkrát vždy 5 s/min výše uváděným živným roztokem) se končí 28-minutová klidová, popřípadě inkubační fáze, během které zpravidla dosahují kontrakce opět výchozích hodnot.

Ty hodnoty, které v normálním případě patřily 3. DVK, byly použity jako srovnávací hodnoty pro hodnocení substancí, testovaných v dalším průběhu, které byly u následujících DVK aplikovány do lázní ve stoupajících dávkách od začátku inkubace. Každý prstenec aorty byl přitom stimulován po celý den vždy stejným agonistem.

Agonisty a jejich standardní koncentrace (aplikační objem pro jednotlivou dávku = 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
serotonin	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
methoxamin	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
angiotensin II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml .

Pro výpočet IC_{50} (koncentrace při které zkoumaná látka způsobuje 50% inhibici) se bere za základ efekt vždy 3. = submaximálních koncentrací agonista.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují v závislosti na dávce kontrakce izolované králičí aorty, indukované angiotensinem II . Tyto kontrakce, indukované depo-

larisací draslíkem nebo jinými agonisty, nebyly inhibovány vůbec nebo pouze slabě ve vysokých koncentracích.

T a b u l k a A

Inhibice kontrakcí cév in vitro na izolovaných prstencích aort králíků

Příklad 2

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

Měření krevního tlaku u krys infundovaných angiotensinem II

Samci krys Vistar (Moellegaard, Kopenhagen, Dánsko) o tělesné hmotnosti 200 - 350 g, byli anestesiováni thio-pentalem (100 mg/kg i.p.). Po tracheotomii byl do femorální arterie zaveden katetr na měření tlaku krve a do femorální veny jeden katetr pro infusi angiotensinu II a jeden katetr na aplikaci substancí. Po dávce ganglioblokátoru pentolinia (5 mg/kg i.v.) byla odstartovaná infuse angiotensinu II (0,3 µg/kg/min). Jakmile hodnoty krevního tlaku dosáhly stabilní hladiny, byla aplikována testovaná látka buď intravenosně nebo orálně jako suspense, popřípadě roztok v 0,5% tylose.

Stanovení antihypertenzivního účinku na neuspaných hypertenzivních krysách

Orální antihypertenzivní působení sloučenin podle předloženého vynálezu bylo zkoušeno na neuspaných krysách.

u kterých byla chirurgicky vyvolaná jednostraná stenosa ledvinové arterie. K tomu byla zúžena pravá ledvinová arterie stříbrnou tlačkou o světlosti 0,18 mm. Při této formě hypertonie je plasmová reninová aktivita zvýšena v prvních šesti týdnech po zásahu.

Arteriální krevní tlak těchto zvířat byl měřen v definovaných časových intervalech po podání látky nekrvavou cestou "manžetou na ocasní žíle". Zkoušené látky byly aplikovány v různých dávkách pomocí jícnové sondy intra-gastrálně (orálně) rozptýlené do suspence tylosy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu snižují arteriální krevní tlak hypertensních krys v klinicky relevantním dávkování.

Kromě toho sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují v závislosti na dávce specifickou vazbu radioaktivního angiotensinu II.

Interakce sloučenin podle vynálezu s receptorem angiotensinu II na membránových frakcích kůry nadledvinek (skot)

Kůra nadledvinek skotu, která byla čerstvě vyjmuta a opatrně zbavena dřeně, byla dále rozmělněna v roztoku glukosy (0,32 M) za pomoci Ultra-Turraxu (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) na hrubý membránový homogenát a ve dvou centrifugačních stupních parciálně vyčištěna na membránové frakce.

Pokusy na vazbu receptorů byly prováděny na částečně vyčištěných membránových frakcích kůry hovězích nadledvinek s radioaktivním angiotensinem II v testovacích komůrkách o obsahu 0,25 ml tak, že jednotlivě obsahovaly parciálně

vyčištěné membrány (50 - 80 μg) , ^3H -angiotensin II (3 - 5 nM) a testovací pufový roztok (50 mM Tris, pH 7,2 , 5 mM MgCl_2 0,25 % BSA) zkoušené substance. Po inkubační době 60 minut při teplotě místnosti byla nenavázaná radioaktivita vzorků separována pomocí navlhčeného skleněného filtru (Whatman GF/C) a navázaná radioaktivita byla změřena po promytí bílkoviny ledovým pufrem (50 mM Tris/HCl pH 7,4, 5% PEG 6000) spektrofotometricky ve scintilačním kokteilu. Analýsa hrubých dat se prováděla pomocí počítačového programu na hodnoty K_i , popřípadě IC_{50} (K_i : hodnoty IC_{50} , korigované pro použitou radioaktivitu ; IC_{50} : koncentrace, při které zkoušená substance vykazuje 50% inhibici specifické vazby radioligandů) .

Zkoumání inhibice proliferace buněk hladkých svalů sloučeninami podle vynálezu

Pro zjištění antiproliferačního působení sloučenin byly použity buňky hladkých svalů, získaných z aort krys a prasat technikou Media-Explantat (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971) . Buňky byly nasáty do vhodných kultivačních misek, zpravidla do misek se 24 otvory a kultivovány po dobu 2 - 3 dnů v mediu s přidavkem séra, 2 mM L- glutaminu a 15 mM HEPES a pH 7,4 v 5% CO_2 při teplotě 37 $^{\circ}\text{C}$. Potom byly buňky pomocí sérového výtažku 2 až 3 dny synchronisovány a potom pomocí angiotensinu II, séra nebo jiných faktorů povzbuzeny k růstu. Zároveň se přidávají testované sloučeniny. Po 16 až 20 hodinách se přidá 1 μCi ^3H -thymidinu a po dalších 4 hodinách se zjišťuje zabudování těchto látek do TCA-precipitovatelných DNA buněk.

Nové účinné látky se mohou pomocí známých metod převést na obvyklé přípravky, jako jsou například tablety, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspence a roztoky, za použití inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičů nebo rozpouštědel. Terapeuticky účinné sloučeniny zde mají být přítomné v koncentraci asi 0,5 až 90 % hmotnostních celkové směsi, tedy v množství, které je dostatečné k tomu, aby se dosáhlo uváděného dávkovacího rozmezí.

Přípravky se například vyrobí rozmícháním účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgačních činidel a/nebodispergačních činidel, přičemž například v případě použití vody jako zředovacího činidla se mohou popřípadě použít organická rozpouštědla jako pomocná rozpouštědla.

Aplikace se provádí obvyklými způsoby, výhodně orálně nebo parenterálně, obzvláště perlinguálně nebo intravenosně.

Pro případ parenterální aplikace se mohou použít roztoky účinné látky za využití vhodných kapalných nosných materiálů.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné podávat při intravenosní aplikaci pro docílení účinných výsledků množství asi 0,001 až 1 mg/kg, výhodně asi 0,01 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Při orální aplikaci činí dávkování asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Přesto může být případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální

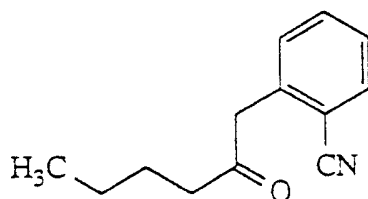
snášelnivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá. Tak může být v jednotlivých případech postačující, když se bude vycházet z menších množství, než jsou výše uvedené minimální dávky, zatímco v jiných případech se budou muset uvedené horní hranice překročit. V případě aplikace většího množství je možno doporučit tuto dávku rozdělit na větší počet jednotlivých dávek během dne.

Příkladv provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

2-(2-oxo-hexyl)-benznitril



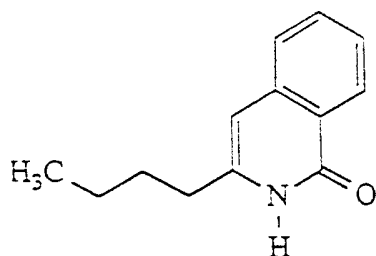
Pod argonovou atmosférou se rozpustí draslík (3,8 g ; 0,10 mol) v amoniaku (150 ml) , smísí se s malým množstvím dusičnanu železitého a směs se míchá po dobu 15 minut pod zpětným chladičem. Potom se přikape roztok 2-toluennitrilu (12 ml ; 0,10 mol) v diethyletheru (25 ml) a dále se po 10 minutách přidá roztok methylesteru kyseliny valerové (6,6 ml ; 0,050 mol) v diethyletheru (25 ml) . Po jedné hodině se přidá chlorid amonný (6,1 g ; 0,12 mol) a diethylether (25 ml) a přes noc se nechá odpařit amoniak. Suspence se potom krátce zahřeje, okyselí se pomocí 6 N ky-

seliny chlorovodíkové a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se a čistí se pomocí chromatografie na silikagelu (hexan : ethylacetát = 5 : 1) . Získá se takto 3,1 g produktu (31 % teorie) ve formě žluté olejovité látky.

$R_f = 0,52$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d II

3-butyl-isochinolin-1(2H)-on



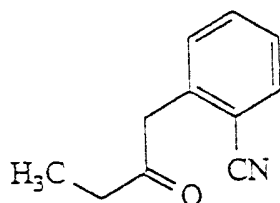
Za chlazení ledem se k roztoku produktu z příkladu I (3,1 g ; 15 mmol) ve směsi ethylalkoholu a vody (19 : 1 ; 600 ml) přidá koncentrovaná kyselina sírová (60 ml) . Po sedmihodinovém zahřívání k varu pod zpětným chladičem se reakční roztok vlije na led a zahustí se. Po odsátí a krystalisaci vysráženého produktu z hexanu se získá 1,8 g bílé pevné látky (75 % teorie) .

Teplota tání : 137 °C

$R_f = 0,28$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d III

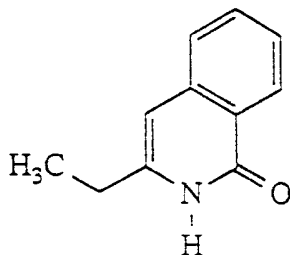
2-(2-oxo-butyl)-benzitril



Analogicky jako je uvedeno v příkladě I se získá acylací 2-tolylnitrilu (1 ml ; 0,10 mol) pomocí methyl-esteru kyseliny propionové (4,8 ml ; 50 mmol) 3.1 g produktu (36 % teorie) ve formě žluté olejovité kapaliny.
 $R_f = 0,46$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d IV

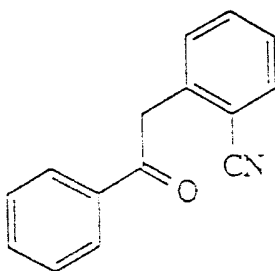
3-ethyl-isochinolin-1(2H)-on



Analogicky jako je uvedeno v příkladě II se z produktu z příkladu III (3,1 g ; 18 mmol) získá 1,6 g produktu (52 % teorie) ve formě pevné látky.
Teplota tání : 136 °C
 $R_f = 0,13$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d V

2-(benzoylmethyl)-benzitril



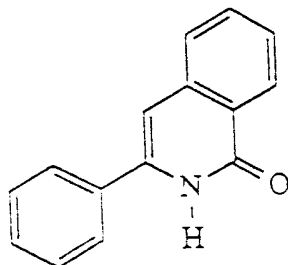
Analogicky jako je popsáno v příkladě I se získá acylací 2-tolyl-nitrilu (12 ml : 0.10 mol) pomocí methyl-esteru kyseliny benzoové (6.3 ml : 50 mmol) 3.1 g produktu (50 % teorie) ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 109 °C

$R_f = 0.42$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d VI

3-fenyl-isochinolin-1(2H)-on



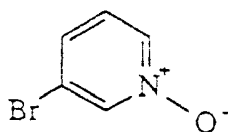
Analogicky jako je popsáno v příkladě II se z produktu z příkladu V (4.3 g ; 19 mmol) získá 2.0 g produktu (46 % teorie) ve formě pevné látky.

Teplota tání : 105 °C

$R_f = 0.15$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d VII

3-brompyridin-N-oxid

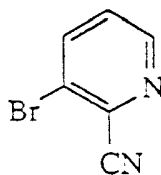


Roztok 3-brompyridinu (3 ml ; 0,32 mol) v ledové kyselině octové (250 ml) se smísí se směsí peroxidu vodíku a vody (30 : 70 ; 50 ml) a reakční směs se míchá při teplotě 100 °C . Po 3 hodinách a 19 hodinách se přidá další směs peroxidu vodíku a vody (30 : 70 ; vždy 25 ml) a zahřívá se ještě po dobu 4 hodin na teplotu 100 °C . Reakční roztok se potom zahustí na jednu třetinu objemu, opět se doplní vodou a úplně se odpaří. Získaný zbytek se rozpustí v methylenchloridu a promyje se roztokem uhličitanu sodného. Po nasycení vodné fáze chloridem sodným, extrakcí methylenchloridem, vysušením a zahuštěním spojených organických fází se získá 43 g produktu (77 % teorie) ve formě olejovité látky.

$R_f = 0,37$ (methylenchlorid : methylalkohol = 20 : 1) .

P ř í k l a d VIII

2-brom-2-kyanpyridin



Roztok produktu z příkladu VII (22 g ; 0,12 mol) , trimethylsilylkyanidu (45 ml : 0,36 mmol) a triethylaminu (33 ml ; 0,24 mol) v acetonitrilu (120 ml) se po dobu 4 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, potom se reakční

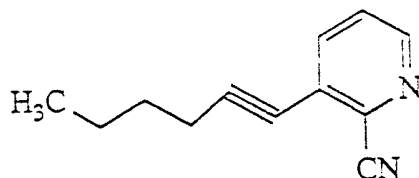
směs zahustí a vlije se do 3 N roztoku uhličitanu sodného. Extrakcí methylenchloridem, vysušením a zahuštěním organické fáze se po krystalisaci ze směsi exanu a ethylesteru kyseliny octové získá 17 g produktu (79 % teorie) ve formě pevné látky.

Teplota tání : 92 °C

$R_f = 0,31$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d IX

2-kyan-3-hex-1-ynylpyridin

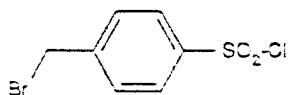


V autoklávu se sloučenina z příkladu VIII (4,8 g ; 26 mmol) , 1-hexin (3,6 ml ; 31 mmol) , chlorid bis-(tri-fenylfosfin)-palladnatý (0,42 g ; 0,60 mmol) a jodid měď-ný (0,21 g ; 1,1 mmol) propláchne dusíkem a po dobu 5 ho-din se zahřívá na teplotu 120 °C . Po rozdělení reakční směsi mezi vodu a diethylether, jakož i po vysušení a zahuš-tění organické fáze se po chromatografii na silikagelu (hexan : ethylacetát = 4 : 1) získá 0,76 g produktu (16 % teorie) ve formě olejovité látky) .

$R_f = 0,60$ (hexan : ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d X

4-(brommethyl)benzen-sulfochlorid

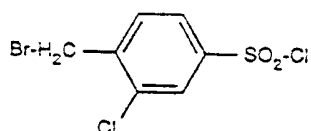


38,1 g (0,2 mol) 4-methylbenzensulfochloridu se rozpustí ve 300 ml tetrachlormethanu a smísí se se 35,6 g (0,2 mol) N-bromsukcinimidu a po přidavku 0,2 g (1,2 mmol) azobisisobutyronitrilu (ABU) se reakční směs zahřívá po dobu 4 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a získaný filtrát se zbaví rozpouštědla. Po mžikové chromatografii (petrol-ether/toluen 4 : 1 ; zrnitost 50 μ m) a následující krystalisací ze 100 ml cyklohexanu se získá 24,0 g produktu (45 % teorie) .

$R_f = 0,75$ (toluen) .

P ř í k l a d XI

4-(bromomethyl)-3-chlorbenzen-sulfochlorid



45,9 g (0,2 mol) sodné soli kyseliny 3-chlor-4-methylbenzen-sulfonové se smísí s 83,3 g (0,4 mol) chloridu fosforečného a reakční směs se zahřívá po dobu 30 minut při teplotě olejové lázně 140 $^{\circ}$ C . Za horka se smísí s 500 ml toluenu, vzniklý roztok se zahřeje k varu a po ochlazení se vlije na led. Organická fáze se potom oddělí

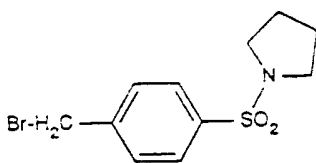
a promyje se vodou (2 x 200 ml) . Po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého se přefiltruje a těkavé součásti se ve vakuu odtáhnou. Získaný zbytek se čistí pomocí mžikové chromatografie (petrolether/toluen 4 : 1 ; zrnitost 50 μ m) . Získá se takto 24,9 g produktu, který se ihned nechá dále reagovat :

Vyjme se do 200 ml tetrachlormethanu a zahřívá se po přídavku 19,6 g (0,11 mol) N-bromsukcinimidu a 0,1 g (0,6 mmol) ABN po dobu 6 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a filtrát se zbaví rozpouštědla. Po mžikové chromatografii (petrolether/toluen 4 : 1 ; zrnitost 50 μ m) se získá 21,2 g (35 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.

$R_f = 0,32$ (petrolether/dichlormethan 4 : 1) .

P ř í k l a d XII

4-(brommethyl)-benzensulfonyl-N-pyrrolidinid



5,3 g (0,02 mol) sloučeniny z příkladu X se rozpustí ve 200 ml dichlormethanu a 4,0 g (0,04 mol) triethylaminu a po přídavku 1,4 g (0,02 mol) pyrrolidinu v 50 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při této teplotě. Potom se extrahuje 2 N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 100 ml) a vodou (2 x 100 ml) . vysuší se pomocí bezvodého síranu

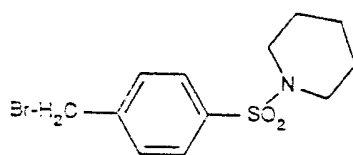
hořčnatého a těkavé součásti se ve vakuu odpaří.

Výtěžek : 5.4 g (89 % teorie)

$R_f = 0,09$ (toluen) .

P ř í k l a d XIII

4-(brommethyl)benzensulfonyl-N-piperidinid

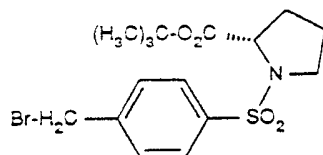


Analogicky jako je popsáno v příkladě XII se získá z 1,1 g (4 mmol) sloučeniny z příkladu I a z 0,34 g (4 mmol) piperidinu 1,0 g (81 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.

$R_f = 0,14$ (toluen) .

P ř í k l a d XIV

(S)-4-(brommethyl)-benzensulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbo-
nyl)pyrrolidinid



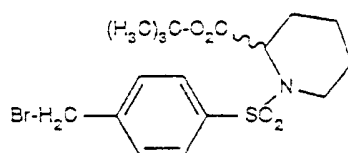
Analogicky jako je popsáno v příkladě XII se získá ze 7,25 g (27 mmol) sloučeniny z příkladu I a ze 4,6 g

(27 mmol) S-prolin-terc.-butylesteru 9,1 g (84 % teorie)
v názvu uvedené sloučeniny.

$R_f = 0.66$ (petrolether/ethylacetát 7 : 3) .

P ř í k l a d XV

Rac-4-(brommethyl)-benzensulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbo-
nyl)piperidinid

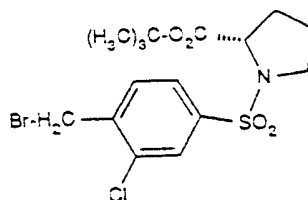


Analogicky jako je popsáno v příkladě XII se získá
z 8,0 g (30 mmol) sloučeniny z příkladu I a z 5,5 g
(30 mmol) rac-terc.-butylesteru kyseliny piperolinové 7,4 g
(59 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.

$R_f = 0.53$ (petrolether/ethylacetát 5 : 1) .

P ř í k l a d XVI

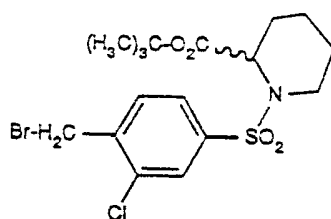
(S)-4-(brommethyl)-3-chlorbensensulfonyl-N-(2-(terc.-butoxy-
karbonyl)pyrrolidinid



Analogicky jako je popsáno v příkladě XII se získá z 10,0 g (33 mmol) sloučeniny z příkladu II a 5,7 g (33 mmol) S-prolin-terc.-butylesteru 13,9 g (96 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.
 $R_f = 0,55$ (petrolether/ethylacetát 7 : 3) .

P ř í k l a d XVII

Rac-4-(brommethyl)-3-chlorbenzensulfonyl-N-2-(terc.-butoxy-karbonyl)piperidinid

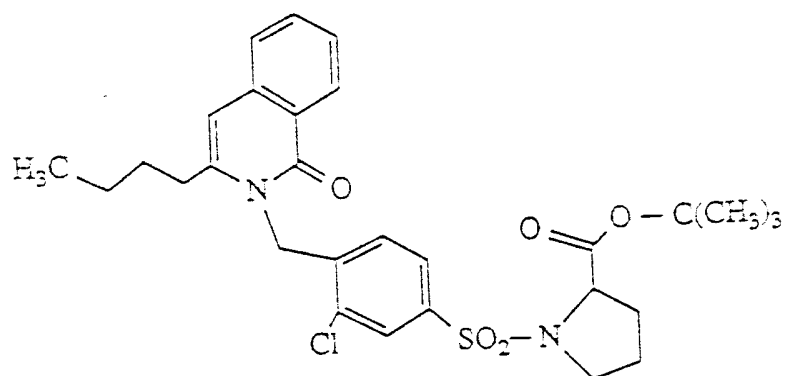


Analogicky jako je popsáno v příkladě XII se získá z 10,0 g (33 mmol) sloučeniny z příkladu II a 6,1 g (33 mmol) rac-terc.-butylesteru kyseliny pipekolinové 14,6 g (96 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny.
 $R_f = 0,6$ (petrolether/ethylacetát 7 : 3) .

Výrobní příklady

P ř í k l a d 1

Terc.-butylester N-4-(3-butyl-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-2-yl-methyl)-3-chlorfenylsulfonyl-prolinu

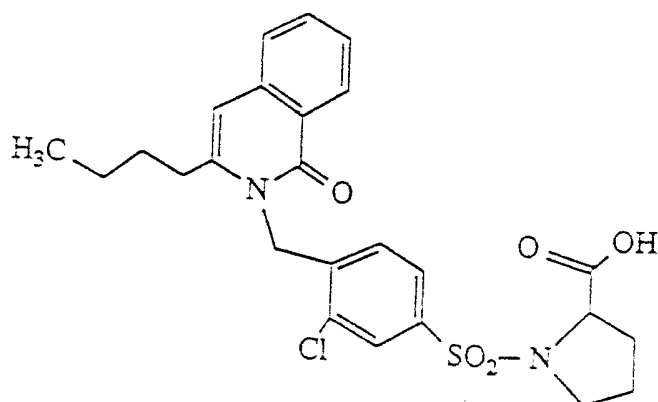


Sloučenina z příkladu II (710 mg ; 1,35 mmol) se rozpustí v dimethoxyethanu (25 ml) a smísí se s produktem z příkladu XVI (1,86 g ; 4,24 mmol) a uhličitanem cesným (1,38 g ; 4,24 mmol) a reakční směs se míchá přes noc. Po dvojnásobném přidavku stejného množství uhličitanu cesného a dalšího dvoudenního míchání se reakční roztok zahustí a rozdělí se mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu (hexan/ethylacetát = 4 : 1) . Získá se takto 0,80 g pevné látky (40 % teorie) .

$R_f = 0,28$ (hexan/ethylacetát = 3 : 1) .

P ř í k l a d 2

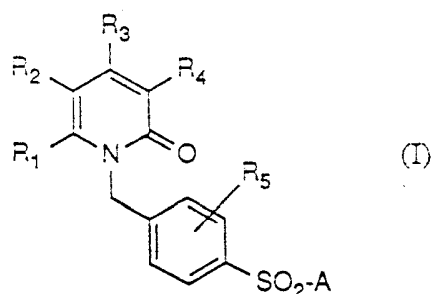
N-4-(3-butyl-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-2-yl-methyl)-3-chlorofenylsulfonyl-prolin



Produkt z příkladu 1 (756 mg ; 1,35 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (40 ml) a smísí se s kyselinou trifluorooctovou (40 ml) . Po dvou hodinách se reakční roztok zahustí, zbytek se rozpustí v ethylesteru kyseliny octové, promyje se 1 N roztokem hydrogensíranu draselného a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Po zahuštění se získá 0,68 g pevné látky (100 % teorie) .
 $R_f = 0,34$ (methylenchlorid/methylalkohol = 10 : 1) .

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, ky-
 anoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, al-
 kenylovou nebo alinylovou skupinu se vždy až 8
 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované
 cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
 hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou
 alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylo-
 vou skupinou, nebo
 cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
 nebo
 přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbony-
 lovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, benzyl-
 oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu, nebo

fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná halogenem, nitro-skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormetoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ nebo $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, přičemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu,

B značí kyslíkový atom nebo atom síry,

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené pro R^6 a R^7 , nebo

R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$,

přičemž

R^{11} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované methylovou skupinou,

R^3 a R^4 tvoří za zahrnutí dvojné vazby fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo

rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkokyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo je substituován skupinou vzorce $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

příčemž

R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

R^5 značí vodíkový atom, nitroskupinu, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ nebo $-\text{NR}^{13}-\text{CO}-\text{R}^{15}$,
příčemž

R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

A značí přes dusíkový atom vázaný tříčlenný až osmičlenný, nasycený heterocyklus s až 2 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, který je popřípadě až dvakrát substituovaný zbytkem vzorce $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,



příčemž

R^9 a R^{10} mají význam uvedený výše pro substituenty R^9 a R^{10} a jsou s nimi stejné nebo různé,

R^{16} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo trifenylmethylovou skupinu a

R^{17} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkokyskupinu s až 8 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce $-NR^{16}R^{19}$,

příčemž

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

a jejich soli.

2. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, kyanoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alinylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkokyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, nebo cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, nebo

přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, benzyl-oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu, nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná atomem fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinou, trifluor-metoxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ nebo $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

příčemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu,

B značí kyslíkový atom nebo atom síry,

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené pro R^6 a R^7 , nebo

R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$.

příčemž

R^{11} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

R^3 a R^4 tvoří za zahrnutí dvojně vazby fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo

alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou s až 4 uhlíkovými atomy, nebo je substituován skupinou vzorce $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

příčemž

R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,

R^5 značí vodíkový atom, nitroskupinu, atom fluoru, chlo-ru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ nebo $-\text{NR}^{13}-\text{CO}-\text{R}^{15}$,

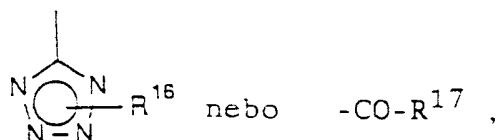
příčemž

R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a mají význam uvedený výše pro substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

A značí přes dusíkový atom vázanou piperidylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu nebo morfolinylovou skupinu, které jsou popřípadě až dvakrát substituované zbytkem vzorce $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,



příčemž

R^9 a R^{10} mají význam uvedený výše pro substituenty R^9 a R^{10} a jsou s nimi stejné nebo různé,

R^{16} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo trifenylmethylovou skupinu a

R^{17} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinu nebo skupinu vzorce $-NR^{16}R^{19}$,

příčemž

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

3. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, kyanoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituované cyklopropylovou skupinou, nebo cyklopropylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, benzyl-
oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu,
nebo
skupinu vzorce $-CO-NR^6R^7$, $B-R^8$ nebo $-NR^9R^{10}$,

příčemř

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

B značí kyslíkový atom nebo atom síry.

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené pro R^6 a R^7 , nebo

R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-SO_2R^{11}$.

příčemž

R^{11} značí methylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo tolylovou skupinu,

R^3 a R^4 tvoří společně za zahrnutí dvojné vazby nakondensovaný fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem fluoru nebo chloru, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 3 uhlíkovými atomy, nebo je substituován skupinou vzorce $-CONR^6R^7$,

příčemž

R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,

R^5 značí vodíkový atom, nitroskupinu, atom fluoru nebo chloru, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu

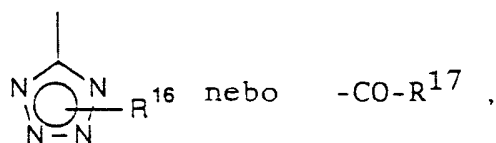
s až 4 uhlíkovými atomy, nebo
přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinu s až
3 uhlíkovými atomy, nebo
skupinu vzorce $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$ nebo $-NR^{13}-CO-R^{15}$.
příčemž

R^{12} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a mají význam uvede-
ný výše pro substituenty R^6 a R^7 a

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu a

A značí přes dusíkový atom vázanou piperidylovou skupinu
nebo pyrrolidinylovou skupinu, které jsou popřípadě
substituované zbytkem vzorce $-NR^{9'}R^{10'}$, $-SO_3H$,



příčemž

$R^{9'}$ a $R^{10'}$ mají význam uvedený výše pro substituenty
 R^9 a R^{10} a jsou s nimi stejné nebo různé,

R^{16} značí vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylo-
vou skupinu nebo trifenylmethylovou skupinu a

R^{17} značí hydroxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou
alkoxyskupinu s až 4 uhlíkovými atomy, fenoxys-
kupinu nebo skupinu vzorce $-NR^{16}R^{19}$,

příčemž

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo různé a značí vodí-

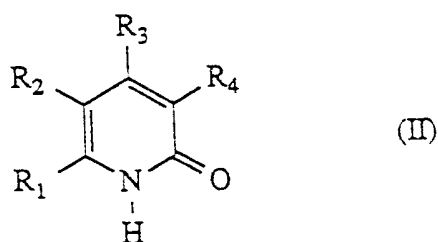
kový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

4. Sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony podle nároku 1 pro terapeutické použití.

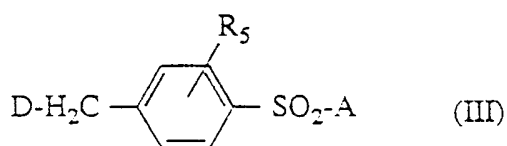
5. Způsob výroby sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridonů a pyridopyridonů podle nároku 1, vyznačující se tím, že se

nechá reagovat pyridon obecného vzorce II



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 a R^4 výše uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém mají R^5 a A výše uvedený význam a

D značí atom halogenu, výhodně bromu.

v organických rozpouštědlech a za přítomnosti base a popřípadě katalysátoru.

a pro případ, že substituent R^{16} neznačí vodíkový atom, následuje alkylace.

a pro případ kyseliny, kdy $R^{17} = OH$, se odpovídající ester zmýdelní.

a pro případ esteru nebo amidu, následuje popřípadě přes stupeň aktivované karboxylové kyseliny esterifikace nebo amidace,

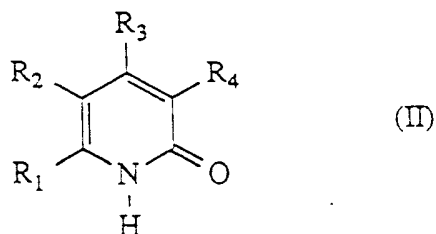
a jak substituenty R^1 , R^2 a R^5 , tak také substituenty fenylového a pyridylového kruhu (R^3/R^4) se běžnými metodami přeměňují.

6. Léčivo, obsahující sulfonylbenzylsubstituované benzopyridony a pyridopyridony podle nároku 1

7. Léčivo podle nároku 6 pro ošetření arteriální hypertonie a atherosklerosy.

8. Použití sulfonylbenzylsubstituovaných benzopyridonů a pyridopyridonů podle nároku 1 pro výrobu léčiv.

9. Pyridony obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, kyanoskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alinylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, nebo přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, benzyl-oxykarbonylovou skupinu nebo karboxyskupinu, nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná halogenem, nitro-skupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, hydroxymethylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormetoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{B}-\text{R}^8$ nebo $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, přičemž

R^6 a R^7 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou skupinu,

B značí kyslíkový atom nebo atom síry,

R^8 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a

R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a mají významy uvedené pro R^6 a R^7 , nebo

R^9 nebo R^{10} značí skupinu $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$,

příčemž

R^{11} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované methylovou skupinou.

R^3 a R^4 tvoří za zahrnutí dvojně vazby fenylový nebo pyridylový kruh, který je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituován hydroxyskupinou, formylovou skupinou, karboxyskupinou, atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou perfluoralkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 8 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykupinou s až 6 uhlíkovými atomy, nebo je substituován skupinou vzorce $-\text{CONR}^6\text{R}^7$,

příčemž

R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,

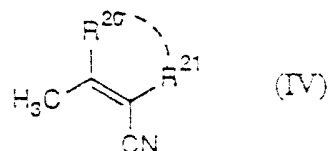
a jejich soli.

10. Způsob výroby pyridonů obecného vzorce II podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

(A) v případě, že

R^3 a R^4 vytvářejí fenylový kruh, se sloučenina obecného

vzorce IV



ve kterém substituenty R^{20} a R^{21} tvoří popřípadě substituovaný fenylový kruh,
nejprve převede reakcí se sloučeninou obecného vzorce V

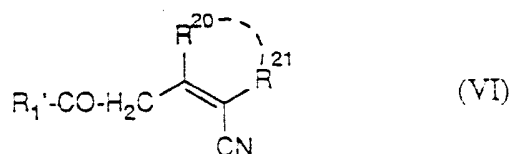


ve kterém

$R^{1'}$ značí alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu a

E značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, výhodně methylovou skupinu,

pod atmosférou ochranného plynu, v jednom z výše uvedených rozpouštědel a za přítomnosti tam rovněž uvedených basí a/nebo katalysátorů, výhodně v amoniaku s amidem draselným, na sloučeninu obecného vzorce VI



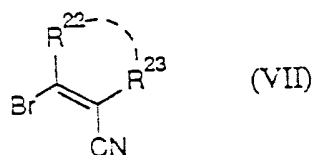
ve kterém mají $R^{1'}$, R^{20} a R^{21} výše uvedený význam,

a potom se tato cyklisuje pomocí kyselin v alkoholech, výhodně pomocí kyseliny sírové v ethylalkoholu.

a v případě, že R^1 neznačí alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, se substituent R^1 běžnými metodami derivatisuje,
nebo

(B) v případě, že

R^3 a R^4 společně tvoří pyridylový kruh, se například pyridin obecného vzorce VII



ve kterém substituenty R^{22} a R^{23} tvoří popřípadě substituovaný pyridylový kruh,

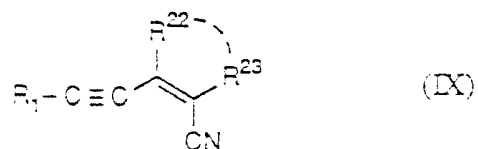
nejprve převede reakcí se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém má R^1 výše uvedený význam,

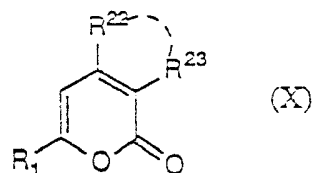
v autoklávu pod atmosférou ochranného plynu a za přítomnosti katalysátoru a/nebo pomocných látek, výhodně v systému chlorid bis-(trifenylfosfin)-palladnatý / jodid měďný,

na sloučeninu obecného vzorce IX



ve kterém mají R^1 , R^{22} a R^{23} výše uvedený význam,

a potom se buď přímo cyklisuje způsobem popsaným v odstavci (A), nebo se nejprve cyklisuje přes stupeň obecného vzorce X



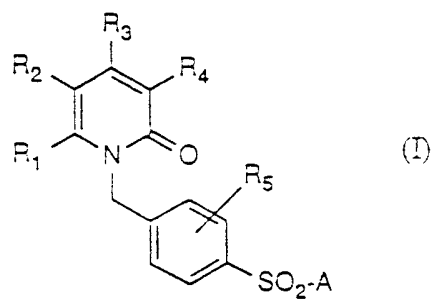
ve kterém mají R^1 , R^{22} a R^{23} výše uvedený význam,

a potom se tato sloučenina nechá reagovat s amoniakem,

a v případě, že substituent R^2 neznačí vodíkový atom, derivatisuje se pomocí běžných metod

a rovněž tak se jak fenylové, tak také pyridylové substituenty, uváděné pod R^3/R^4 popřípadě přeměňují.

Vzorec pro anotaci (I)



Plen L'