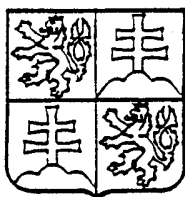


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03305-91.M

(13) A3

(22) 31.10.91

(32) 31.10.90

(31) 90/606631

(33) US

(40) 17.06.92

5(51) C 07 D 403/06.  
A 61 K 31/415.  
// (C 07 D 403/06.  
233:56.  
235:04.  
209:04')

(71) E. R. SQUIBB AND SONS, INC., Princeton, New Jersey, US

(72) Poss Michael A., Lawrenceville, New Jersey, US

(54) Imidazolové a benzimidazolové deriváty substituované indolem a benzimidazolem

(57) Imidazolové a benzimidazolové deriváty substituované indolem a benzimidazolem obecného vzorce I, ve kterém X je -N- nebo -CR<sub>4</sub>, přičemž v případě, že X = N potom je dvojná vazba vždy přítomna, R<sub>1</sub> je vodík, halogen, -NO<sub>2</sub>, halogenalkyl nebo -CN, R<sub>2</sub> a R<sub>4</sub> jsou nezávisle atom vodíku, halogenu, halogenalkylová skupina, alkylová skupina, aryllová skupina, cykloalkylová skupina, aralkylová skupina, nebo skupina -COR<sub>3</sub>, a R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> a R<sub>6</sub> mají charakteristické významy uvedené v popisné části. Tyto uvedené sloučeniny inhibují účinek angiotensinu II a jsou z tohoto důvodu vhodné jako antihypertenzivní činidla.

Imidazolové a benzimidazolové deriváty substituované indolem a benzimidazolem.

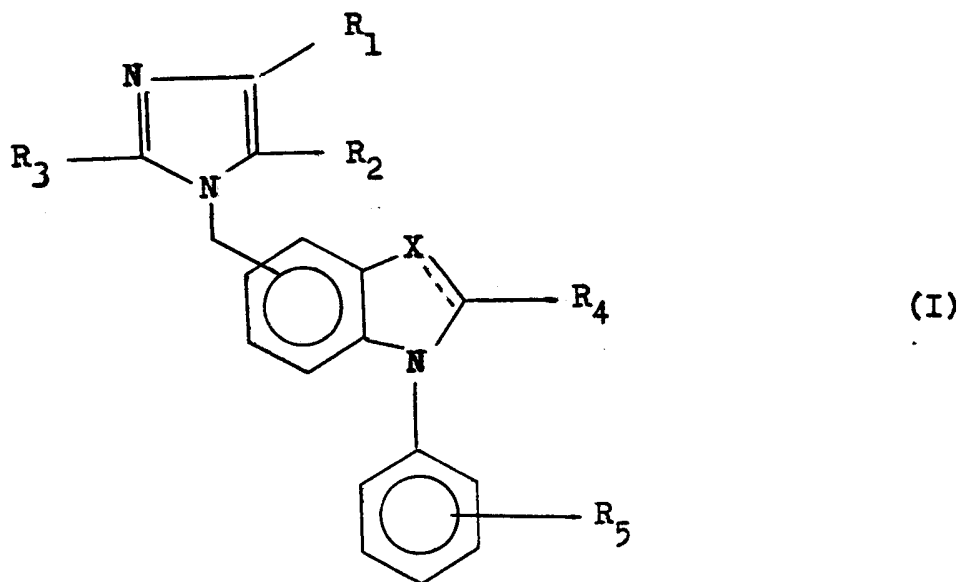
UŘAD PRO VYKONÁVÁNÍ PRAVNÍ OCHRANY V OBLASTI VYKONÁVÁNÍ PRAVNÍ OCHRANY	16 XII 91	058802
------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	--------

Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných imidazolových sloučenin, které jsou použitelné jako látky s antihypertenzním účinkem.

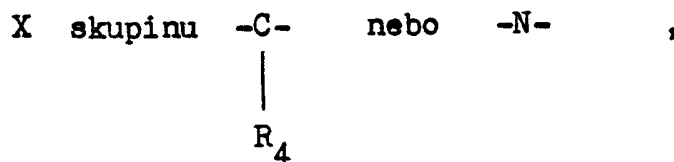
Podstata vynálezu

Do rozsahu ochrany podle uvedeného vynálezu náleží nové benzimidazolové deriváty, které inhibují účinek hormonu angiotensinu II. Tyto benzimidazolové deriváty podle uvedeného vynálezu mají následující obecný vzorec I



příčemž do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceuticky přijatelné soli a prekurzory léčiva odvozené od výše uvedených sloučenin;

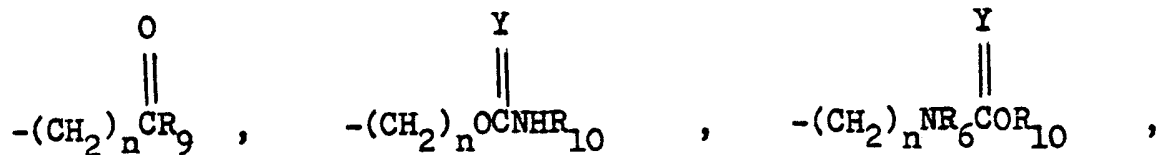
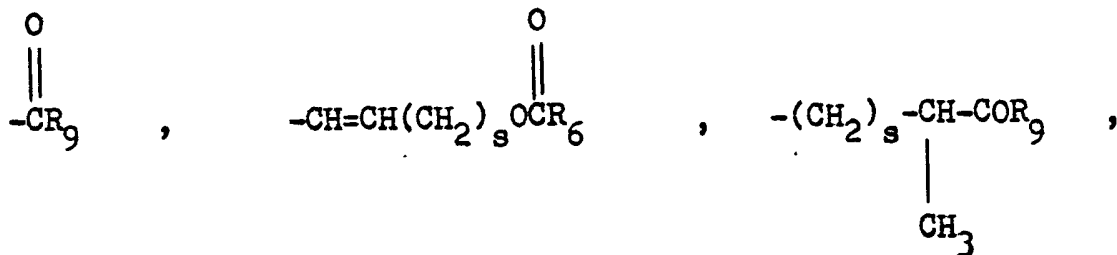
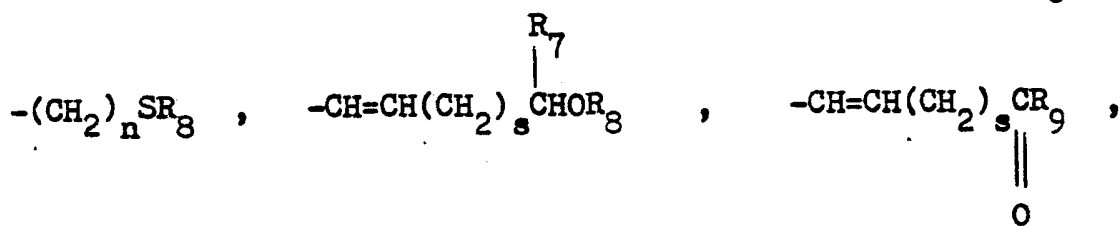
a v uvedeném obecném vzorci I znamená :

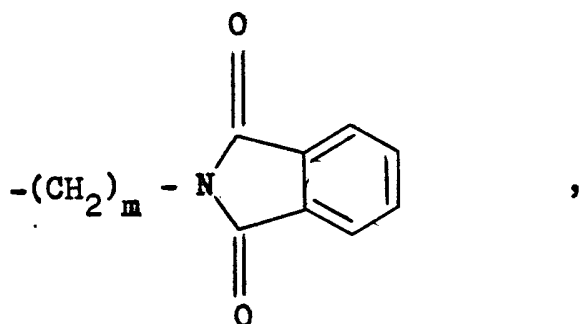
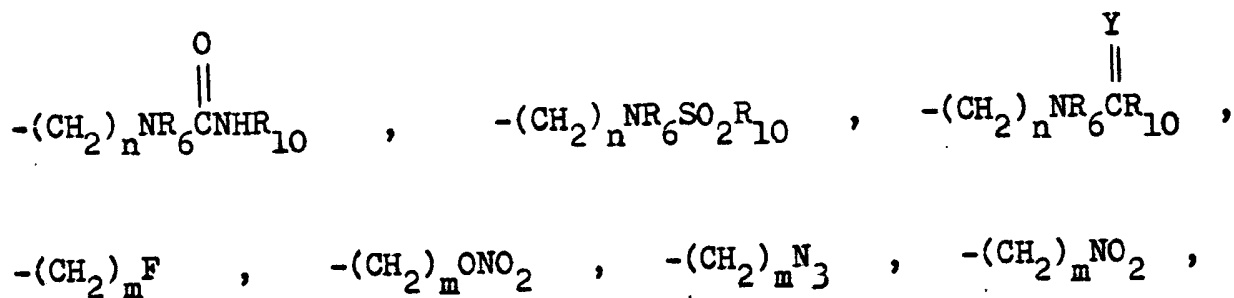


v případě, kdy  $X = N$  , potom je dvojná vazba vždy přítomna ,

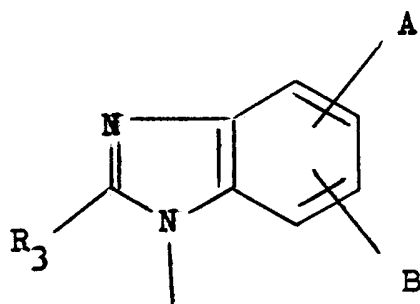
$R_1$  je atom vodíku, halogenu, skupina  $-\text{NO}_2$  , halogenalkylová skupina nebo skupina  $-\text{CN}$  ,

$R_2$  je atom vodíku, skupina  $\text{CN}$  , alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, nebo tyto stejné skupiny substituované fluorem , dále fenyalkylová skupina, kde alifatická část obsahuje 2 až 6 atomů uhlíku, dále  $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-yllová skupina ,  $-(\text{CH}_2)_m$ -1,2,3-triazolylová skupina případně substituovaná jednou nebo dvěma skupinami vybranými ze skupiny zahrnující skupiny  $\text{CO}_2\text{R}_7$  a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, dále  $-(\text{CH}_2)_m$ -tetrazolylová skupina ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$  ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OCR}_7$  ,





nebo substituenty  $R_1$  a  $R_2$  s-polečně s atomem uhlíku imidazolového jádra, ke kterému jsou připojeny, tvoří benzimidazolový zbytek obecného vzorce



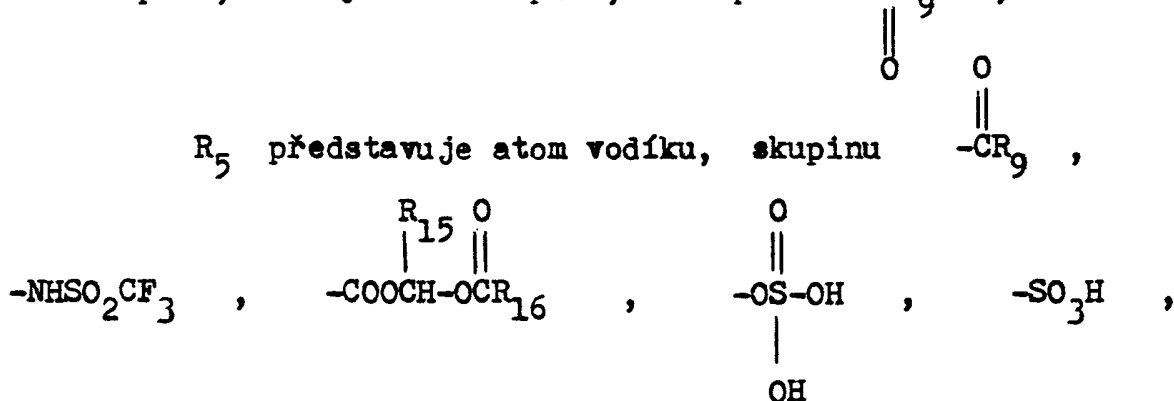
ve kterém znamená A atom vodíku, alkylovou skupinu,  $\text{C}_x\text{F}_{2x+1}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ , atom halogenu, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu  $-(\text{CH}_2)_x\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_x\text{-O-alkyl}$  obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, dále skupiny  $-(\text{CH}_2)_x\text{-OCH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_x\text{-O-C-alkyl}$ , kde v alkylové

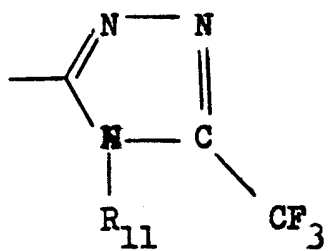
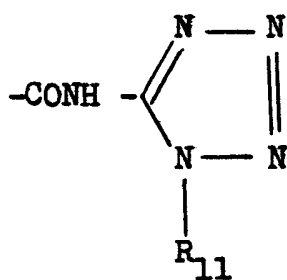
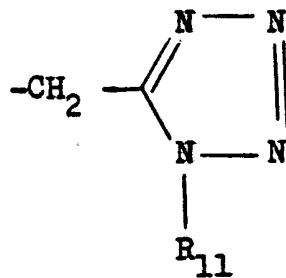
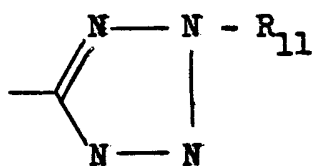
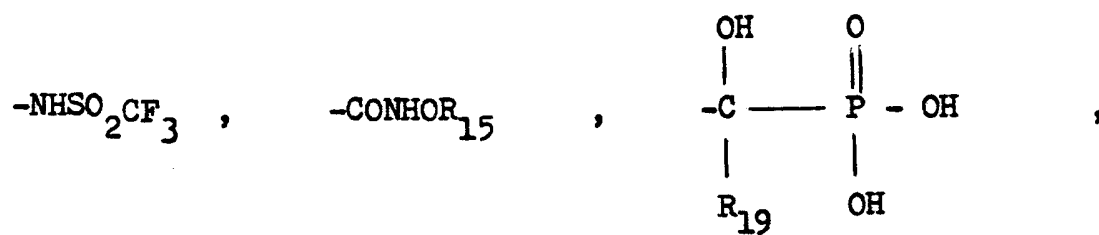
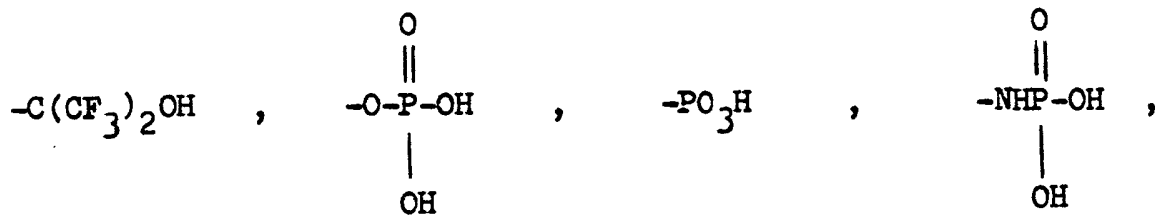
části jsou 1 až 4 uhlíky, nebo skupinu  $-\text{COR}_9$ , a

B představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, skupinu  $\text{C}_x\text{F}_{2x+1}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ , atom halogenu nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku ;

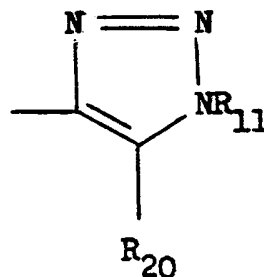
$\text{R}_3$  představuje alkylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku nebo tyto výše uvedené skupiny substituované fluorem nebo skupinou  $\text{CO}_2\text{R}_7$ , dále cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující 4 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylalkenylovou skupinu nebo cykloalkylalkinylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, dále skupinu  $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}'$ , ve které  $\text{R}'$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, přičemž tato výše uvedená skupinamůže být případně substituovaná fluorem nebo skupinou  $\text{CO}_2\text{R}_7$ ; dále představuje benzylovou skupinu nebo benzylovou skupinu substituovanou na fenylovém kruhu jedním nebo dvěma atomy halogenu, dále představuje alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinu ;

$\text{R}_4$  a  $\text{R}_4'$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, a skupinu  $-\text{CR}_9$  ;





nebo



$R_6$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina ;

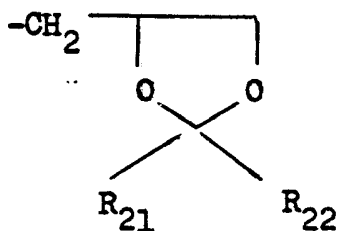
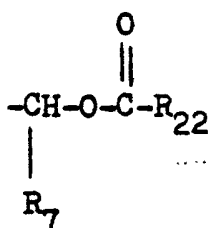
$R_7$  je atom vodíku, alkylová skupina nebo perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina ;

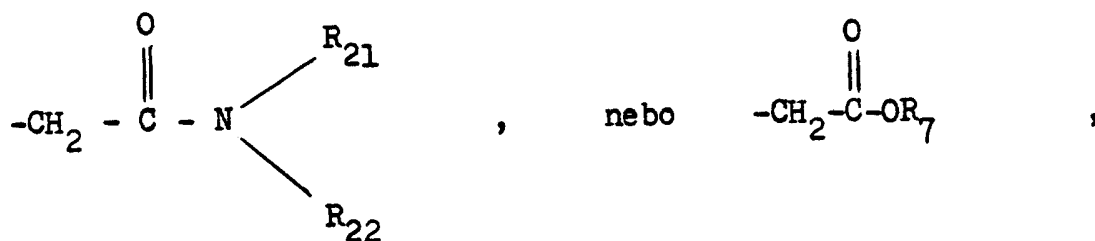
$R_8$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, acylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenacylovou skupinu ,

$R_9$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupinu  $(CH_2)_p C_6H_5$  , skupinu  $OR_{11}$  nebo skupinu  $NR_{12}R_{13}$  ,

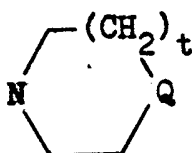
$R_{10}$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1-adamantylová skupina, 1-naftylová skupina, 1-(1-naftyl)ethylová skupina nebo skupina  $(CH_2)_p C_6H_5$  ,

$R_{11}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, 5-ti členný až 7-mi členný karbocyklický kruh, na které může být připojen další 5-ti členný až 7-mi členný karbocyklický kruh, dále skupiny





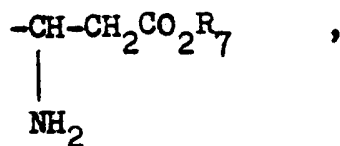
$R_{12}$  a  $R_{13}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu,  $\alpha$ -methylbenzylovou skupinu, nebo dohromady tyto substituenty tvoří kruh obecného vzorce



Q znamená skupinu  $\text{NR}_{14}$ , atom kyslíku nebo skupinu  $\text{CH}_2$ ,

$R_{14}$  a  $R_{15}$  nezávisle na sobě představují atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu,

$R_{16}$  představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  nebo skupinu



$R_{17}$  a  $R_{18}$  představují nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, benzylovou skupinu nebo společně tyto dva substituenty představují 3 až 6 atomů uhlíku, které vytváří 4-členný až 7-členný kruh s atomem dusíku, ke kterému jsou tyto substituenty připojeny,

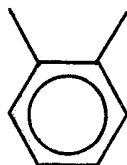
$R_{19}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

$R_{20}$  je skupina  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  nebo  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,

$R_{21}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu, a

$R_{22}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu, nebo

společně představují substituenty  $R_{21}$  a  $R_{22}$  skupinu  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  nebo



;

Y je kyslík nebo síra,

Z je kyslík, skupina  $\text{NR}_6$  nebo síra,

m je 1 až 5,

n je 1 až 10,

p je 0 až 3,

q je 2 až 3,

r je 0 až 2,

s je 0 až 5,

t je 0 nebo 1, a

x je 1 až 6.

Uvedený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I a farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a způsobů použití těchto sloučenin.

Termínem "aryl" , který je použit v popisu uvedeného vynálezu buďto jako samostatná skupina nebo jako část větší skupiny, se míní fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná halogenem, alkylovou skupinou, alkoxy-skupinou, alkylthioskupinou, hydroxyskupinou, alkanoylovou skupinou, nitroskupinou, aminovou skupinou, dialkylaminovou skupinou nebo trifluormethylovou skupinou. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tímto arylem míní fenylová skupina nebo monosubstituovaná fenylová skupina, přičemž nejvýhodnější je pro účely uvedeného vynálezu fenylová skupina.

Termínem "alkylová skupina" , který je použit v popisu uvedeného vynálezu buďto jako samostatná skupina nebo jako část větší skupiny, se míní skupiny, které obsahují 1 až 10 atomů uhlíku. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se těmito alkylovými skupinami míní skupiny, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku.

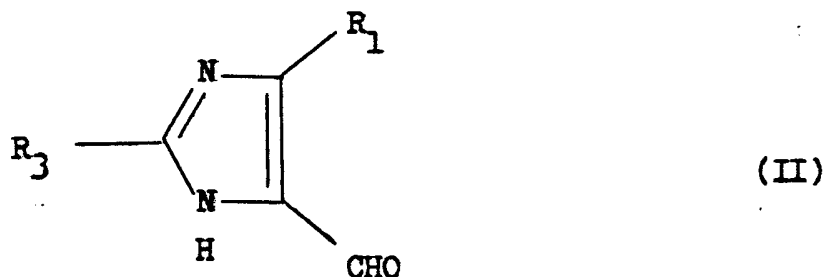
Termínem "cykloalkylová skupina", který byl použit v popisu tohoto vynálezu buďto jako samostatná skupina nebo jako část větší skupiny, se míní skupiny, které obsahují 3 až 7 atomů uhlíku.

Termínem "alkoxy skupina" , který je použit v popisu uvedeného vynálezu buďto jako samostatná skupina nebo jako část větší skupiny, se míní alkoxy skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se touto alkoxy skupinou míní skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku.

Termínem "halogen" , který je použit v popisu uvedeného vynálezu , a který je buďto samostatný nebo jako část větší skupiny, se míní fluor, chlor, brom nebo jod, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tímto halogenem míní fluor nebo chlor.

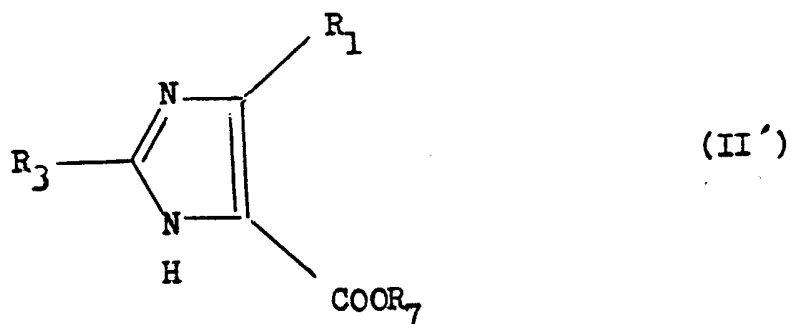
Pokud se týče rozsahu uvedeného vynálezu je třeba poznamenat, že do tohoto rozsahu náleží rovněž formy sloučenin podle vynálezu představující prekurzory léčiva, to znamená estery, acetaly a/nebo směsné acetalové deriváty odvozené od sloučenin obecného vzorce I. Například je možno v této souvislosti uvést, že tyto deriváty byly popsány a uvedeny v publikaci Design of Prodrugs, vydavatel H. Bundgard, Elsevier, 1985, a v publikaci Methods in Enzymology, Vol. 42, str. 309 až 396, vydavatel K. Wilder a kol., Academic Press, 1985. Vzhledem k tomu, že formy sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu představující prekurzory léčiva, jsou obecně reprezentovány sloučeninami podle uvedeného vynálezu, ve kterých jedna nebo více skupin  $R_{11}$  (příčemž  $R_{11}$  neznámá atom vodíku) jsou přítomny u substituentů  $R_2$ ,  $R_4$  a/nebo  $R_5$ , je zřejmé, že každá skupina u  $R_{11}$ , která se rozštěpí in vivo za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterých substituent  $R_{11}$  představuje atom vodíku, náleží do rozsahu uvedeného vynálezu.

Při přípravě sloučenin obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu, ve kterých substituentem  $R_4'$  je atom vodíku,  $R_4$  je atom vodíku a dvojná vazba je přítomna, příčemž substituentem X je  $-C-$  a  $R_1$  a  $R_2$  tvoří benzenový kruh, se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II

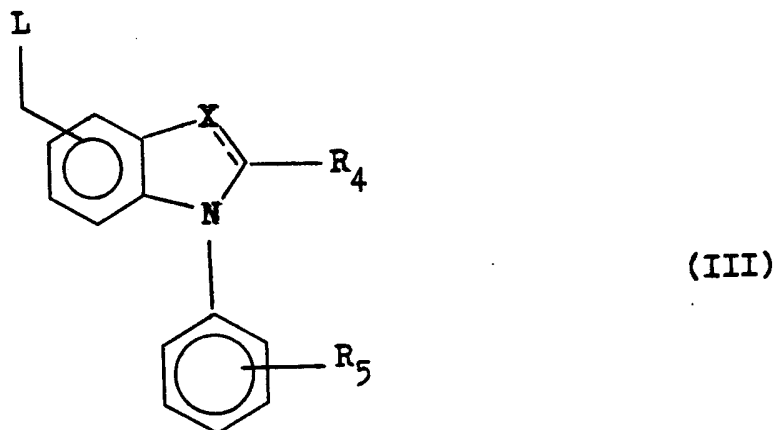


kde  $R_1$  neznámá halogenalkylovou skupinu,

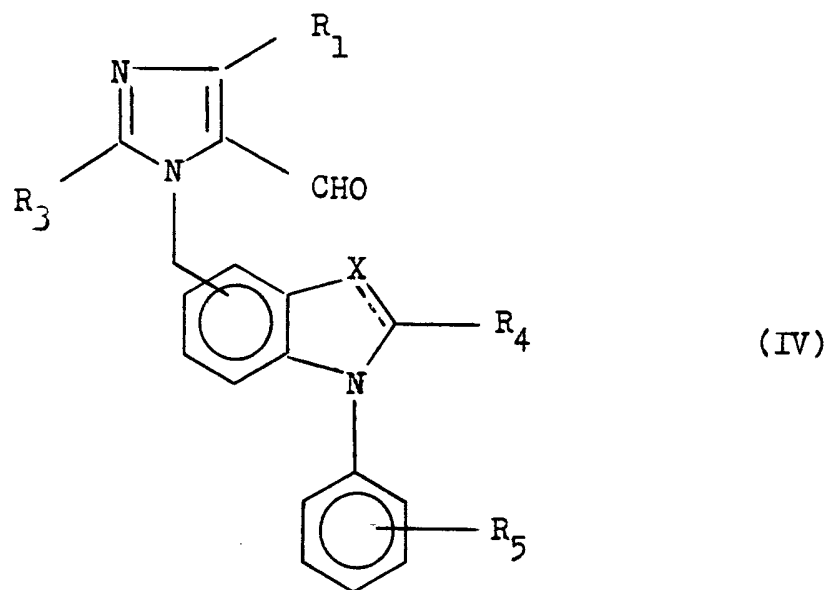
nebo sloučenina obecného vzorce II'



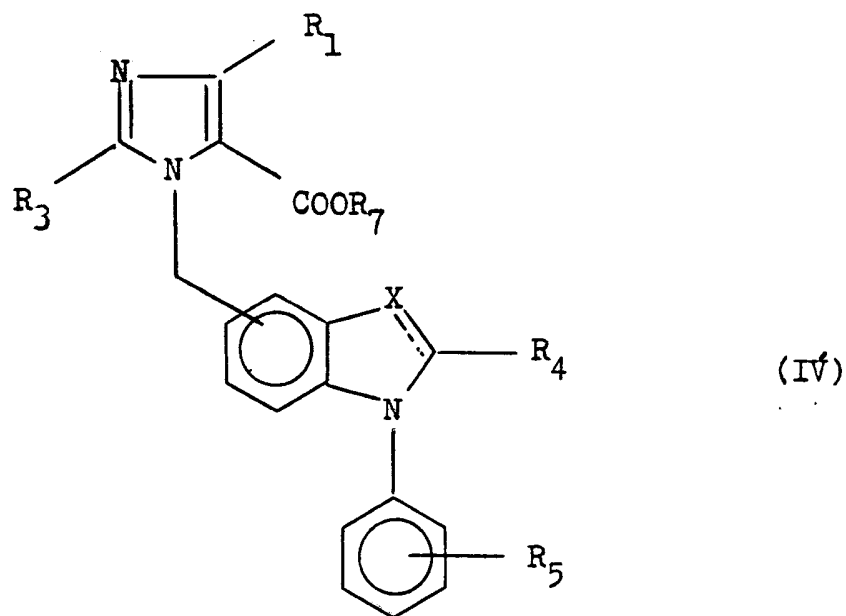
ve které  $R_1$  představuje halogenalkylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém znamená L odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen, přičemž nastane adiční reakce v přítomnosti adičního činidla, jako je například hexamethyldisilazan draselný, v takovém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo dimethylformamid, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce IV

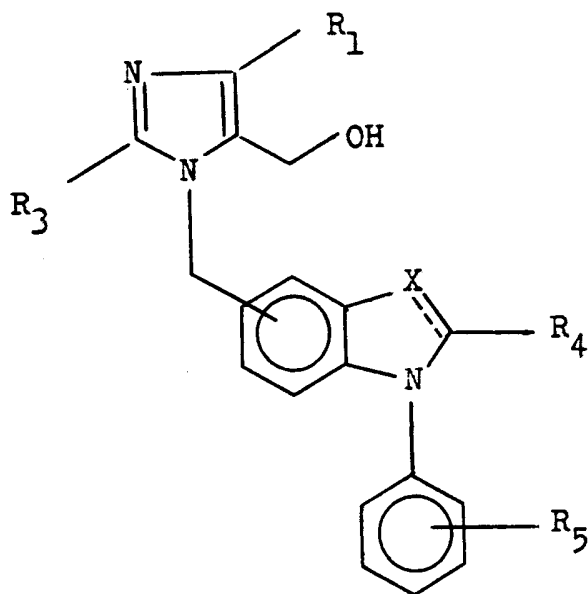


nebo sloučenina obecného vzorce IV'



přičemž tento produkt obecného vzorce IV' je možno převést na produkty, které mají u substituentu  $R_2$  jiné významy, běžně známými postupy podle dosavadního stavu techniky, jako je například acylace a alkylace.

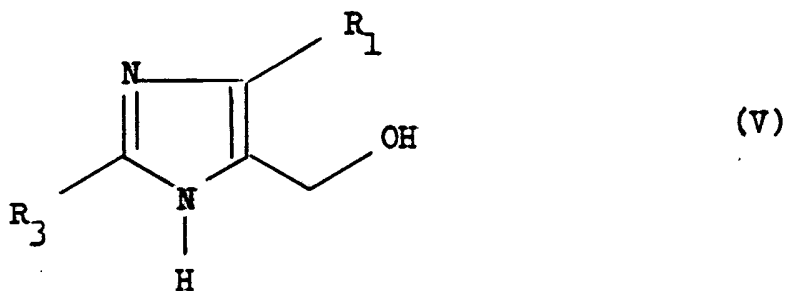
Výše uvedený aldehyd obecného vzorce IV je potom možno dále zpracovat redukčním činidlem, jako je například borohydrid sodný, v rozpouštědle, jako je například ethanol, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

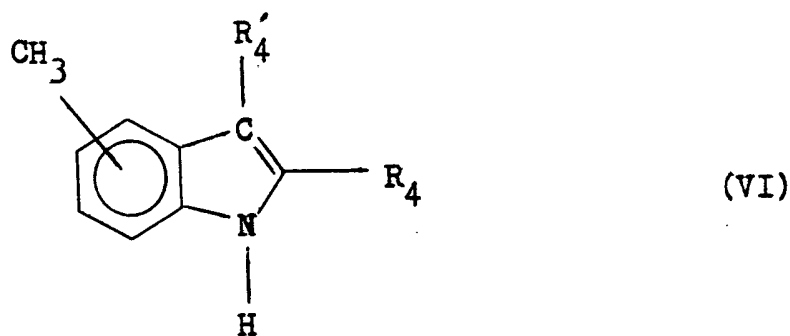
to znamená sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém substituent  $R_2$  představuje skupinu  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  . Z výše uvedené sloučeniny obecného vzorce Ia je možno za použití běžně známých metod a technických prostředků připravit sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých je substituentem  $R_2$  jiná skupina než  $-\text{CH}_2\text{OH}$  . Například je možno uvést, že alkoholy obecného vzorce Ia je možno alkylovat nebo acylovat tak, že se získají odpovídající produkty obecného vzorce I . Podle alternativního provedení postupu podle uvedeného vynálezu je možno sloučeniny obecného vzorce I připravit ze sloučenin obecného vzorce IV pomocí Wittigovy homologace aldehydu .

Výše uvedený imidazolaldehyd obecného vzorce II (to znamená sloučeniny, ve které je substituentem  $R_1$  jiný význam než halogenalkylová skupina) je možno připravit zpracováním sloučeniny obecného vzorce V

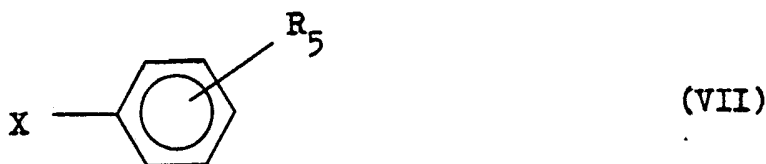


v pyridinu pomocí oxidačního činidla, kterým je například oxid mangančitý.

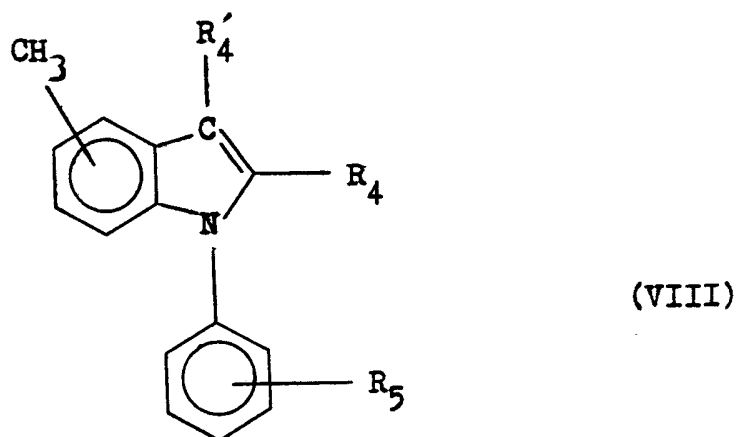
Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



se sloučeninou obecného vzorce VII

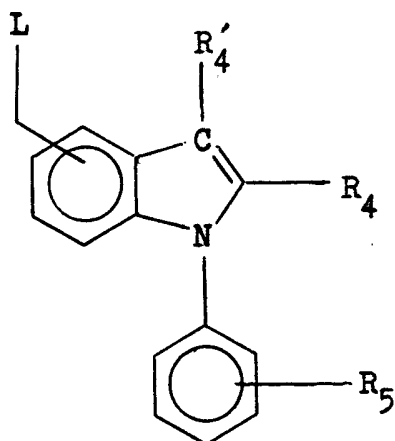


ve které X je halogen, jako například brom, přičemž proběhne adice, a tato adice proběhne například v pyridinu a v přítomnosti oxidu mědi, za vzniku sloučenin obecného vzorce VIII



Odštěpitelná skupina L, jako je například atom halogenu, například bromid, může být napojena pomocí známých metod a prostředků z dosavadního stavu techniky, přičemž

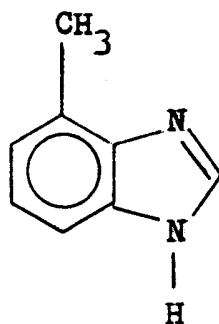
se získají sloučeniny obecného vzorce IIIa



(IIIa)

Sloučeniny obecného vzorce VI je možno připravit běžně známými způsoby a prostředky podle dosavadního stavu techniky, jako je to například uvedeno v publikaci J. Heterocyclic Chem., 25, 1 (1988) .

Sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých je substituentem X atom dusíku, je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX

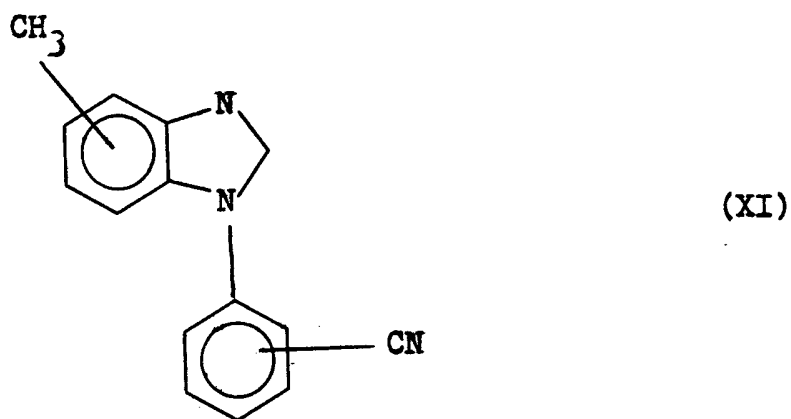


(IX)

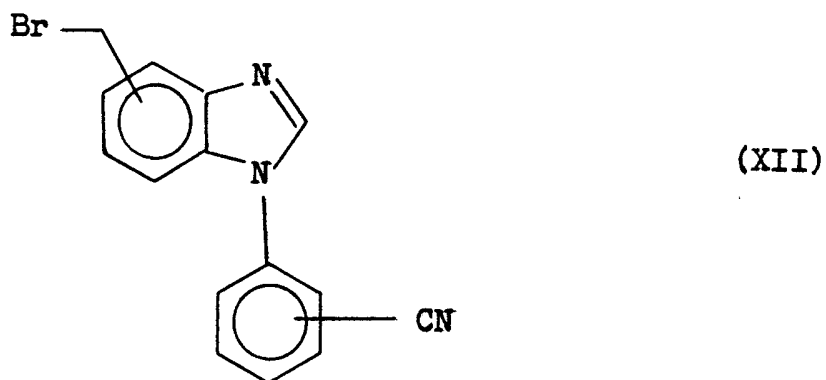
kterou je možno připravit postupem podle dosavadního stavu techniky, viz Mathias a kol., Synthetic Communications, 5 , 461 - 469 (1975) , se sloučeninou obecného vzorce X



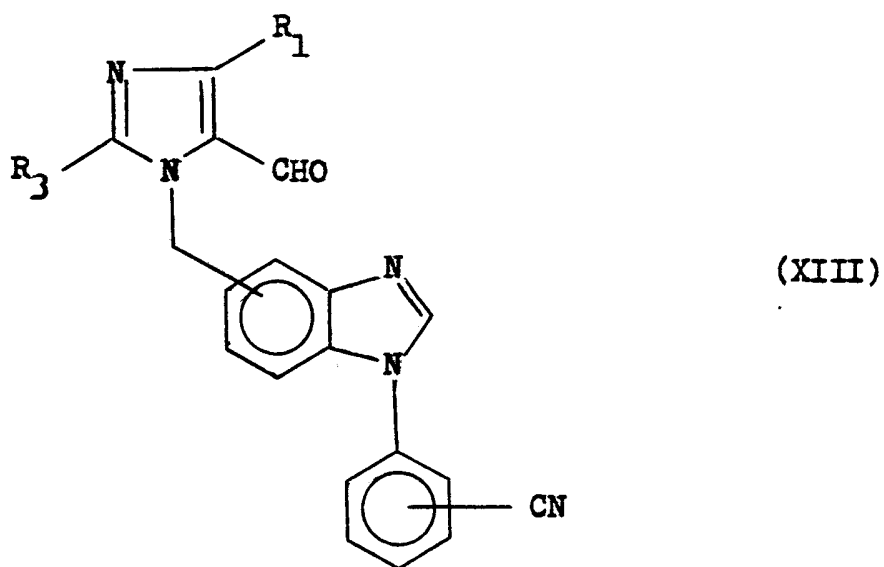
v přítomnosti bazické látky, jako je například uhličitan draselný, a v rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce XI



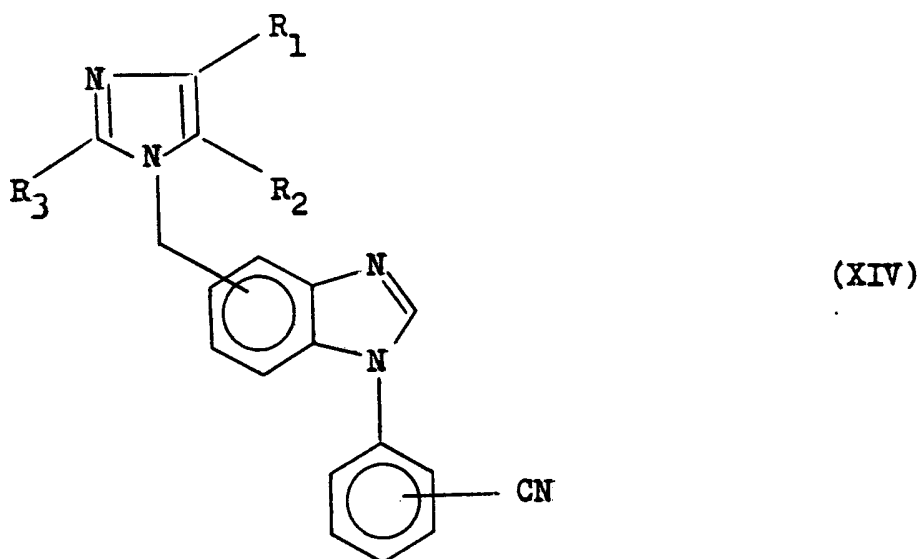
Tato sloučenina obecného vzorce XI může být dále zpracovávána N-bromsukcinimidem a radikálovým iniciátorem, jakým je například 2,2'-azobisisobutyronitril, v rozpouštědle, jakým je například chlorid uhličitý, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII



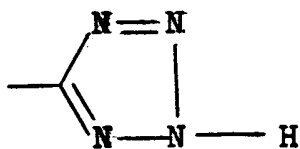
Tento meziprodukt obecného vzorce XII je možno adovat s aldehydem obecného vzorce II, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce XIII



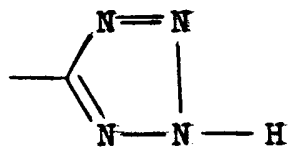
Tento aldehyd obecného vzorce XIII je možno potom zpracovat stejným způsobem jako aldehyd obecného vzorce IV, viz výše, přičemž se připraví sloučenina obecného vzorce XIV



Takto získanou sloučeninu obecného vzorce XIV je možno potom uvést do reakce se sloučeninou  $(n\text{-Bu})_3\text{SnN}_3$  za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve které substituentem X je dusík a substituentem  $R_5$  je skupina



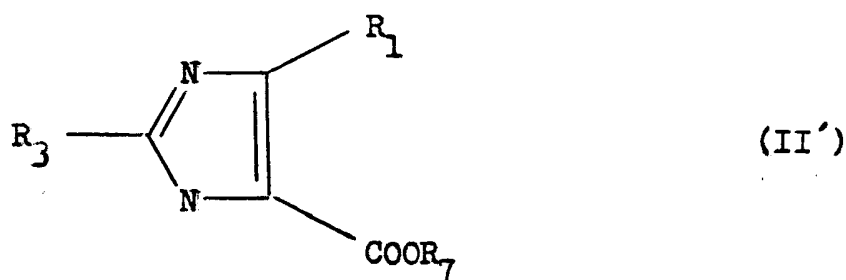
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých substituentem X je atom dusíku a substituent  $R_5$  je jiný než skupina



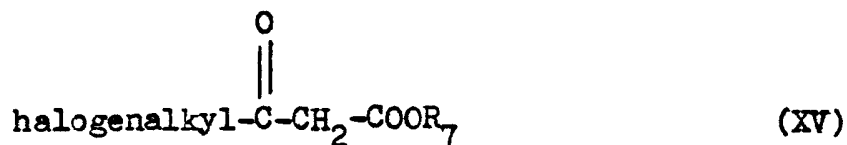
je možno připravit za použití meziprojektu obecného vzorce VII, který se použije místo sloučeniny obecného vzorce X uvedené výše.

Sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých substituenty  $R_1$  a  $R_2$  společně s imidazolovým jádrem, ke kterému jsou připojeny, tvoří benzimidazolové jádro, je možno připravit postupem podle patentu Spojených států amerických č. 4 880 804.

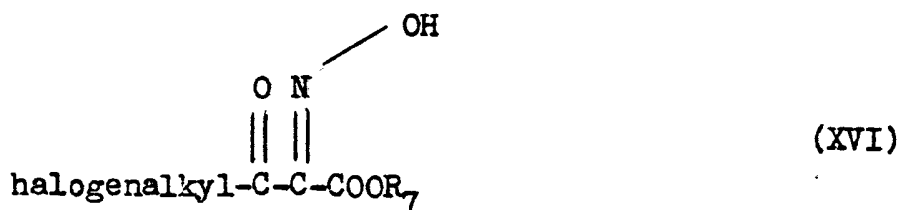
Sloučeniny obecného vzorce II'



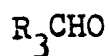
(to znamená, kde  $R_1$  je halogenalkylová skupina) , je možno připravit tak, že se nejdříve zpracovává sloučenina obecného vzorce XV



například dusitanem sodným, a potom kyselinou, jako je například kyselina octová, přičemž se získá meziproduct obecného vzorce XVI

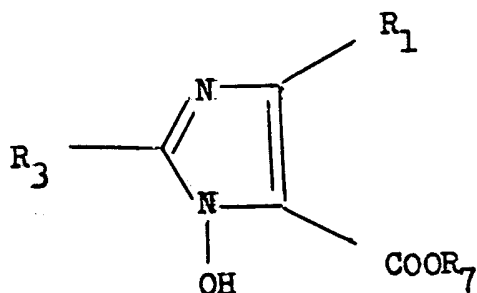


a takto získaná sloučenina se potom zpracovává aldehydem, jako je například aldehyd obecného vzorce XVII



(XVII)

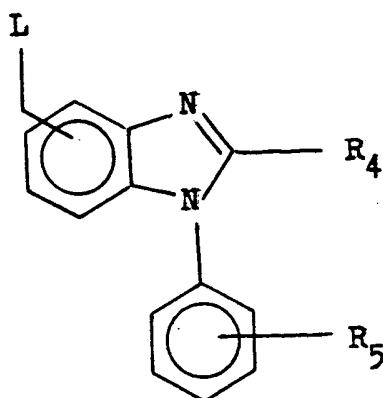
a v přítomnosti hydroxidu amonného se získá sloučenina obecného vzorce XVIII



(XVIII)

přičemž tato sloučenina se potom v další fázi redukuje, například za použití chloridu titanitého TiCl<sub>3</sub>, v přítomnosti tlumiče, jako je například acetát sodný, na sloučeninu obecného vzorce II'.

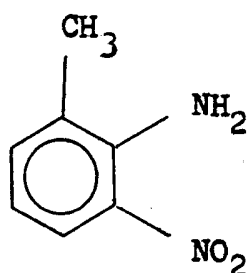
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituentem X je atom dusíku, jemožno připravit adiční reakcí sloučeniny obecného vzorce IIIb



(IIIb)

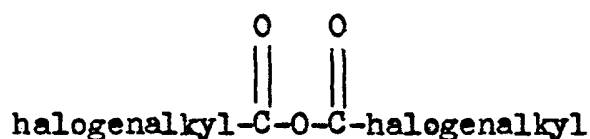
se sloučeninou obecného vzorce II nebo II', jak již bylo uvedeno výše proadiční reakci sloučenin obecného vzorce II a III.

Sloučeniny obecného vzorce IIIb je možno připravit pomocí běžně známých postupů. Například je možno uvést, že sloučeninu obecného vzorce IIIb, ve kterém substituent  $R_4$  představuje halogenalkylovou skupinu, je možno připravit postupem, při kterém nejdříve reaguje sloučenina obecného vzorce XIX



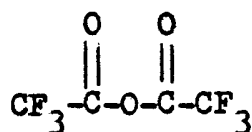
(XIX)

se sloučeninou obecného vzorce XX

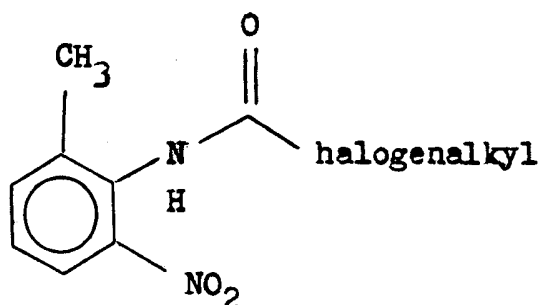


(XX)

jako je například sloučenina

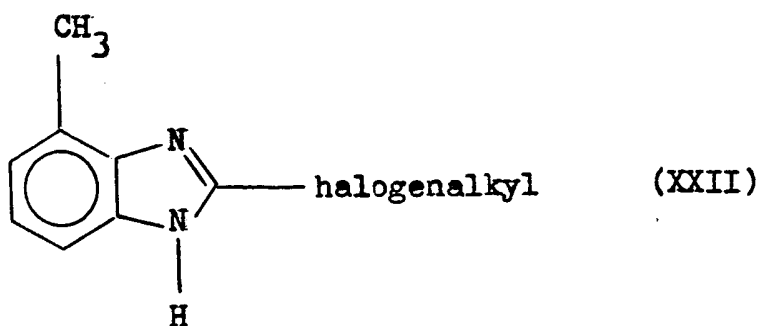


v rozpouštědle, jako je například dioxan a pyridin, přičemž se získá meziproduct obecného vzorce XXI



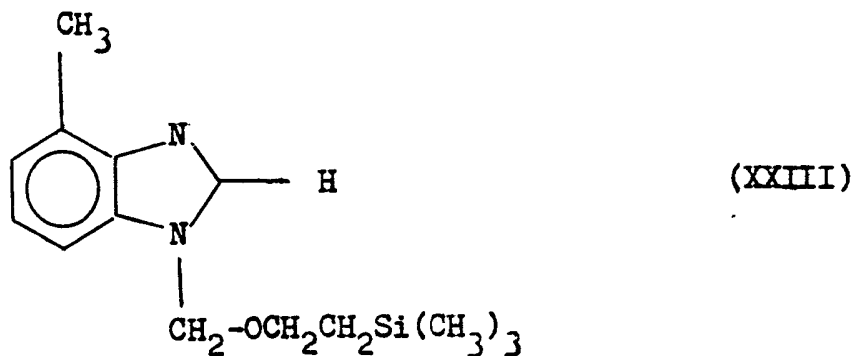
(XXI)

Tuto sloučeninu obecného vzorce XXI je možno potom zpracovat redukčním činidlem, jako je například zinek, v přítomnosti kyseliny, jako je například kyselina sírová, v rozpouštědlech, jako je například voda a methanol, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce XXII

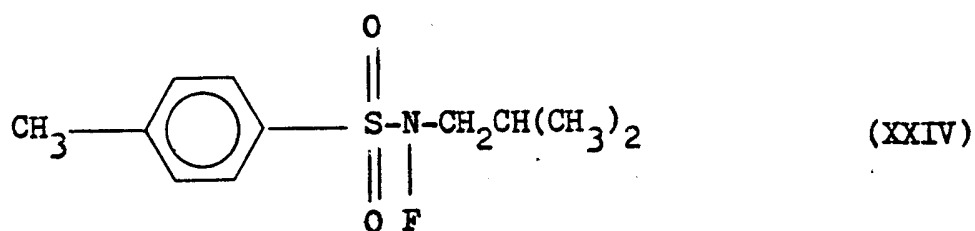


Tuto sloučeninu obecného vzorce XXII je potom možno zpracovat stejným způsobem jako tomu bylo u sloučenin obecného vzorce IX, XI, XII, XIII a XIV viz výše, za vzniku odpovídajících produktů obecného vzorce I.

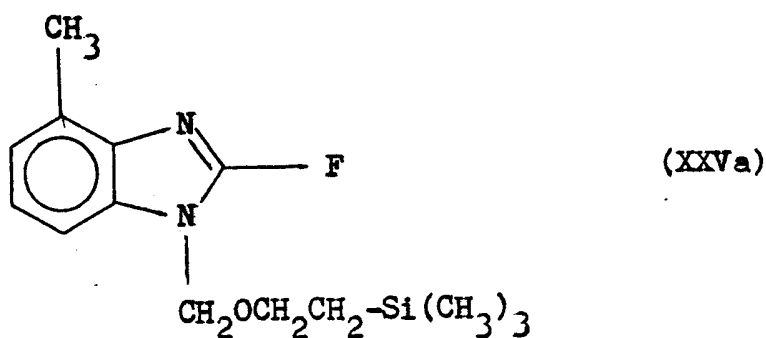
Sloučeniny obecného vzorce IIb, ve kterých substituentem  $R_4$  je atom halogenu, jako například fluor nebo brom, je možno připravit tak, že se zpracovává sloučenina obecného vzorce IX, viz výše, s dusíkovou chránicí skupinou, jako je například  $(CH_3)_3SiCH_2CH_2-OCH_2Cl$ , v přítomnosti bazické látky, jako je například hydrid sodný, a v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, přičemž se připraví například sloučenina obecného vzorce XXIII



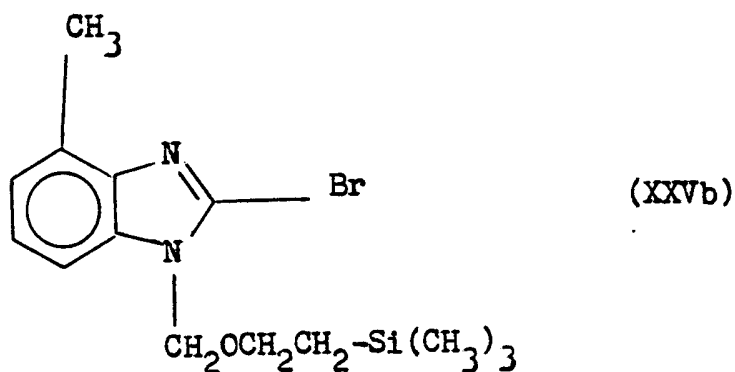
Sloučenina obecného vzorce XXIII se potom zpracuje s bazickou látkou, jako je například n-butyllithium, přičemž potom následuje zpracování buďto se sloučeninou obecného vzorce XXIV



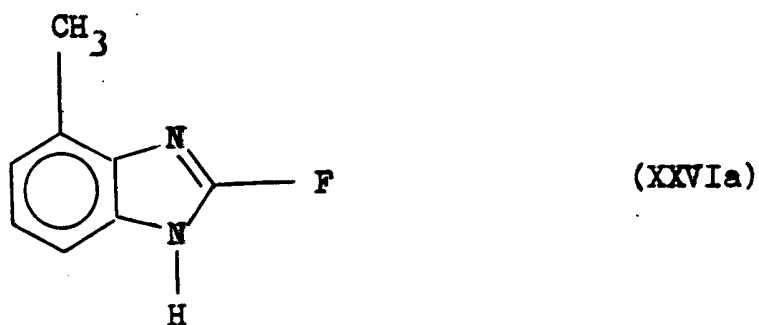
která se připraví postupem podle W.E. Barnetteho, viz. J. Amer. Chem. Soc., Vol. 106, str. 452-454 (1984), přičemž se získá meziprodukt, ve kterém substituentem  $R_4$  je fluor, nebo s N-bromsukcinimidem, přičemž se získá meziprodukt ve kterém substituentem  $R_4$  je brom, a uvedené meziprodukty mají obecný vzorec XXVa



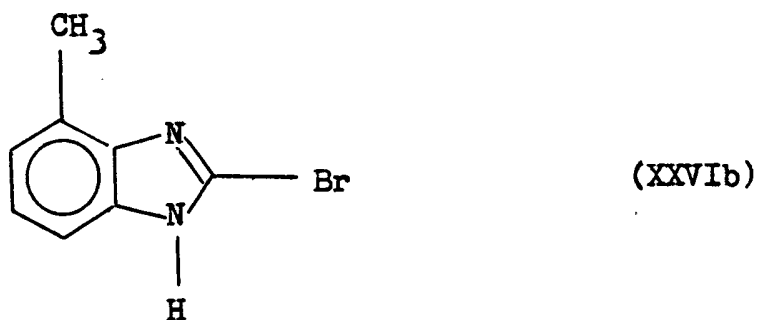
a obecný vzorec XXVb



Při použití známé metody a známých prostředků podle dosavadního stavu techniky, například zpracování s *n*-tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu, se výše uvedené sloučeniny obecného vzorce XXVa a XXVb převedou na sloučeniny obecného vzorce XXVIa

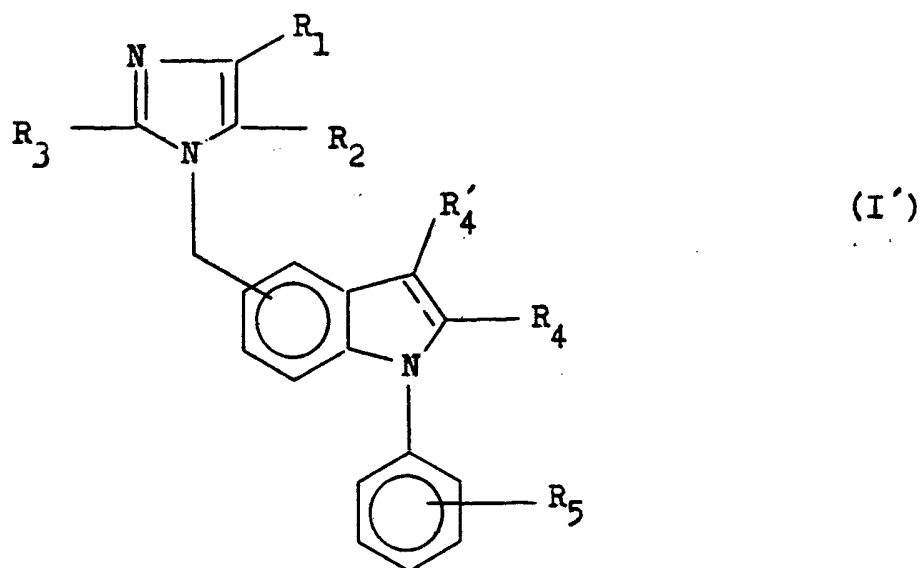


a obecného vzorce XXVIb

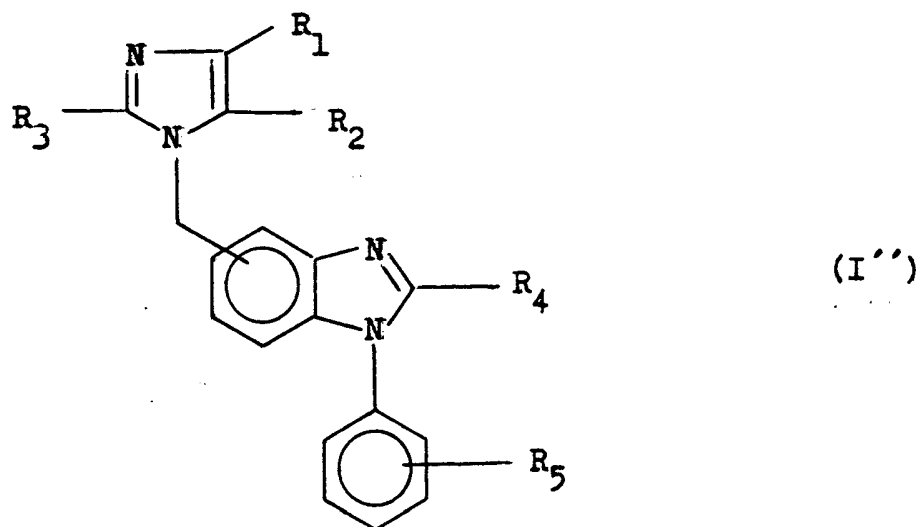


Takto připravené meziprodukty je možno potom podrobit zpracování metodou, která je uvedena výše, přičemž se připraví odpovídající produkty obecného vzorce I .

Takto připravené sloučeniny obecného vzorce I je možno znázornit obecným vzorcem I'



nebo obecným vzorcem I''



ve kterých mají substituenty  $R_1$  až  $R_5$  stejný význam jako je uvedeno u sloučeniny obecného vzorce I .

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle uvedeného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém znamená

$R_1$  atom vodíku, halogenu nebo halogenalkylovou skupinu,

$R_2$  je skupina  $-CH_2OH$  ,  $-CHO$  nebo skupina  $-COOR_{11}$  ,

$R_3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

$R_4$  a  $R_4'$  představují atom vodíku nebo skupinu  $-COOH$  , a

$R_5$  je ortho-tetrazolový zbytek, který může být substituován skupinou  $R_{11}$  nebo skupinou  $-COOR_{11}$  ;

nebo sloučeniny obecného vzorce I'', ve kterém znamená

$R_1$  atom vodíku, halogenu nebo halogenalkylová skupina,

$R_2$  je skupina  $-CH_2OH$  ,  $-CHO$  nebo skupina  $-COOR_{11}$  ,

$R_3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

$R_4$  je atom vodíku, halogenu , ve výhodném provedení to jsou atomy bromu nebo fluoru, nebo halogenalkylová skupina, výhodně skupina  $CF_3$  , a

$R_5$  představuje ortho-tetrazolový zbytek, který může být případně substituován substituentem  $R_{11}$  nebo skupinou  $-COOR_{11}$  .

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I inhibují účinek hormonu angiotensinu II (A-II), a z tohoto důvodu je možno těchto látek použít napří-

klad jako antihypertenzních činidel.

Účinkem enzymu reninu na angiotensinogen, což je pseudoglobulin v krevním plasmatu, vzniká angiotensin I. Tento angiotensin I se převede účinkem angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) na angiotensin II. Tato posleďně uvedená látka působí jako aktivní činidlo při úpravě tlaku, přičemž bylo prokázáno, že je tato látka podílí jako aktivní látka v některých formách hypertenze u různých druhů savců, jako například u lidí. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu inhibují účinek angiotensinu II (A-II) na jeho receptorových místech na určených buňkách a tímto způsobem zabraňují zvýšení tlaku krve, které je vyvoláno vzájemným působením hormonu a receptoru. Tímto způsobem je možno podáváním farmaceutického prostředku, který obsahuje jednu sloučeninu (nebo kombinaci těchto sloučenin) podle uvedeného vynálezu, dosáhnout zmírnění hypertenze, která je odvozená od angiotenzinu u druhů savců (jako například u lidí), kteří jsou tímto způsobem postiženi. Ke snížení tlaku krve je vhodné podávat jednotlivé dávky, nebo ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu dvě až čtyři dělené denní dávky, které odpovídají množství asi 0,1 až 100 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti za den, přičemž ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se volí dávka pohybující se v rozmezí od asi 1 do 15 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti za den. Tato látka podle uvedeného vynálezu se ve výhodném provedení podává orálním způsobem, přičemž je možno rovněž použít dávkování intranasálním způsobem, transdermálním způsobem, intramuskulárním způsobem, intravenozním způsobem nebo intraperitoneálním způsobem. Sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno rovněž použít při léčení selhání srdeční činnosti v důsledku překrvení a při léčení srdeční hypertrofie.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu je možno rovněž kombinovat s diuretiky určenými pro léčení hypertenze.

Tento kombinovaný prostředek obsahuje sloučeninu podle uvedeného vynálezu a diuretikum, přičemž tento prostředek je možno podávat účinným způsobem, což znamená podávání celkové denní dávky v rozmezí od asi 30 miligramů do 600 miligramů, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu v rozmezí od asi 30 miligramů do asi 330 miligramů sloučeniny podle uvedeného vynálezu a asi 15 miligramů až asi 330 miligramů, ve výhodném provedení asi 15 miligramů až asi 200 miligramů diuretika, a tuto dávku je možno podávat druhům savců, kteří potřebují toto léčení. Jako příklad diuretik, které jsou uvažovány pro tyto účely, to znamená pro kombinování s peptidem podle uvedeného vynálezu, je možno uvést thiazidová diuretika, jako je například chlorthiazid, hydrochlorthiazid, flumethiazid, hydroflumethiazid, bendroflumethiazid, methylchlorthiazid, trichlormethiazid, polythiazid nebo benzthiazid, a rovněž tak je možno použít pro tyto účely ethakrynovou kyselinu, ticrynafen, chlorthalidon, furosemid, musolimin, bumetanid, triamteren, amilorid a spirolakton a rovněž tak i soli těchto uvedených sloučenin.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu je možno formulovat pro účely přípravy prostředků pro snižování tlaku krve na formu tablet, kapslí, nebo elixírů pro orální podávání, na formu sterilních roztoků nebo suspenzí pro parenterální podávání nebo na formu intranasálních prostředků, nebo je možno připravit prostředky pro transdermální podávání. Při přípravě těchto prostředků se asi 10 miligramů až asi 500 miligramů sloučeniny obecného vzorce I spojí s fyziologicky přijatelným vehikulem, nosičovou látkou, excipientem, pojivem, konzervační látkou, stabilizátorem, aromatizační látkou, atd., přičemž se získá jednotková dávková forma, jak je tato forma běžně nazývána ve farmacii. Množství aktivní látky v těchto prostředcích nebo přípravcích je takové, aby byla získána vhodná dávka těchto sloučenin pohybující se ve výše uvede-

ném rozmezí.

### Příklady provedení

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu a postup jejich přípravy budou v dalším ilustrovány pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou uvedeny pouze z ilustrativních důvodů a nijak neomezují rozsah uvedeného vynálezu.

#### P ř í k l a d 1

Postup přípravy dvojlitné soli kyseliny 5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl-1-(2-karboxyfenyl)-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

#### A. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(4-methylfenyl)hydrazonopropanové .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo tak, že byl nejdříve para-tolylhydrazin (v množství 1,2024 gramu, což odpovídá 9,84 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojen s ethylesterem kyseliny pyrohroznové (v množství 1,08 mililitru, což odpovídá 9,84 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) a dále s molekulovým sítem 3A (v množství 3,6 gramu, což je 300 % hmotnostních) v methylenchloridu (v množství 9,8 mililitru, 1M) při teplotě místnosti. Reakce probíhala po dobu asi 30 minut, přičemž potom byla reakční směs zfiltrována za pomoci bezvodého síranu hořečnatého, čímž byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 2,095 gramu), přičemž tato sloučenina byla potom použita k provedení dalšího stupně bez čištění a bez analyzování.

B. Postup přípravy ethylesteru 5-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Sloučenina A získaná podle shora uvedeného provedení A (v množství 2,095 gramu, což odpovídá 9,51 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) byla podle tohoto provedení rozpuštěna v absolutním ethanolu (v množství 9,8 mililitru, 1M) a v kyselině chlorovodíkové, přičemž touto reakční směsí byl probubláván plynný chlorovodík tak dlouhou dobu, dokud byl přítomen výchozí materiál (což trvalo asi 45 minut). Takto získaný reakční roztok byl potom zkoncentrován, získaný zbytek byl rozpuštěn v ethylesteru kyseliny octové a tento roztok byl potom jednou promyt vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se oddělila organická fáze, která byla potom sušena za pomoci síranu sodného, potom byl tento podíl zfiltrován přes síran hořečnatý a potom byl zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom chromatograficky zpracováván na silikagelu (v množství 60 gramů), potom byla prováděna eluce toluenem, potom následovalo eluování směsí chloroformu a hexanu v poměru 1 : 4, přičemž potom následovalo eluování směsí etheru a hexanu v poměru 2 : 3, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,5187 gramu).

C. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-brombenzoové.

Podle tohoto provedení se postupovalo tak, že 2-brombenzoová kyselina (v množství 2,005 gramu, což odpovídá 9,47 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) byla spojena s jodethanem (v množství 1,60 mililitru, což odpovídá 19,9 mmolu, což jsou 2,0 ekvivalenty) a s hydrogenuhličitanem sodným (v množství 1,68 gramu, což odpovídá 19,9 mmolu, což jsou 2,0 ekvivalenty) v dimethylformamidu

(v množství 10 mililitrů, 1M) a potom byla takto připravená reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu celkově 4 dny. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna vodou (v množství 20 mililitrů) a potom byla extrahována směsí eteru a hexanu v poměru 1 : 1 (v množství 3 x 20 mililitrů). Tímto způsobem byla získány jednotlivé podíly organických extraktů, které byly potom spojeny, přičemž tento spojený podíl byl potom promyt vodným roztokem 10 %-ního hydrogensířičitanu sodného (v množství 20 mililitrů), potom vodou (v množství 20 mililitrů) a nakonec vodným nasyceným roztokem chloridu sodného (v množství 20 mililitrů). V následující fázi byly takto získané organické extrakty sušena za pomoci síranu sodného a potom byl tento podíl zfiltrován za pomoci síranu hořečnatého a potom byl získaný zbytek zkoncentrován. Zbytek získaný po tomto zkoncentrování byl potom zpracován chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem (v množství 50 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi eteru a hexanu v poměru 1 : 6, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 2,17 gramu).

- D. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 1-~~2~~-2-(ethoxykarbonyl)fenyl-7-5-methyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B, která byla získána podle shora uvedeného provedení B (v množství 603 miligramů, což odpovídá 2,97 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), spojena se sloučeninou C, která byla získána podle shora uvedeného provedení C, (v množství 1,699 gramu, což odpovídá 7,42 mmolu, což je 2,5 ekvivaentu) a s oxidem měďným (v množství 424 miligramu, což odpovídá 2,97 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) v pyridinu (v množství 3,0 mililitry, 1M) a takto připravená reakční

směs byla potom zahřívána při teplotě 130 °C po dobu 3 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena, potom byla zředěna ethylesterem kyseliny octové, přičemž potom byl tento podíl spojen s podílem sloučeniny D, která byla získána při předchozím provedení D, a potom byla tato reakční směs zfiltrována za pomoci celitu. Tímto způsobem byl získán filtrát, který byl promyt vodou (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech), potom byl tento podíl promyt 0,5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (v množství 30 mililitrů, celkem dva podíly) a nakonec byl tento podíl promyt vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (ve formě jednoho podílu po 30 mililitrech). Takto získaný organický roztok byl potom sušen za pomoci síranu sodného, potom byl tento podíl zfiltrován síranem hořečnatým a potom byl zkoncentrován. Takto získaný zbytek byl potom podroben chromatografickému zpracování na silikagelu (v množství 45 gramů), přičemž potom bylo prováděno eluování směsí eteru a hexanu (v poměru 1 : 8), přičemž byla získána požadovaná sloučenina D uvedená v záhlaví tohoto provedení D (v množství 1,0246 gramu).

E. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-(brommethyl)-1- $\sqrt$ 2-(ethoxykarbonyl)-fenyl]-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina D připravená podle shora uvedeného provedení D (v množství 1,0084 gramu, což odpovídá 2,87 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s N-bromsukcinimidem (v množství 531,4 miligramu, což odpovídá 2,96 mmolu, což je 1,03 ekvivalentu) a s azobisisobutyronitrilem (v množství 20,2 miligramů, což jsou 2 % hmotnostní) v chloridu uhličitém (v množství 47,8 mililitru, což odpovídá 0,06 M) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Takto vzniklá reakční směs byla potom ochlazena

na teplotu  $0^{\circ}\text{C}$  , potom byla tato směs zfiltrována a zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracováván chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem (v množství 45 gramů) , přičemž eluování bylo prováděno pomocí směsi eteru a hexanu v poměru 1 : 8, a potom následně touto směsí v poměru 1:5 , přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána sloučenina E uvedená v záhlaví tohoto provedení E (v množství 1,0524 gramu).

F. Postup přípravy hydrochloridu ethylesteru pentanimidové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl plynný chlorovodík probubláván odměřeným roztokem valeronitrilu (v množství 92,0 gramů, což odpovídá 1,08 molu) v absolutním ethanolu (v množství 64 mililitry, což odpovídá 1,08 molu) v 1-litrové nádobě s kulatým dnem, přičemž reakční směs byla chlazená na teplotu  $0^{\circ}\text{C}$  . Tato nádoba byla potom periodicky vážena, přičemž probublávání plynným chlorovodíkem bylo prováděno kontinuálním způsobem dále dokud hmotnostní přírůstek ~~nebyl~~ byl větší než 39 gramů (což odpovídá 1,08 molu) . Takto získaná reakční směs byla potom uzavřena do nádoby a potom byla skladována při teplotě  $0^{\circ}\text{C}$  po dobu 6 dní. K této směsi byl potom přidán eter (v množství 650 mililitrů) , přičemž tento eter byl ochlazen, a takto vzniklá směs byla potom skladována při teplotě  $-30^{\circ}\text{C}$  po dobu 24 hodin. Tímto způsobem vznikla pevná látka, která byla oddělena na buchnerově nálevce a tato pevná látka byla potom rychle přemístěna do velké kádinky, potom byla tato látka rychle triturována chladným eterem a potom byla tato pevná látka opět oddělena na buchnerově nálevce. Takto získaná pevná látka byla potom sušena za použití vakua, přičemž byla získána sloučenina F uvedená v záhlaví tohoto provedení F , ve formě volně tekoucí pevné látky (v množství 95 gramů) .

G. Postup přípravy 2-butyl-4-(hydroxymethyl)imidazolu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla nejdříve ocelová korozivzdorná Parrova nádoba (tlaková nádoba) o objemu 300 mililitrů, ve které byl obsažen dihydroxyacetonový dimer (v množství 5,0 gramů, což odpovídá 55 mmolům) ochlazována na ledové lázni po dobu jedné hodiny. Během této ochlazovací periody bylo víko nádoby usazeno na horní konec této tlakové nádoby a na tomto místě bylo toto víko udržováno aplikací měrného vakua, přičemž prostředky souvisící s udržováním tohoto víka na uvedeném místě a za uvedených podmínek pod tlakem nebyly ochlazovány (za účelem usnadnění manipulace v další fázi tohoto postupu). Poté, co byla tato tlaková nádoba dostatečně ochlazená, byl do tříhrdlové nádoby o objemu 250 mililitrů, která byla opatřena kondenzátorem se suchým ledem pracujícím s teplotou  $-78^{\circ}\text{C}$ , nakondenzován kapalným amoniak. Výše uvedená ochlazená tlaková nádoba byla potom otevřena, přičemž bylo uvolněno vakuum, dále byla do této tlakové nádoby přidána sloučenina F připravená podle shora uvedeného provedení F (v množství 9,1 gramu, což odpovídá 55 mmolům), přičemž potom okamžitě následoval přidávek kapalného amoniaku z výše uvedené tříhrdlové nádoby o objemu 250 mililitrů (přidávané množství odpovídalo přibližně 55 mililitrům amoniaku). Potom byla uvedená tlaková nádoba opět utěsněna za pomoci vhodných odpovídajících prostředků vytvořených zde k tomuto účelu, potom byla tato nádoba vyjmuta z lázně se suchým ledem a potom byla ponechána ohřát na teplotu místnosti. Potom byla tato nádoba ponořena asi z poloviny do olejové lázně a zahřívána na teplotu  $75^{\circ}\text{C}$  a při této teplotě byla udržována po dobu asi tří hodin, přičemž během tohoto časového intervalu tlak uvnitř vzrostl na 2 206,4 kPa. Potom bylo zahřívání přerušeno a tlaková nádoba byla potom ponechána ochladit na teplotu místnosti. Poté co tlak v této tlakové nádobě poklesl pod 689,5 kPa byl regulační ventil na uvolnění

tlaku postupně otvírán pomalým způsobem, přičemž byl amoniak ponechán odpařit (přičemž ochlazování v důsledku odpařování tohoto amoniaku pomohlo ochlazovat tuto tlakovou nádobu). Poté co byl tlak mezi uvedenou tlakovou nádobou a okolím zcela vyrovnán byla tato tlaková nádoba zcela otevřena a obsah této nádoby byl převeden do běžné nádoby, přičemž bylo použito acetonitrilu k vymytí eventuálně přítomných zbytků v této nádobě. Takto připravená směs byla potom zkoncentrována za použití vakua a potom byl takto získaný zbytek přečištěn mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem (v množství 1500 gramů), přičemž eluování bylo provedeno směsí chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 80 : 20 : 1 . Potom byly frakce, které obsahovaly hlavní produkt ( $R_f$  0,5) spojeny a zkoncentrovány. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom překrystalován z acetonitrilu (v množství 200 mililitrů) a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná sloučenina G uvedená v záhlaví tohoto provedení G ve formě bílé krystalické látky (v množství 5,74 gramu);  
Teplota tání : 92 - 93 °C .

H. Postup přípravy 2-butyl-1H-imidazol-5-karboxaldehydu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina G připravená podle shora uvedeného provedení G (v množství 3,0 gramy, což odpovídá 19,5 mmolu), což představuje 1,0 ekvivalent, rozpuštěna v pyridinu (v množství 100 mililitrů, 0,2 M) a potom byl tento roztok zahřát na teplotu 100 °C . Potom byl k této reakční směsi přidán oxid manganičitý (v množství 20 gramů, což odpovídá 230 mmolům, což představuje 11,8 ekvivalentů) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny při teplotě 100 °C . Takto vyrobená reakční směs byla potom zfiltrována a zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom triturován z eteru, přičemž byla získána požadovaná

sloučenina H uvedená v záhlaví tohoto provedení H v množství 2,0 gramy.

Teplota tání : 113,5 - 114,5 °C .

- I. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-(2-butyl-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-1-(2-(ethoxykarbonyl)fenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina H , získaná podle shora uvedeného provedení H (v množství 207,4 miligramu, což odpovídá 1,36 mmolu, což je 1,1 ekvivalentu) rozpuštěna v tetrahydrofuranu (v množství 3,09 mililitru, což je 0,44 M) a v dimethylformamidu (v množství 1,03 mililitru, 1,3 M), přičemž potom byla tato směs ochlazena na teplotu 0 °C a zpracována hexamethyldisilazanem draselným (v množství 1,90 mililitru, což odpovídá 1,42 mmolu, což je 1,15 ekvivalentu , 0,75 M v toluenu). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu 10 minut při teplotě 0 °C, potom byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla přidána do této reakční směsi sloučenina E připravená podle shora uvedeného provedení E (v množství 533 miligramu, což odpovídá 1,24 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) v tetrahydrofuranu (v množství 2,0 mililitry, 0,6 M). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 4 hodin a potom byla prudce ochlazena přidávkem vodného nasyceného roztoku chloridu amonného. Tato reakční směs byla potom extrahována celkem třikrát ethylesterem kyseliny octové. Takto získané organické extrakty byly potom sušeny za pomoci síranu sodného, potom byly tyto podíly zfiltrány přes síran hořečnatý a nakonec byly zkoncentrovány. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 20 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi toluenu a acetonu v poměru 8 : 1 a tímto způsobem byla připravena požadovaná slouče-

nina I uvedená v záhlaví tohoto provedení I (v množství 517 miligramů).

J. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5- $\int$  $\int$ 2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\int$ methy $\int$ 1- $\int$ 2-(ethoxykarbonyl)fenyl $\int$ -1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina I připravená podle shora uvedeného provedení I (v množství 517 gramů, což odpovídá 1,03 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v absolutním ethanolu (v množství 10,3 mililitru, 0,1 M), přičemž tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 0 °C a potom byla zpracována tetrahydroboritanem sodným NaBH<sub>4</sub> (v množství 38,8 miligramu, které byly rozpuštěny ve 3,9 mililitru absolutního ethanolu, což odpovídá 1,03 mmolu, což je 1,0 ekvivalent). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 20 minut při teplotě 0 °C, potom byla ochlazená 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH = 4 a potom byla tato reakční směs zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl potom rozpuštěn ve vodě a potom byl extrahován třikrát pomocí ethylesteru kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly sušeny za pomoci síranu sodného, potom byly zfiltrány za pomoci síranu hořečnatého a potom bylo provedeno zkoncentrování těchto podílů. Takto získaný zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 20 gramů), přičemž eluování bylo provedeno směsí chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 30 : 1,2 : 0,05, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina J uvedená v záhlaví tohoto provedení J (v množství 345 miligramů).

K. Postup přípravy dvojlítné soli kyseliny 5- $\int$  $\int$ 2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\int$ methy $\int$ 1-

(2-karboxyfenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina J připravená podle shora uvedeného provedení J (v množství 345 miligramů, což odpovídá 0,685 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v methanolu (v množství 5,0 mililitrů, 0,14 M) a potom byla tato reakční směs zpracována vodným 1 N roztokem hydroxidu litného (v množství 5,0 mililitrů, což odpovídá 5,0 mmolům, což je 7,3 ekvivalentu). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozpuštěn ve vodě a potom byl podroben chromatografickému zpracování na pryskyřici HP.20 (v množství 20 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito vody (v množství 100 mililitrů), 1 %-ního acetonu ve vodě (v množství 120 mililitrů), 3 %-ního roztoku acetonu ve vodě (v množství 120 mililitrů) a 5 %-ního acetonu ve vodě (v množství 120 mililitrů). Takto získaná látka byla potom zkoncentrována na objem přibližně 50 mililitrů a potom byla tato látka lyofilizována. Potom byla tato látka analyzována a vyhodnoceny výsledky uhlíkového spektra a NMR spektra, přičemž potom byl takto získaný produkt rozpuštěn ve vodě, potom byl zfiltrován přes polykarbonátovou membránu a potom byla provedena lyofilizace produktu za vzniku požadované sloučeniny K uvedené v záhlaví tohoto příkladu (v množství 277,4 miligramu) .

P ř í k l a d 2

Postup přípravy monolitné soli kyseliny 2-5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl/methyl-1H-indol-1-yl/benzoové .

A. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(5-methyl-1H-indol-1-yl)benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 5-methylindol (v množství 730,6 miligramů, což odpovídá 5,57 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojen se sloučeninou C připravenou podle shora uvedeného příkladu 1, provedení C, (v množství 3,189 gramu, což odpovídá 13,9 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu) a s oxidem měďným (v množství 797 miligramu, což odpovídá 5,57 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) v pyridinu (v množství 5,6 mililitru, 1M). Takto připravená reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 120 °C a při této teplotě byla potom udržována po dobu 3 hodin, přičemž potom byla tato reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zředěna ethylesterem kyseliny octové a nakonec byla zfiltrována přes celit. Takto získaný filtrát byl potom promyt dvakrát vodou, dvakrát vodným 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a nakonec jednou vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem se oddělila organická fáze, která byla potom sušena za pomoci síranu sodného, potom byla zfiltrována přes síran hořečnatý a potom byla zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 50 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a eteru (v poměru 40 : 1) přičemž potom následovala eluce toutéž směsí v poměru 20 : 1, a tímto způsobem bylo získáno 848 miligramu požadované sloučeniny A uvedené v záhlaví tohoto provedení A.

B. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-3-(nebo 2,3-di)brom-5-(brommethyl)-1H-indol-1-ylbenzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B (v množství 834,7 miligramu, což odpovídá 2,99 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s N-bromsukcin-

imidem (v množství 1,074 gramu, což odpovídá 6,04 mmolu, což je 2,02 ekvivalentu) a s azobisisobutyronitrilem (v množství 25,0 miligramů, 3 % hmotnostní) v chloridu uhličitém (v množství 49,8 mililitru, což je 0,06 M) a tato reakční směs byla potom zahřívána na 80 °C a při této teplotě byla udržována po dobu 2,5 hodiny. Potom byla takto získaná reakční směs ochlazena na teplotu místnosti a zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozpuštěn v chloroformu (v množství 5 mililitrů) a ve směsi eteru a hexanu (v poměru 1 : 1, v množství 50 mililitrů), přičemž potom byla tato reakční směs zfiltrována a zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán produkt, který byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 50 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a eteru (v poměru 30 : 1), přičemž potom následovalo eluování stejným élučním činidlem v poměru 15 : 1, a tímto způsobem bylo získáno 747,7 miligramu směsi dibromované a tribromované sloučeniny B uvedené v záhlaví tohoto provedení.

C. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-3-(nebo 2,3-di)brom-5-(2-butyl-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-1H-indol-1-ylbenzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina H, která byla připravena postupem podle příkladu 1, provedení H, (v množství 273,7 miligramů, což odpovídá 1,8 mmolu, což je 1,15 ekvivalentu) rozpuštěna v tetrahydrofuranu (v množství 3,90 mililitru, 0,46 M) a v dimethylformamidu (v množství 1,30 mililitru, 1,4 M), přičemž potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C a potom byla zpracovávána hexamethyldisilazanem draselným (v množství 2,68 mililitru, což odpovídá 1,88 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu, 0,7 M roztok v toluenu). Takto připravená reakční směs byla potom ponechána zahřát na teplotu místnosti a při této teplotě byla potom udržována po dobu 15 minut,

příčemž potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C a potom byla k této reakční směsi přidána sloučenina B připravená podle shora uvedeného provedení B, přičemž tato sloučenina (v množství 607,1 miligramu, což odpovídá 1,56 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) byla ve formě směsi v tetrahydrofuranu (v množství 1,56 mililitru, 1M). Použitá ledová lázeň byla ponechána roztavit, přičemž reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu celkem tří dní. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena za pomoci vodného nasyceného roztoku chloridu amonného (v množství 15 mililitrů) a tato reakční směs byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové (v množství 3 podíly po 15 mililitrech). Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly sušeny pomocí síranu sodného, potom byl tento podíl extraktů zfiltrován přes síran hořečnatý a potom byl tento podíl zkoncentrován. Takto získaný zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 35 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi toluenu a acetonu (v poměru 14 : 1), přičemž potom následovalo eluování toutéž směsí v poměru 10 : 1, a tímto způsobem bylo získáno 469,2 miligramu směsi monobromovaného a dibromovaného materiálu C uvedeného v záhlaví tohoto provedení.

- D. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2- $\int$ 3-(nebo 2,3-di)brom-5- $\int$  $\int$ 2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1yl $\int$ methyl $\int$ -1H-indol-1yl $\int$ benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina C, získaná podle shora uvedeného provedení C, resp. směs těchto sloučenin (v množství 469,2 miligramu, což odpovídá 1,02 mmolu), což je 1,0 ekvivalent, rozpuštěna v absolutním ethanolu (v množství 10,2 mililitru, což odpovídá 0,1 M) a tato reakční směs byla potom zpracovávána při teplotě místnosti tetrahydroboritanem sodným NaBH<sub>4</sub> (v množství 38,6 miligramů, které byly rozpuštěny ve 3,9 mililitru

absolutního ethanolu, což odpovídá 1,02 mmolu, což je 1,0 ekvivalent). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, potom byla prudce ochlazena pomocí 1 N roztoku chlorovodíku až do acidické reakce a potom byla tato reakční směs zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozpuštěn ve vodě a potom byl extrahován třikrát ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen za pomoci síranu sodného, potom byla reakční směs zfiltrována přes síran hořečnatý a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl chromatograficky zpracováván na silikagelu (v množství 18 gramů), přičemž potom bylo provedeno eluování směsí chloroformu a methanolu a hydroxidu amonného (v poměru 30 : 0,8 : 0,05), přičemž potom následovalo eluování stejnou směsí v poměru 30 : 1 : 0,05 a potom následovalo opět eluování stejnou směsí ovšem v poměru jednotlivých složek 30 : 2 : 0,05, přičemž podle tohoto provedení bylo získáno 466,1 miligramu směsi monobromovaného a dibromovaného materiálu D uvedeného v záhlaví tohoto provedení.

E. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(5-(2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)benzoové.

Při provádění tohoto postupu byla směs D připravená podlešora uvedeného provedení D (v množství 420 miligramů, což odpovídá 0,823 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s triethylaminem (v množství 0,34 mililitru, což odpovídá 2,47 mmolu, což jsou 3,0 ekvivalenty) a s hydroxidem paladia na aktivním uhlí (v množství 84 miligramy, což odpovídá 20 %-tům hmotnostním) v absolutním ethanolu (v množství 16,4 mililitru, 0,05 M) a tato reakční směs byla potom umístěna pod atmosféru vodíku za pomoci vodíkového balonu, a při této atmosféře byla udržována při teplotě místnosti

po dobu 45 minut. Tato reakční směs byla potom zředěna ethanolom, potom byla přefiltrována přes regenerovanou celulozu a potom byla tato reakční směs zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 10 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu, acetonu a hydroxidu amonného v poměru 20 : 10 : 0,05 , přičemž potom následovalo eluování stejnou směsí ovšem v poměru jednotlivých složek 20 : 20 : 0,05 a potom eluování opět stejnou směsí ovšem s poměrem jednotlivých složek 10 : 20 : 0,05 , přičemž tímto způsobem byla získána sloučenina E uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 321,3 miligramu).

F. Postup přípravy monolitné soli kyseliny 2-5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl-7-methyl-1H-indol-1-yl-7benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina E , která byla připravena podle shora uvedeného provedení E , (v množství 252,7 miligramů, což odpovídá 0,586 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v methanolu (v množství 1 mililitr, 0,60 M) a potom byla tato reakční směs zpracovávána vodným 1 N roztokem hydroxidu litného (v množství 1,0 mililitr, což odpovídá 1,0 mmolu, což je 1,7 ekvivalentu). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 dní a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom rozpuštěn ve vodě a potom byl podroben chromatografickému zpracování na pryskyřici HP-20 , přičemž potom následovalo eluování vodou (v množství 100 mililitrů), 2 %-ním acetonem ve vodě (v množství 75 mililitrů), 5 %-ním acetonem ve vodě (v množství 75 mililitrů), 10 %-ním acetonem ve vodě (v množství 100 mililitrů), a 20 %-ním acetonem ve vodě (v množství 100 mililitrů). Takto přípra-

vený materiál byl potom zkoncentrován na objem přibližně 50 mililitrů a potom byl lyofilizován. Poté co byly získány hodnoty uhlíkového spektra a protonového NMR spektra a takto analyzované hodnoty vyhodnoceny, byl produkt rozpuštěn ve vodě (v množství 20 mililitrů), potom byla reakční směs zfiltrována přes polykarbonátovou membránu a potom lyofilizována, přičemž podle tohoto provedení bylo získáno 184,1 miligramu požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto provedení.

### P ř í k l a d 3

Postup přípravy monolitné soli kyseliny 5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl-7-methyl-1-fenyl-1H-indol-2-karboxylové.

#### A. Postup přípravy ethylesteru 5-methyl-1-fenyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly indolová sloučenina B, připravená postupem podle příkladu 1 provedení B (v množství 1,016 gramu, což odpovídá 5,0 mmolům, což je 1,0 ekvivalent) a brombenzen (v množství 1,32 mililitru, což odpovídá 12,5 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu), rozpuštěny v pyridinu (v množství 5 mililitrů, což je 1 M) a potom bylo provedeno zpracovávání této reakční směsi oxidem měďným (v množství 715 miligramu, což odpovídá 5,0 mmolům, což je 1,0 ekvivalent). Takto získaná reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 130 °C a při této teplotě byla potom zahřívána po dobu celkově 5,5 hodiny. Při asi 2,5 hodinách zpracovávání byl do této reakční směsi přidán další podíl brombenzenu (v množství 0,4 mililitru) a oxidu měďného (v množství 215 miligramu). Po ochlazení byla tato reakční směs zředěna ethylesterem kyseliny octové a potom byla zfiltrována přes celit. Tímto způsobem byl získán filtrát, který

byl potom promyt vodou (celkem 3 podíly po 50 mililitrech), potom 0,5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (celkem 2 podíly po 50 mililitrech) a potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (v množství 50 mililitrů), a potom byla tato reakční směs sušena za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byla tato reakční směs zbavena rozpouštědla ve vakuu. Tímto způsobem byl získán hnědý zbytek, který byl potom chromatografickým způsobem zpracováván na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 10 %-ního eteru v hexanu, a tímto způsobem byla získána sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 1,107 gramu).

TLC :  $R_f = 0,48$  , silikagel , eluční činidlo ether : hexan v poměru 1 : 3 ;

TLC = chromatografie v tenké vrstvě .

#### B. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-(brommethyl)-1-fenyl-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu A, která byla připravena podle shora uvedeného provedení A (v množství 1,105 gramu, což odpovídá 3,96 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), dále N-bromsukcinimid (v množství 726 miligramů, což odpovídá 4,08 mmolu, což je 1,03 ekvivalentu) a dále azobisisobutyronitril (v množství 22 miligramů, což jsou 2 % hmotnostní) v chloridu uhličitém (v množství 40 mililitrů, 0,1 M roztok) , zahřívána na olejové lázni udržované na teplotě v rozmezí od 80 do 90 °C po dobu 75 minut. Takto připravená směs byla potom ochlazená na teplotu 0 °C . Tímto způsobem byla získána pevná látka, který byla odstraněna odfiltrováním a tato pevná látka byla potom promyta chladným chloridem uhličitým. Získaný filtrát byl potom odpařen do sucha za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 10 %-ního eteru v

hexanu, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 872 gramů).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,42$  , silikagel, elučňí činidlo ether : hexan v poměru 1 : 3 .

C. Postup přípravy ethylesteru 5-2-(2-butyl-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl-1-phenyl-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl imidazolaldehyd, to znamená sloučenina H připravená podle příkladu 1, provedení H, (v množství 105 miligramů, což odpovídá 0,69 mmolu, což je 1,15 ekvivalentu) rozpuštěna v destilovaném tetrahydrofuranu (v množství 1,44 mililitru) a dimethylformamidu (v množství 0,48 mililitru, 0,3 M) pod atmosférou argonu. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na ledové lázni a k této reakční směsi byl potom přidán roztok obsahující hexamethyldisilazan (0,7 N roztok v toluenu, 1,03 mililitru, což odpovídá 0,72 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Použitá chladicí lázeň byla potom odstraněna a získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 20 minut. Potom byla tato reakční směs znovu chlazena na ledové lázni a potom byl k této reakční směsi přidán roztok obsahující sloučeninu B připravenou podle shora uvedeného provedení B (v množství 215 miligramu, což odpovídá 0,6 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) v tetrahydrofuranu (v množství 1 mililitr) a potom byla takto získaná reakční směs ponechána pomalu ohřát na teplotu místnosti a potom byla ponechána za míchání po dobu přes noc. Potom byla takto získaná reakční směs prudce ochlazená přídavkem nasyceného roztoku chloridu amonného. Takto získaný produkt byl potom extrahován do ethylesteru kyseliny octové (použity celkem tři podíly po

30 mililitrech. Tímto způsobem byly získány jednotlivé extrakty, které byly potom spojeny a potom byly sušeny za pomoci bezvodého síranu hořečnatého, přičemž potom bylo odstraněno rozpouštědlo za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytkový materiál, který byl potom podroben chromatografickému zpracování na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsí acetonu v toluenu (nejdříve v poměru 1 : 15, potom v poměru 1 : 12 a nakonec v poměru 1 : 10), přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 251 miligramu).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :  $R_f = 0,30$ , silikagel, aceton : toluen jako eluční činidlo v poměru 1 : 4.

D. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl7methyl-1-fenyl-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina C, která byla připravena podle shora uvedeného provedení C, (v množství 251 miligramu, což odpovídá 0,58 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v ethanolu (v množství 5,8 mililitru, což je 0,1 M roztok) a potom byla tato reakční směs zpracovávána roztokem borohydridu sodného (v množství 22 miligramů, což je 0,58 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) v ethanolu (v množství 2 mililitry). Takto připravená reakční směs byla potom prudce ochlazená po 75 minutách přidávkou 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, přičemž pH bylo upraveno na hodnotu 4. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua. Potom byla k této reakční směsi přidána voda a roztok byl převeden do zásaditého stavu přidávkou pevného hydrogenuhličitanu sodného. Takto získaný produkt byl potom extrahován do ethylesteru kyseliny octové (ve formě tří podílů po 20 mililitrech), potom byla reakční směs sušena za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom bylo použité rozpouštědlo odstraněno za použití vakua.

Tímto způsobem byl získán zbytkový podíl, který byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a acetonu v poměru 1 : 1 , potom následovala eluce se stejnou směsí ovšem s poměrem 1 : 2 , přičemž obě tyto směsi obsahovaly 0,05 %-ní hydroxid amonný, a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina D uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 219 miligramů).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,31$  , silikagel, eluční činidlo směs hexanu a acetonu v poměru 1 : 2 obsahující hydroxid amonný.

E. Postup přípravy monolitné soli kyseliny 5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl7methyl7-1-fenyl-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla sloučenina D, to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení D (v množství 218 miligramů, což odpovídá 0,507 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v methanolu (v množství 2,5 mililitru), přičemž potom byl přidán 1 N roztok hydroxidu litného (v množství 1,5 mililitru), přičemž tento přídatek způsobil vysrážení materiálu. Takto získaný zakalený roztok, resp. směs, byl promícháván po dobu přes noc při teplotě místnosti. Potom bylo použité rozpouštědlo odstraněno za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom rozpuštěn ve vodě a potom byl tento materiál nanesen na náplň HP-20 (o objemu 20 mililitrů) v koloně. Tato kolona byla potom eluována vodou (v množství asi 250 mililitrů), přičemž eluování bylo prováděno tak dlouho, dokud nebyl eluát neutrální, přičemž potom bylo prováděno eluování směsí acetonu ve vodě s postupně se zvyšujícím podílem acetonu (postupně 100 mililitrů 5 %-ního roztoku, 100 mililitrů 10 %-ního roztoku a 100 mililitrů 15 %-ního roztoku). Takto získaný produkt byl potom eluován 10 a 15 %-ním acetonem. Takto získané frakce byly potom spojeny

a vzniklý spojený podíl byl potom zkoncentrován na malý objem za použití vakua. Po lyofilizaci byl tento materiál použit k analyzování a získání NMR spektra, potom byl tento materiál rozpuštěn ve vodě a veden před polykarbonátovou membránou a potom znovu lyofilizován, čímž byla získána požadovaná konečná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 164 miligramů).

P ř í k l a d 4

Postup přípravy monolitné soli kyseliny 2-(4-(2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-indol-1-ylbenzoové.

A. Postup přípravy 2-(2-(2-methyl-6-nitrofenyl)ethylidened)hydrazinkarboxamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl 3-nitro-ortho-xylen (v množství 1,77 mililitru, což odpovídá 13,23 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojen s dimethylformamidem, ve formě dimethylacetalu, v množství 2,11 mililitru, což odpovídá 15,88 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu, a dále s dimethylformamidem (v množství 7,35 mililitru, 1,8 M roztok) a s pyrrolidinem (v množství 1,32 mililitru, což odpovídá 15,88 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu), přičemž takto získaná reakční směs byla potom zahřata na teplotu 110 °C a při této teplotě zahřívána po dobu 8 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom rozpuštěn v dimethylformamidu (v množství 7,35 mililitru, 1,8 M roztok) a potom bylo provedeno zpracovávání této reakční směsi při teplotě místnosti roztokem amikarbazidhydrochloridu (v množství 1,55 gramu, což odpovídá 13,89 mmolu, což je 1,05 ekvivalentu) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (v množství 1,2 mililitru, což

odpovídá 14,55 mmolu, což je 1,1 ekvivalentu) a ve vodě (v množství 16,5 mililitru, 0,8 M). Takto získaná směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut, potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C a nakonec byla zfiltrována. Získaný vysrážený podíl byl potom promyt vodou (v množství 30 mililitrů), potom chladným ethanolem (v množství 15 mililitrů) a potom ethyleterem (v množství 25 mililitrů, přičemž takto získaný produkt byl potom sušen za použití vakua a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 2,44 gramu).

#### B. Postup přípravy 4-methyl-1H-indolu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina A, získaná shora uvedeným postupem podle provedení A (v množství 206,6 miligramu, což odpovídá 0,875 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s ethanolem (v množství 1,75 mililitru, což je 0,5 M roztok) a 10 %-ním paladiem na aktivním uhlí (v množství 41,3 miligramu, 20 % hmotnostních) a tato směs byla umístěna v Parrově přístroji pod atmosférou vodíku (o tlaku 413,7 kPa) a zpracovávání této reakční směsi v tomto zařízení bylo prováděno po dobu 5 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna methanolem, potom byla přefiltrována přes regenerovanou celulozu a potom byla tato reakční směs zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl chromatografickým způsobem zpracováván na silikagelu značky Merck (v množství 5 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu a hexanu v poměru 4 : 1, přičemž potom následovalo eluování stejnou uvedenou směsí v poměru 3 : 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 101,7 miligramů).

C. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(4-methyl-1H-indol-1-yl)benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B, která byla připravena podle shora uvedeného provedení B, (v množství 101,5 miligramu, což odpovídá 0,774 mmolu, což je 1,0 ekvivalen) spojena s orto-bromethylbenzoátem (v množství 443 miligramů, což odpovídá 1,93 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu), přičemž tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, provedení C, sloučenina C, a dále byl přidán oxid měďný (v množství 132,9 miligramu, což je 0,928 mmolu, což odpovídá 1,2 ekvivalentu) v pyridinu (v množství 0,77 mililitru, 1M) a tato reakční směs byla zahřáta na teplotu 130 °C a při této teplotě byla zahřívána po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zředěna ethylesterem kyseliny octové a potom byla tato reakční směs zfiltrována přes celit. Tímto způsobem byl získán filtrát, který byl promyt dvakrát vodou, potom dvakrát 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, a jednou nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Takto získaný roztok byl potom sušen za pomoci síranu sodného, potom byl zfiltrován přes síran hořečnatý a nakonec byl tento roztok zkoncentrován. Takto vzniklý zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 10 gramů), přičemž eluování bylo provedeno směsí toluenu a hexanu v poměru 1 : 2, přičemž následovalo eluování směsí eteru a hexanu v poměru 1 : 10. Takto získaný produkt byl potom znovu podroben chromatografickému zpracování na silikagelu Merck (v množství 10 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi eteru a hexanu v poměru 1 : 40, potom následovalo eluování stejnou směsí ovšem v poměru 1 : 10 a tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 154 gramů).

D. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2- $\sqrt{3}$ -(nebo 2,3-di)brom-4-(brommethyl)-1H-indol-1-yl $\sqrt{7}$ benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina C, která byla připravena podle shora uvedeného provedení C (v množství 146,8 miligramu, což odpovídá 0,526 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s N-bromsukcinimidem (v množství 188,9 miligramu, což odpovídá 1,06 mmolu, což je 2,02 ekvivalentu) a s azobisisobutyronitrilem (v množství 4,4 miligramy, 3 % hmotnostní, Chemical Dynamics Corp.) v chloridu uhličitém (v množství 8,8 mililitru, 0,06 M) a tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 60 °C a při této teplotě byla udržována po dobu 30 minut. Kapkový test této směsi ukázal na negativní hodnotu při analýze škrob-jodid sodný v tomto okamžiku. Tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 0 °C, potom byla zfiltrována a nakonec zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl potom podroben chromatografickému zpracování na silikagelu Merck (v množství 10 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi eteru a hexanu (v poměru 1 : 40), přičemž potom následovalo eluování stejnou směsí ovšem v poměru 1 : 10, čímž byla získána sloučenina D uvedená v záhlaví tohoto příkladu jako požadovaný produkt (v množství 112,7 miligramu) ve formě směsi di- a tri-bromidu.

E. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2- $\sqrt{3}$ -(nebo 2,3-di)brom-4- $\sqrt{7}$ (2-butyl-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl $\sqrt{7}$ -1H-indol-1-yl $\sqrt{7}$ benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina D, která byla připravena podle shora uvedeného provedení D (v množství 112,7 miligramu, což odpovídá 0,258 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena se sloučeninou H, tedy se sloučeninou připravenou podle příkladu 1, provedení H (v množství 43,2 miligramu, což odpovídá 0,284 mmolu, což je 1,1 ekvivalent) a tyto látky byly rozpštěny v t-butanolu

(v množství 0,52 mililitru, což je 0,5 M roztok) a tetrahydrofuranu (v množství 0,26 mililitru, 1 M). Takto získaný roztok byl potom zpracován t-butoxidem draselným (v množství 36,5 miligramu, což odpovídá 0,309 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu) a takto připravená reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Potom byl přidán další t-butanol (v množství 0,26 mililitru) a reakční směs byla zahřáta na teplotu 60 °C a při této teplotě byla zahřívána po dobu 30 minut. Takto připravená reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti, potom byla rychle ochlazená vodným nasyceným roztokem chloridu amonného a vodou a potom byla tato reakční směs extrahována třikrát ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen síranem sodným, potom byl zfiltrován přes síran hořečnatý a nakonec zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 5 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi toluenu a acetonu v poměru 12 : 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina E uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 128 miligramů).

F. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2- $\sqrt{3}$ -(nebo 2,3-di)brom-4- $\sqrt{\sqrt{2}}$ -butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\sqrt{\sqrt{7}}$ methyl $\sqrt{7}$ -1H-indol-1-yl $\sqrt{7}$ benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina E, která byla připravena podle shora uvedeného provedení E (v množství 123,3 miligramu, což odpovídá 0,242 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v ethanolu (v množství 2,4 mililitru, což je 0,1 M roztok) a tato směs byla potom zpracovávána při teplotě místnosti borohydridem sodným (v množství 9,2 miligramu, což je 0,242 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěným v ethanolu (v množství 0,92 mililitru). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, potom byl rychle

přidán 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové a tato reakční směs byla potom zkoncentrována. K takto získanému zbytku byl potom přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a tato vodná směs byla potom třikrát extrahována ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a spojený podíl byl potom přefiltrován přes síran hořečnatý a nakonec byl tento podíl zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 5 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu, methanolu, a hydroxidu amonného v poměru 30 : 0,8 : 0,05, čímž byla získána požadovaná sloučenina F uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 125,2 miligramu).

G. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-(4-(2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-indol-1-yl)benzoové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla sloučenina F, která byla připravena podle shora uvedeného provedení F (v množství 117,4 miligramu, což odpovídá 0,230 mmolu), což představuje 1,0 ekvivalent, spojena s hydroxidem paládia na uhlíku (v množství 23,5 miligramu, 20 % hmotnostních), dále s triethylaminem (v množství 0,10 mililitru, což odpovídá 0,690 mmolu, což jsou 3,0 ekvivalenty) a s ethanolem (v množství 4,6 mililitru, 0,05 M) a tato reakční směs byla umístěna pod plynný vodík pod ochranným balonem a toto působení vodíku probíhalo po dobu 45 minut. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna ethanolem, potom byla zfiltrována přes regenerovanou celulozu a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu Merck (v množství 5 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu,

methanolu a hydroxidu amonného v poměru 30 : 0,7 : 0,05 ,  
přičemž byla získána požadovaná sloučenina G uvedená v záhla-  
ví tohoto příkladu (v množství 65,2 miligramu).

H. Postup přípravy monolitné soli kyseliny 2-4-  
2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl-  
methyl-1H-indol-1-ylbenzoové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla  
sloučenina G , která byla připravena podle shora uvedeného  
provedení G (v množství 65,2 miligramu, což odpovídá  
0,151 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v metha-  
nolu (v množství 1 mililitr) a ve vedném roztoku 1 N hydro-  
xidu litného (v množství 1 mililitr). Takto připravená  
reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti  
po dobu 3 dní a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem  
byl získán zbytek, který byl podroben chromatografickému  
zpracování na pryskyřici HP-20 (v množství 10 gramů),  
přičemž jako elučního činidla bylo použito vody (v množství  
100 mililitrů), dále 5 %-ního acetonu ve vodě (v množství  
80 mililitrů), 10 %-ního acetonu ve vodě (v množství 80  
mililitrů), 20 %-ního acetonu ve vodě (v množství 80  
mililitrů) a 35 %-ního acetonu ve vodě (v množství 80  
mililitrů). Produkt podle tohoto provedení byl eluován mezi  
10 % a 35 % . Získané frakce byly zkoncentrovány na  
objem asi 25 mililitrů a potom byl tento podíl lyofilizo-  
ván. Tento produkt byl potom analyzován, přičemž byly vyhod-  
noceny výsledky NMR spektra, a tento produkt byl potom  
rozpuštěn ve vodě (v množství 15 mililitrů), potom byl  
tento produkt přefiltrován přes polykarbonátovou membránu  
a nakonec byl lyofilizován, přičemž byla získána požadovaná  
konečná sloučenina H uvedená v záhlaví tohoto provedení  
(v množství 64,7 miligramu).

P ř í k l a d 5

Postup přípravy dvojlitné soli kyseliny 5- $\sqrt{\sqrt{2}}$ -butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\sqrt{\sqrt{2}}$ methyl $\sqrt{\sqrt{2}}$ -1- $\sqrt{\sqrt{2}}$ -(1H-tetrazol-5-yl)fenyl $\sqrt{\sqrt{2}}$ -2H-indol-2-karboxylové kyseliny.

A. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 1-(2-kyano-fenyl)-5-methyl-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu B, která byla připravena postupem podle příkladu 1, provedení B (v množství 2,027 gramu, což odpovídá 9,975 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), dále práškovitý uhličitán draselný (v množství 2,76 gramu, což odpovídá 19,95 mmolu, což jsou 2,0 ekvivalenty), dále 2-fluorbenzonitril (v množství 2,71 mililitru, což odpovídá 24,9 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu) a 18-koruna-6 (v množství 263 miligramu, což odpovídá 0,99 mmolu, což je 0,1 ekvivalentu) v dimethylformamidu (v množství 20 mililitrů, 0,5 M roztok) promíchávána a potom byla zahřáta na olejové lázni na teplotu pohybující se v rozmezí  $150 \pm 5$  °C. Potom byl přidán další 2-fluorbenzonitril (v množství 1,1 mililitru, což odpovídá 9,975 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) což bylo provedeno po 3,5 hodinovém zpracování, a po 18.hodinovém zpracování byl přidán další podíl 18-koruna-6 (v množství 263 miligramu, což je 0,1 ekvivalentu). Potom byla tato reakční směs zahřívána po dobu 28 hodin při uvedené teplotě a potom byla ochlazena, potom byla zředěna vodou a potom byla tato reakční směs extrahována směsí eteru a hexanu v poměru 1 : 1 ve formě tří podílů po 100 mililitrech. Tímto způsobem byly získány extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt jednou vodou a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, potom byl sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl tento podíl zbaven rozpouštědla za použití vakua. Tímto způsobem byl získán produkt, který byl přečištěn

chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 150 gramů), přičemž byly nejdříve odstraněny rychle oddělitelné (resp. rychle se pohybující) znečišťující složky směsi toluenu a hexanu v poměru 2 : 1 a potom bylo teprve provedeno eluování požadovaného produktu toluenem, přičemž byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,88 gramu).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,41$  , silikagel, 5 %-ní ethylester kyseliny octové v toluenu, UV .

B. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-(brommethyl)-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina A , která byla připravena shora uvedeným postupem podle provedení A (v množství 1,88 gramu, což odpovídá 6,17 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v chloridu uhličitém (v množství 62 mililitrů, což je 0,1 M) a potom byla tato reakční směs zpracovávána N-bromsukcinimidem (v množství 1,13 gramu, což odpovídá 6,36 mmolu, což je 1,03 ekvivalentu) a azobisisobutyronitrilem (v množství 38 miligramů, což jsou 2 % hmotnostní, výrobce Chemical Dynamics Corp.) . Kapkovým testem této směsi při použití systému škrob-jodid draselný byl v tomto okamžiku zjištěn negativní výsledek. Potom byla tato reakční směs ochlazená na ledové lázni, přičemž získaný pevný podíl byl potom odstraněn filtrací a promytím pomocí chladného chloridu uhličitého. Tímto způsobem byl získán filtrát, který byl odpařen do sucha za použití vakua. Takto byl získán zbytek, který byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 180 gramů). Nejdříve byly eluovány rychle odstranitelné nečistoty (neboli rychle se pohybující znečišťující složky), což bylo provedeno za pomoci 5 %-ního acetonu v hexanu. Požadovaná bromovaná sloučenina byla potom eluována pomocí 10 %-ního acetonu v hexanu,

příčemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,54 gramu).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,29$  , silikagel, 20 %-ní aceton v hexanu, UV.

### C. Postup přípravy 2-butyl-4-chlor-5-formylimidazolu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující sloučeninu G, to znamená sloučeninu připravenou postupem podle příkladu 1 , provedení G (v množství 6,15 gramu, což je 39,9 mmolu) ve směsi absolutního ethanolu (v množství 40 mililitrů) a tetrahydrofuranu (v množství 80 mililitrů), ochlazená na ledové lázni. K takto získanému ochlazenému roztoku byl potom přidán N-chlorsukcinimid (v množství 5,9 gramu, což odpovídá 44,4 mmolu), přičemž tento přídavek byl proveden ve formě malých dávek během intervalu 60 minut. Takto získaná směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut na ledové lázni, potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut a potom byla tato reakční směs analyzována škrob-jodovým testem, jehož výsledek byl v tomto okamžiku negativní. Tato reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua, přičemž byl získán zbytek, který byl triturován eterem (v množství 400 mililitrů) a tímto způsobem byla získána žlutohnědá pevná látka. Matečný louh z této trituratione byl potom zkoncentrován a takto získaný zbytek byl potom opět triturován eterem (v množství 40 mililitrů) a tímto způsobem byl získán další podíl výše uvedené žlutohnědé pevné látky. Takto získané podíly výše uvedené pevné látky byly spojeny a potom byly rozpuštěny v pyridinu (v množství 200 mililitrů), a tato reakční směs byla potom ohřáta na teplotu 100 °C. K tomuto zahřátému roztoku byl potom přidán oxid mangančitý (v množství 20 gramů) a takto získaná reakční směs černého zabarvení byla potom promíchávána při teplotě 100 °C po dobu jedné hodiny. Takto získaný horký roztok byl potom

zfiltrován a zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 500 gramů), přičemž eluování bylo provedeno směsí hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 3 : 1, a tímto způsobem byl získán hlavní produkt, jehož hodnota  $R_f = 0,4$ . Takto získaný produkt byl potom triturován petroleterem, přičemž byla připravena požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé krystalické pevné látky (v množství 3,9 gramu);  
teplota tání : 96 - 97 °C .

D. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5- $\int$ (2-butyl-4-chlor-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující sloučeninu B, to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení B (v množství 1,16 gramu, což odpovídá 3,026 mmolu, což je 1 ekvivalent), a sloučeninu C, to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení C (v množství 621 miligramu, což je 3,33 mmolu, což je 1,1 ekvivalentu) v dimethylformamidu (v množství 15,1 mililitru, což je 0,2 M roztok) v atmosféře argonu, zpracováván t-butoxidem draselným (v množství 462 miligramu, což odpovídá 3,78 mmolu, což je 1,25 ekvivalentu), a dále sloučeninou 18-koruna-6 (v množství 160 miligramů, což odpovídá 0,6 mmolu, což je 0,2 ekvivalentu) a takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 27 hodin. Tato reakce byla potom rychle ukončena přidávkem nasyceného roztoku chloridu amonného a reakční směs byla zředěna vodou. Tímto způsobem byl získán produkt, který byl extrahován do ethylesteru kyseliny octové (ve formě tří podílů po 50 mililitrech), přičemž takto získané spojené podíly byly potom sušeny pomocí bezvodého síranu hořečnatého a použité

rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom zpracováván chromatografickým postupem na silikagelu (v množství 120 gramů).

Nezreagovaný imidazol, to znamená uvedená výchozí sloučenina, byl potom eluován pomocí 10 %-ního acetonu v hexanu.

Požadovaný produkt byl potom eluován 20 %-ním acetonem v hexanu a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina D uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 815 miligramu).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,34$  , silikagel, 30 %-ní aceton v hexanu, UV .

E. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-methyl-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina D , to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení D (v množství 815 miligramů, což odpovídá 1,67 mmolu, což je 1 ekvivalent) , rozpuštěna v ethanolu (v množství 17 mililitrů, 0,1 M), a potom byla tato reakční směs zpracovávána roztokem borohydridu sodného (v množství 63 miligramu, což odpovídá 1,67 mmolu, což je 1 ekvivalent) v ethanolu (v množství 5 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny, potom byla okyselena na hodnotu pH 4 za pomoci 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno z této reakční směsi za použití vakua. Potom byl k této reakční směsi přidán zředěný hydrogenuhličitán sodný a takto získaný produkt byl potom extrahován pomocí ethylesteru kyseliny octové (ve formě tří podílů po 50 mililitrech). Tímto způsobem byly získány tři extraktové podíly, které byly spojeny a tento spojený podíl organických extraktů byl potom sušen za pomoci bezvodého síranu hořeč-

natého a potom bylo z tohoto produktu odstraněno použité rozpouštědlo za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 70 gramů). Méně polární znečišťující složky byly potom eluovány směsí eteru a hexanu v poměru 1 : 1, přičemž potom následovalo eluování stejnou směsí ovšem v poměru 2 : 1. Požadovaný alkohol byl eluován eterem, přičemž byla získána sloučenina E, která je uvedena v záhlaví tohoto příkladu (v množství 569 miligramů).

Chromatografie v tenkévrstvě (TLC) :

$R_f = 0,48$ , silikagel, ethyleter, UV.

F. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 5-(2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-methyl-1-(2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina E, to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení E (v množství 72,2 miligramu, což odpovídá 0,1439 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) a tributylcínazid (v množství 71,2 miligramu, což odpovídá 0,214 mmolu, což je 1,5 ekvivalentu) rozpuštěny v xylenu (v množství 1,4 mililitru, 0,1 M) a potom byla tato reakční směs zahřívána na olejové lázni udržované na teplotě v rozmezí od 140 do 150 °C. Potom byl k této reakční směsi přidán další podíl tributylcínazidu (v množství 47,5 miligramu, což odpovídá 0,1429 mmolu, což je 1 ekvivalent), přičemž tento přídavek byl proveden po 6 hodinách zpracování, a v zahřívání bylo potom pokračováno po dobu celkem 12 hodin. Potom byla tato reakční směs ochlazená a použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua čímž byl získán zbytek, který byl zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 13 gramů) a eluování bylo provedeno 3 %-ním roztokem methanolu v dichlormethanu,

který obsahoval 0,2 % kyseliny octové, přičemž potom následoval eluování pomocí 5 %-ního methanolu v dichlormethanu, který obsahoval 0,2 % kyseliny octové, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná sloučenina F uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 55 miligramů) .

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,28$  , silikagel, 7 %-ní methanol v dichlormethanu obsahující kyselinu octovou (2 kapky/10 mililitrů) , UV .

G. Postup přípravy dvojitné soli kyseliny 5-2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl-7-methyl-1-2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl-7-2H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení se postupovalo tak, že sloučenina F, toznamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení F (v množství 55 miligramů, což odpovídá 0,102 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), byla rozpuštěna v methanolu (v množství 1 mililitr) a potom byla tato reakční směs zpracovávána 1 N roztokem hydroxidu litného (v množství 1 mililitr). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno z této reakční směsi za pomoci vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl spojen s podílem, získaným podobným reakčním postupem prováděným s množstvími odpovídajícími 0,04 mmolu, a tento spojený podíl byl potom přečištěn v koloně naplněné pryskyřicí HP-20 v množství 12 mililitrů. Tato kolona byla nejprve eluována vodou a potom roztokem 2 %-ního acetonu ve vodě. Požadovaný produkt se začal eluovat po asi 50 mililitrech vody, resp. po projití tohoto podílu vody výše uvedenou kolonou, přičemž eluování bylo potom urychleno použitím výše uvedeného roztoku acetonu ve vodě. Frakce obsahující požadovaný produkt byly potom spojeny,

potom byly zkoncentrovány na malý objem a potom byla provedena lyofilizace tohoto produktu. Tento produkt byl potom analyzován pomocí NMR spekter, potom byl tento produkt oddělen, rozpuštěn ve vodě (v množství 10 mililitrů) a potom byl veden přes polykarbonátový filtr a potom byl znovu lyofilizován, přičemž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 55,0 miligramů).

#### P ř í k l a d 6

Postup přípravy monosodné soli ethylesteru kyseliny 5- $\int$  $\int$ 2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\int$ 7methyl $\int$ 7-1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ 7-1H-indol-2-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina F, to znamená sloučenina připravená postupem podle příkladu 5, provedení F (v množství 82 miligramů, což odpovídá 0,153 mmolu, což je 1 ekvivalent), rozpuštěna v methanolu (v množství 5 mililitrů) a tento roztok byl potom zpracováván 1 N roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (v množství 0,31 mililitru, což odpovídá 2 ekvivalentům). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu několika minut při teplotě místnosti, a potom byla tato reakční směs odpařena do sucha za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom nanesen do kolony s náplní pryskyřice HP-20 (v množství 10 mililitrů). Tato kolona byla potom eluována, přičemž nejprve byla eluována vodou a potom roztokem acetonu ve vodě se vzrůstající koncentrací acetonu po přírůstcích 5 %. Požadovaný produkt byl eluován 15 %-ním a 20 %-ním roztokem acetonu ve vodě. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny a lyofilizovány. U tohoto produktu byla potom zjištěna hodnota NMR spekter, potom byl tento produkt oddělen a rozpuštěn ve vodě (v množství 10 mililitrů), načež byl tento produkt veden přes polykarbo-

nátovou membránu a potom byl opět lyofilizován a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 63,5 miligramu).

P ř í k l a d 7

Postup přípravy monolitné soli 2-butyl-4-chlor-1- $\left[ \left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \right]$ 1- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-methanolu.

A. Postup přípravy 1-(2-kyanofenyl)-4-methyl-1H-indolu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu provedení byla sloučenina B, to znamená sloučenina připravená postupem podle příkladu 4, provedení B (v množství 1,042 gramu, což odpovídá 7,94 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s 2-fluorbenzonitrilem (v množství 1,29 mililitru, což odpovídá 11,91 mmolu, což představuje 1,5 ekvivalentu) a dále s uhličitanem draselným (v množství 2,195 gramu, což odpovídá 15,88 mmolu, což jsou 2,0 ekvivalenty) v dimethylformamidu (v množství 7,94 mililitru, 1M) a tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 150 °C a při této teplotě byla potom udržována po dobu 4 hodin. Potom byla tato reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, potom byla zředěna vodou (v množství 20 mililitrů) a nakonec byla extrahována třikrát ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt vodou a potom vodným nasyceným roztokem chloridu sodného, přičemž potom byl tento produkt sušen za pomoci síranu sodného, potom byl zfiltrován přes síran hořečnatý a potom byl zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 50 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito

směsi chloroformu a hexanu v poměru 1 : 3 , přičemž potom následovalo eluování stejnou směsí ovšem v poměru složek 1 : 1 a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,57 gramu) .

B. Postup přípravy 2-3-(nebo 2,3-di)brom-4-(brommethyl)-1H-indol-1-ylbenzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení se postupovalo tak, že N-bromsukcinimid (v množství 3,615 gramu, což odpovídá 20,11 mmolu, což jsou 3,0 ekvivalenty) byl přidán do roztoku obsahujícímu sloučeninu A, to znamená sloučeninu připravenou postupem podle shora uvedeného provedení A (v množství 1,557 gramu, což odpovídá 6,70 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) v chloridu uhličitém (v množství 134 mililitru, což je 0,05 M roztok) a v benze-  
nu (v množství 26,8 mililitru, 0,25 M) a takto získaná reakční směs byla potom umístěna do blízkosti lampy s ostrým osvětlením a při teplotě místnosti byla takto ponechána po dobu 3 hodin. Takto vzniklá reakční směs byla potom zředěna chloroformem (v množství 134 mililitrů, což je 0,05 M roztok), potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C , zfiltrována a zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 100 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a chloroformu v poměru 1 : 1 , přičemž potom následovalo eluování stejnou směsí ovšem v poměru jednotlivých složek 2 : 3 , a potom eluování stejnou směsí v poměru uvedených složek 1 : 2 , přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 2,268 gramu).

C. Postup přípravy 2-3-(nebo 2,3-di)brom-4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-

-1H-indol-1-yl/benzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B, to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení B (v množství 2,268 gramu, což odpovídá 4,84 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), spojena se sloučeninou C připravenou postupem podle příkladu 5, provedení C (v množství 993 miligramů, což odpovídá 5,32 mmolu, což je 1,1 ekvivalentu) a tato směs byla potom rozpuštěna v t-butanolu (v množství 9,7 mililitru, což je 0,5 M roztok) a dimethylformamidu (v množství 9,7 mililitru, což je 0,5 M roztok). Takto získaná reakční směs byla potom zpracovávána pomocí t-butoxidu draselného (v množství 671 miligramu, což odpovídá 5,80 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu), a potom byla tato směs zahřáta na teplotu 60 °C a při této teplotě byla tato reakční směs udržována po dobu 90 minut. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti a potom byla zředěna vodou (v množství 40 mililitrů) a extrahována ethylesterem kyseliny octové (ve formě 3 podílů po 30 mililitrech). Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt vodou (v množství 20 mililitrů) a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného (v množství 20 mililitrů), přičemž potom byl tento produkt sušen za pomoci síranu sodného, potom byl přefiltrován přes síran hořečnatý a potom byl zkoncentrován. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 100 gramů), přičemž eluování bylo prováděno směsí toluenu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 25 : 1 a tímto shora uvedeným postupem byla získána sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 1,865 gramu).

D. Postup přípravy 2-3-(nebo 2,3-di)brom-4-2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl-7-

methyl-1H-indol-1-yl-benzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina C, to znamená sloučenina získaná podle shora uvedeného provedení C (v množství 1,865 gramu, což odpovídá 3,24 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) rozpuštěna v ethanolu (v množství 32,4 mililitru, což je 0,1 M roztok) a potom bylo provedeno zpracovávání borohydridem sodným (v množství 124 miligramu, což odpovídá 3,24 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) přičemž tento borohydrid sodný byl rozpuštěn v ethanolu (v množství 12,4 mililitru), a toto zpracovávání bylo prováděno při teplotě místnosti. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, potom byla rychle přidána 1 N kyselina chlorovodíková a tato reakční směs byla zkoncentrována. K takto získanému zbytku byl potom přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a voda a tato vodná směs byla potom extrahována třikrát ethylesterem kyseliny octové. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen pomocí síranu sodného, potom byl tento podíl přefiltrován přes síran hořečnatý a potom byl tento podíl zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 50 gramů) a eluování bylo prováděno směsí chloroformu a eteru v poměru 10 : 1, potom stejnou směsí ovšem v poměru jednotlivých složek 5 : 1, přičemž takto byla získána sloučenina D uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1,638 gramu).

E. Postup přípravy 2-(4-(2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-indol-1-yl-benzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla

sloučenina D , to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení D (v množství 1,638 gramu, což odpovídá 2,84 mmolu, což je 1,0 ekvivalent) spojena s hydroxidem paladia na uhlíku (v množství 328 miligramů, 20 % hmotnostních), dále s triethylaminem (v množství 1,19 mililitru, což odpovídá 8,52 mmolu, což jsou 3,0 ekvivalenty) a ethanolem (v množství 56,8 mililitru, což je 0,05 M roztok) a tato reakční směs byla potom umístěna pod atmosféru plynného vodíku za pomoci balonu a v této atmosféře byla udržována po dobu 45 minut. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna methanolem (v množství 60 mililitrů), potom byla přefiltrována přes regenerovanou celulozu a potom byla zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 35 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 4 : 1 a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina E uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 1,188 gramu) .

F. Postup přípravy 2-butyl-4-chlor-1-    1-    2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-methanolu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina E , která byla získána podle shora uvedeného provedení E (v množství 1,119 gramu, což odpovídá 2,67 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), a dále tributylcínazid (v množství 2,218 gramu, což odpovídá 6,68 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu), rozpuštěny v xylenu (v množství 10,7 mililitru, 0,25 M) a tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 150 °C a při této teplotě byla potom udržována po dobu 5 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu místnosti a potom byla zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracováván

chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 75 gramů), přičemž eluování bylo prováděno směsí chloroformu, methanolu a kyseliny octové v poměru 30 : 1,5 : 0,05, přičemž potom následovalo eluování stejnou uvedenou směsí ovšem v poměru jednotlivých složek 30 : 3 : 0,05, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina F uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 940 miligramů).

G. Postup přípravy monolitné soli 2-butyl-4-chlor-1-  
1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-  
methyl-1H-imidazol-5-methanolu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina F, to znamená sloučenina získaná podle shora uvedeného provedení F (v množství 940 miligramů, což odpovídá 2,03 mmolu, což je 1,0 ekvivalent), rozpuštěna v methanolu (v množství 10 mililitrů, 0,2 M roztok) a ve vodném roztoku 1 N hydroxidu litného (v množství 10 mililitrů, což je 0,2 M roztok). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut a potom byla zkoncentrována. Takto získaný zbytek byl porom zpracováván chromatografickým způsobem na pryskyřici HP-20 (v množství 50 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito vody (v množství 400 mililitrů), dále 5 %-ního acetonu ve vodě (v množství 400 mililitrů), 10 %-ního acetonu ve vodě (v množství 400 mililitrů), 20 %-ního acetonu ve vodě (v množství 400 mililitrů) a 30 %-ního acetonu ve vodě (v množství 400 mililitrů). Takto získaný produkt byl získán při eluování 20 % roztokem a 30 % roztokem. Získané frakce byly zkoncentrována na objem asi 50 mililitrů a tento podíl byl potom lyofilizován. Produkt byl analyzován vyhodnocením NMR spektra, přičemž získaný produkt byl rozpuštěn ve vodě (v množství 50 mililitrů), potom byl zfiltrován přes polykarbonátovou membránu a potom byl opět lyofilizován, přičemž tímto způsobem byla získána

požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 708 miligramů).

#### P ř í k l a d 8

Postup přípravy monolitné soli 2-butyl-4-chlor-1-1-2-  
(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl-1-1H-benzimidazol-4-yl-1-methyl-1-1H-  
imidazol-5-methanolu.

##### A. Postup přípravy 4-methyl-1H-benzimidazolu.

Při provádění tohoto postupu byl 2,3-diaminotoluen (v množství 675 miligramu, což odpovídá 5,53 mmolu) rozpuštěn v 10 mililitrech suchého tetrahydrofuranu a v triethylaminu (v množství 0,77 mililitru, což odpovídá 5,53 mmolu). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu 0 °C a k této reakční směsi byl potom přidán 1,1-dichlormethylmethyleter (v množství 0,50 mililitru, což odpovídá 5,53 mmolu) a tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po 20 hodinách byla tato reakce zastavena přidávkem hydrogenuhličitanu sodného. Tímto způsobem byla získána vodná fáze, která byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové, potom byl tento produkt sušen za použití síranu hořečnatého, potom byl zfiltrován a použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž tímto způsobem bylo získáno 730 miligramů sloučeniny A uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě hnědé pevné látky, která byla potom použita pro další reakce bez přečišťování.

##### B. Postup přípravy 2-(4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-benzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla spojena sloučenina A, to znamená sloučenina připravená podle

výše uvedeného provedení A (v množství 133 miligramů, což odpovídá 1,01 mmolu), dále 2-fluorbenzoni-tril (v množství 164  $\mu$ l, což odpovídá 1,51 mmolu) a jemně rozmělněný uhličitan draselný v množství 279 miligramů, což odpovídá 2,02 mmolu, což bylo provedeno v 1 mililitru N,N-dimethylformamidu a tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 80 °C. Potom byla tato reakční směs promíchávána po dobu 20 minut a potom byl dimethylformamid odstraněn za použití vakua a takto vzniklá pevná hnědá látka byla potom rozdělena mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylester kyseliny octové. Tímto způsobem byla získána vodná fáze, která byla potom extrahována ethylesterem kyseliny octové, přičemž organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl požom sušen za pomoci síranu hořečnatého, potom byl tento podíl zfiltrován a použité rozpouštědlo bylo odstraněno. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom přečištěn mžikovým chromatografickým postupem (použito náplně 20 gramů silikagelu, eluování provedení s 50 %-ním ethylesterem kyseliny octové a hexanem), přičemž tímto způsobem bylo získáno 160 miligramů požadované sloučeniny B uvedené v záhlaví tohoto provedení ve formě bílé pevné látky.

C. Postup přípravy 2- $\sqrt$ 4-(brommethyl)-1H-benzimidazol-1-yl $\sqrt$ benzoni-trilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B, to znamená látka připravená podle shora uvedeného provedení B (v množství 71 miligramů, což odpovídá 0,30 mmolu) rozpuštěna v 5 mililitrech 50 %-ního chloridu uhličitého a benzenu. K této reakční směsi byl potom přidán azobisisobutyronitril (v množství 10 miligramů, což odpovídá 0,06 mmolu) a N-bromsukcinimid (v množství 65 miligramů, což odpovídá 0,36 mmolu) a tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 75 °C a při této teplotě byla udržována po dobu 4 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom

odstraněno , čímž byl získán zbytek, který byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (jako náplně bylo použito silikagelu v množství 20 gramů, jako elučního činidla 10 %-ního acetonu a toluenu), přičemž tímto způsobem bylo získáno 79 miligramů požadované sloučeniny C uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky.  
Teplota tání : 135 °C (za rozkladu).

D. Postup přípravy 2-4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-1H-benzimidazol-1-yl**benzonitrilu**.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina C , která byla připravena podle shora uvedeného provedení C (v množství 1,296 gramu, což odpovídá 4,15 mmolu) a 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd (v množství 949 miligramů, což odpovídá 4,15 mmolu), který byl připraven postupem podle příkladu 5, provedení C) rozpuštěny pod atmosférou argonu ve 20 mililitrech dichlormethanu. K takto získané reakční směsi byl potom přidán 1,8-diazabicyklo $\left[5.4.0\right]$ undec-7-en (v množství 0,621, což odpovídá 4,15 mmolu) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Použití rozpuštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua, čímž byl získán oranžový olejovitý materiál, a tento oranžový olej byl potom přečištěn postupem mžikové chromatografie (jako náplně použito 145 gramů silikagelu, jako elučního činidla 10 %-ního acetonu a toluenu), přičemž tímto shora uvedeným způsobem bylo vyrobeno 1,0563 gramů požadované sloučeniny D uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě žluté pevné látky.  
Teplota tání : 117 - 135 °C .

E. Postup přípravy 2-4-(2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl-1H-benzimidazol-1-yl**benzonitrilu**.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina D, to znamená sloučenina připravená postupem podle shora uvedeného provedení D (v množství 757 miligramů, což odpovídá 1,81 mmolu) suspendována v 8 mililitrech ethanolu a potom byl přidán borohydrid sodný (v množství 69 miligramů, což odpovídá 1,81 mmolu). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 50 minut, přičemž po tomto časovém intervalu se rozpustila všechna pevná látka. Potom byl odstraněn použitý ethanol a získaný zbytek (ve formě žlutého oleje) byl potom rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a 1N roztok hydroxidu sodného. Tímto způsobem byla získána vodná fáze, která byla extrahována ethylesterem kyseliny octové, přičemž organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen za pomoci síranu hořečnatého, potom byl tento podíl přefiltrován a použité rozpouštědlo bylo odstraněno. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom přečištěn postupem mžikové chromatografie (jako náplně použito 110 gramů silikagelu, jako elučního činidla použito 7 %-ního isopropanolu a toluenu), přičemž tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 675 miligramů požadované sloučeniny E uvedené v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky.

F. Postup přípravy monolitné soli 2-butyl-4-chlor-1-  
[1-(2H-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl]-1H-benzimidazol-  
4-yl]-methyl-1H-imidazol-5-methanolu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina E, to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení E (v množství 600 miligramů, což odpovídá 1,42 mmolu) a tributylcínazid (v množství 949 miligramů, což odpovídá 2,86 mmolu) rozpuštěna ve 4 mililitrech xylenů, což bylo provedeno pod atmosférou argonu, a potom byla tato reakční směs zahřáta na teplotu 110 °C a při této teplotě byla zahřívána po dobu 20 hodin.

Použité xyleny byly potom odstraněny za použití vakua, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl získán hnědý olej, který byl potom přečištěn metodou mžikové chromatografie (jako náplně bylo použito 165 gramů silikagelu ; jako elučního činidla bylo použito směsi obsahující 5 % kyseliny octové, 5 % methanolu, 50 % toluenu, 40 % ethylesteru kyseliny octové), přičemž tímto způsobem byl získán olej obsahující bílou nerozpustnou sraženinu. Tento zbytek byl potom rozpuštěn v methanolu a potom byl zfiltrován, přičemž tímto shora uvedeným způsobem bylo získáno 494 miligramů hnědého oleje. Tento olej byl potom rozpuštěn ve 2 mililitrech 1 N roztoku hydroxidu litného a tento produkt byl potom přečištěn v chromatografické koloně (jako náplně bylo použito 100 mililitrů pryskyřice HP-20 ; jako elučního činidla bylo použito postupně 100 mililitrů vody se 45 % acetonu a potom vždy 100 mililitrů vody s přibývajícím koncentrací acetonu o 5 % ) a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu v množství 255 miligramů ve formě vloček bílé pevné látky.

Teplota tání : 240 - 270 °C .

#### P ř í k l a d 9

Postup přípravy dvojlitné soli kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

- A. Postup přípravy 2-2,3-dibrom-4-(brommethyl)-1H-indol-1-ylbenzoni-trilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k reakční směsi obsahující 2-(4-methyl-1H-indol-1-yl)benzoni-tril (v množství 2,323 gramu, což odpovídá 0,01 molu, což je 1 ekvivalent), který byl připraven postupem podle příkla-

du 7, provedení A, ve 200 mililitrech chloridu uhličitého a 40 mililitrech benzenu přidán při teplotě místnosti N-bromsukcinimid (v množství 5,340 gramu, což odpovídá 0,03 molu, což jsou 3 ekvivalenty) a tato reakční směs byla potom umístěna poblíže lampy s ostrým osvětlením. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu celkově 5 hodin. Po 3 hodinách promíchávání a po 4 hodinách promíchávání byl k této reakční směsi přidán další podíl N-bromsukcinimidu (v množství 0,534 gramu, což odpovídá 0,003 molu, což jsou 3 ekvivalenty, a v množství 0,277 gramu, což odpovídá 0,0015 molu, což je 0,15 ekvivalentu). K této reakční směsi byl potom přidán methylenchlorid (v množství 200 mililitrů) a tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu 0 °C a potom byla zfiltrována. Takto získaný filtrát byl potom zkoncentrován a získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a methylenchloridu v poměru 1 : 1 a tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 3,28 gramu).

Chromatografie v tenké vrstvě :  $R_f = 0,65$  , toluen : ethylester kyseliny octové 10 : 1 , UV .

B. Postup přípravy 2-2,3-dibrom4-2(2-butyl-4-chlor-5-formyl-1H-indol-1-yl)methyl-7-1H-indol-1-yl-7benzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu provedení byl k roztoku, který obsahoval 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd (v množství 679 miligramů, což odpovídá 3,636 mmolu, což je 1,1 ekvivalentu), a který byl připraven postupem podle příkladu 5 , provedení C, v t-BuOH-DMF (v poměru 1 : 1 , v množství 13,2 mililitru, což je 0,25 M roztok), přidán t-BuOK (v množství 445 miligramu, což

odpovídá 3,966 mmolu, což je 1,2 ekvivalentu), a k jako připravovaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 25 minut. Potom byla k této reakční směsi přidána pevná sloučenina A, připravená podle shora uvedeného provedení A (v množství 1550 miligramů, což odpovídá 3,305 mmolu, což je 1 ekvivalent). Potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu 5 hodin a potom byla tato reakční směs vložena do 30 mililitrů vody a extrahována methylenchloridem (ve formě tří podílů po 30 mililitrech). Takto získané extrakty byly potom spojeny a spojený podíl těchto extraktů byl potom promyt vodou (v množství 10 mililitrů) a potom nasyceným roztokem chloridu sodného (v množství 10 mililitrů), přičemž potom byl tento podíl sušen za použití síranu hořečnatého, potom byl zfiltrován a zkoncentrován. Takto získaný zbytek byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 100 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 1335 miligramů).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,4$  , toluen : ethylester kyseliny octové 10 : 1 ,  
UV .

C. Postup přípravy 2-butyl-4-chlor-1-1-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval sloučeninu B, to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení B (v množství 1455 miligramů, což odpovídá 2,532 mmolu, což je 1 ekvivalent) a kyselinu sulfamovou (v množství 860 miligramů, což odpovídá 8,862 mmolu, což je 3,5 ekvivalentu) v tetrahydrofuranu (v množství 24 mililitrů, což je 0,1 M

roztok) , při teplotě 0 °C přidán chloritan sodný (v množství 801 miligramu, což odpovídá 8,862 mmolu, což představuje 3,5 ekvivalentu) ve vodě (v množství 24 mililitrů, což je 0,1 M roztok), a tento přírůstek byl prováděn postupně po kapkách. Potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, a potom bylo do reakční směsi přidáno 30 mililitrů methylenchloridu. Takto získaná vodná vrstva byla potom extrahována methylenchloridem (ve formě tří podílů po 30 mililitrech). Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly promyty vodou a potom bylo provedeno sušení za pomoci síranu hořečnatého a nakonec byl tento materiál zkoncentrován, přičemž byla získána 2-butyl-4-chlor-1- $\left[ \left[ \right] \right]$ 2,3-dibrom-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\left[ \right]$ -methyl $\left[ \right]$ -1H-imidazol-5-karboxylová kyselina.

V dalším postupu byl k této 2-butyl-4-chlor-1- $\left[ \left[ \right] \right]$ 2,3-dibrom-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\left[ \right]$ -methyl $\left[ \right]$ -imi-  
dazol-5-karboxylové kyselině v ethanolu (v množství 50,6 mililitru, což odpovídá 0,05 M roztoku) přidán 1 N roztok hydroxidu sodného (v množství 8,86 mililitru, což odpovídá 8,86 mmolu, což je 3,5 ekvivalentu) a dále hydroxid paladia na uhlíku (v množství 299 miligramu, 20 % hmotnostních). Takto získaná reakční směs byla potom umístěna pod atmosféru vodíku za použití balonu a pod touto atmosférou byla udržována po dobu 1 hodiny a 15 minut. Po 45 minutách byl k této reakční směsi přidán další podíl hydroxidu paladia na uhlíku (v množství 100 miligramů, 6,7 % hmotnostních). K této reakční směsi byla potom přidána voda (v množství 50 mililitrů) a methylenchlorid (v množství 200 mililitrů) přičemž potom byla tato reakční směs zfiltrována. K takto získanému filtrátu byl potom přidán 1 N roztok chlorovodíku a tento roztok byl přidáván v takovém množství dokud hodnota pH nedosáhla rozmezí 4 až 5 . Vzniklá vodná vrstva byla potom extrahována methylenchloridem. Tímto způsobem byly získány organické extrakty, které byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, přičemž potom byl tento roztok

sušen bezvodým síranem hořečnatým a potom byl zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu, methanolu a kyseliny octové v poměru 100 : 2 : 0,1, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 940 miligramů).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,3$ , ethylester kyseliny octové : methanol v poměru 5 : 1, UV.

D. Postup přípravy dvojlitné soli kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-71-72-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-7methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu C, to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení C (v množství 916 miligramů, což odpovídá 2,116 mmolu, což je 1 ekvivalent), dále  $Bu_3SnN_3$  (v množství 2108 miligramů, což odpovídá 6,348 mmolu, což jsou 3 ekvivalenty) a xylen (v množství 26,45 mililitru, což představuje 0,08 M roztok), zahřívána při teplotě 120 °C po dobu 49 hodin. Po ochlazení této reakční směsi na teplotu místnosti byl k této směsi přidán methanol (v množství 13,2 mililitru) a kyseliny octové (v množství 0,485 mililitru, což odpovídá 4 ekvivalentům) a takto získaná směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 dní. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována a získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, pyridinu, kyseliny octové a vody v poměru 40 : 1 : 1 : 0,5, přičemž podle shora uvedeného postupu byla připravena kyselina 2-butyl-4-chlor-1-71-72-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-7methyl-1H-imidazol-5-karboxylová.

Potom byla tato kyselina 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylová rozpuštěna v methanolu (v množství 20 mililitrů, což odpovídá 0,1 M roztoku). Potom byl k tomuto roztoku přidán roztok hydroxidu litného ve vodě (1 N roztok, v množství 5,29 mililitru, což odpovídá 5,29 mmolu, což jsou 2,5 ekvivalenty). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny, většina z použitého rozpouštědla byla potom z této reakční směsi odpařena za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom zpracován chromatografickým způsobem v koloně naplněné pryskyřicí HP-20, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi acetonu a vody (o koncentraci v rozmezí od 5 do 15 %), přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 472 miligramů).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f$  = 0,31, ethylester kyseliny octové : pyridin : kyselina octová : voda v poměru 10 : 1 : 1 : 0,5, UV.

#### P ř í k l a d 10

Postup přípravy dvojitné soli kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ benzimidazol-4-yl $\int$ -methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové.

- A, Postup přípravy 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1-(2-kyano-fenyl)-1H-benzimidazol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxaldehydu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly 2- $\int$ 4-(brommethyl)-1H-benzimidazol-1-yl $\int$ benzoni-tril (v množství 0,65 gramu, což odpovídá 2,08 mmolu; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 8, provedení C) a 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd (v množství 0,409 gramu, což odpovídá 2,19 mmolu; tato

sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 5, provedení C), umístěny do 20,8 mililitru bezvodého dimethylformamidu. Potom byl k této reakční směsi přidán čerstvě rozemletý uhličitan cesný (v množství 1,02 gramu, což odpovídá 3,12 mmolu) a takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Potom byla tato reakční směs rozdělena mezi ethylester kyseliny octové a vodu, přičemž organická fáze byla potom promývána solankou, potom byla usušena a nakonec zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán surový olej, který byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (jako náplně bylo použito  $\text{SiO}_2$ , jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a acetonu v poměru 80 : 20), přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina A, která je uvedena v záhlaví tohoto příkladu (v množství 0,68 gramu) ve formě bílé pevné látky.

B. Postup přípravy 2-butyl-4-chlor-1-    1-(2-kyanofenyl)-1H-benzimidazol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu provedení byla sloučenina A, to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení A (v množství 0,636 gramu, což odpovídá 1,52 mmolu) a kyselina sulfamová (v množství 0,368 gramu, což odpovídá 3,80 mmolu) rozpuštěny v 10,0 mililitrech suchého tetrahydrofuranu, přičemž takto získaný reakční roztok byl potom ochlazen na teplotu 0 °C. K této reakční směsi byl potom přidán roztok obsahující chloritan sodný (v množství 0,361 gramu, což odpovídá 4,0 mmolům) ve 4,0 mililitrech vody a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 45 minut. Takto získaná reakční směs byla potom rozdělena mezi methylenchlorid a vodu, přičemž byla získána organická fáze, který byla potom sušena a zkoncentrována. Tímto způsobem byl získán surový olej, který byl potom přečištěn mžikovým chromatografic-

kým postupem (jako náplně bylo použito  $\text{SiO}_2$  ; jako elučního činidla bylo použito směsi acetonu, hexanu, methanolu a kyseliny octové v poměru 60 : 25 : 10 : 5) , přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 0,474 gramu).

- C. Postup přípravy 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-benzimidazol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B, to znamená sloučenina připravená postupem podle shora uvedeného provedení B (v množství 0,462 gramu, což odpovídá 1,06 mmolu) a tributylazid (v množství 1,41 gramu, což odpovídá 4,24 mmolu) spojeny v 6,0 mililitrech xylenu, přičemž takto získaná reakční směs byla zahřáta na teplotu 100 °C a při této teplotě byla zahřívána po dobu 18 hodin. Takto připravená reakční směs byla potom zkoncentrována na polovinu původního objemu a potom byl tento zbytek zahříván po dobu dalších 18 hodin. Tato reakční směs byla potom opět zkoncentrována, přičemž získaný zbytek byl přečištěn chromatografickou mžikovou metodou (jako náplně bylo použito  $\text{SiO}_2$  , jako elučního činidla bylo použito směsi toluenu, acetonu a kyseliny octové v poměru 70 : 23 : 7) , přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 0,450 gramu).

- D. Postup přípravy dvojlitné soli 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ benzimidazol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině C , to znamená ke sloučenině připravené podle shora uvedeného provedení C (v množství 0,435 gramu, což

odpovídá 0,912 mmolu) přidáno 2,1 mililitru 1,0 M roztoku hydroxidu litného ve vodě. K takto získané reakční směsi bylo potom přidáno dalších 7 mililitrů vody a 0,5 mililitru methanolu za účelem získání roztoku. Takto získaný roztok byl potom přečištěn v koloně naplněné pryskyřicí HP-20, přičemž jako elučního činidla bylo postupně použito 500 mililitrů vody a potom vždy stejný objem až do poměru 80 % vody : 20 % methanolu při vzrůstající koncentraci 2 %. Takto získaný produkt byl potom shromážděn, potom byl veden přes miliporový filtr a nakonec byl lyofilizován, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná konečná sloučenina (v množství 0,377 gramu) uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky.  
Teplota tání :  $>280^{\circ}\text{C}$ .

#### P ř í k l a d 11

Postup přípravy draselné soli butylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-indol-4-yl $\int$ -methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové.

- A. Postup přípravy butylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke směsi obsahující 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylovou kyselinu (v množství 661 miligramů, což odpovídá 1,527 mmolu, což je 1 ekvivalent, přičemž tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C) a n-butyljodid (v množství 562 miligramů, což odpovídá 3,054 mmolu, což jsou 2 ekvivalenty) v dimethylformamidu (v množství 3,05 mililitru, což odpovídá roztoku 0,5 M) pod atmosférou

argonu přidán uhličitan cesný (v množství 1244 miligramů, což odpovídá 3,818 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny. K této reakční směsi byl potom přidán ethylester kyseliny octové a tato směs byla potom zfiltrována. Takto získaný filtrát byl potom promyt tlumícím roztokem o pH přibližně 4, a potom byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, přičemž potom byl tento podíl sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl tento roztok zkoncentrován. Takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickou metodou za použití silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 5 : 1, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná sloučenina **4** uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 671 miligramů).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :  $R_f = 0,21$ , eluční činidlo hexan a ethylester kyseliny octové v poměru 3 : 1.

B. Postup přípravy draselné soli butylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl-1H-indol-4-yl-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu **A**, to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení **A** (v množství 693 miligramů, což odpovídá 1,417 mmolu, což je 1 ekvivalent), dále tributylcínazid (v množství 2,353 gramu, což odpovídá 7,086 mmolu, což je 5 ekvivalentů) a xylen (v množství 1 mililitr) zahřívána při teplotě 100 °C po dobu přes noc. Takto získaná reakční směs byla potom zpracovávána chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu, ethylesteru kyseliny octové a kyseliny octové v poměru 100 : 8 ~ 15 : 1, a

potom bylo eluování prováděno se směsí hexanu, ethylesteru kyseliny octové a kyseliny octové v poměru 60 : 40 : 1 , přičemž tímto způsobem byla získána kyselina 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylová.

Tato kyselina 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylová byla potom rozpuštěna v methanolu (v množství 28 mililitrů, což odpovídá koncentraci 0,05 M) a k této reakční směsi byl potom přidán hydrogenuhličitan draselný ve formě roztoku ve vodě (roztok o koncentraci 1 N, v množství 1,84 mililitru, což odpovídá 1,84 mmolu, což je 1,3 ekvivalentu). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 minut, přičemž potom bylo přidáno 10 mililitrů vody a část rozpouštědla byla potom odpařena za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom zpracováván chromatografickou metodou v koloně naplněné pryskyticí HP-20, přičemž jako elučního činidla bylo použito vody a potom bylo eluování prováděno se směsí vody a acetonu v poměru 100 : 25  $\sim$  40 , přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 581 miligramů).

#### P ř í k l a d 12

Postup přípravy dvojlitné soli kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 2,3-dibrom-1- $\int$ 2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byly 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 2,3-dibrom-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylová kyselina (v množství 0,3 gramu, což odpovídá 0,51 mmolu, přičemž tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C),

a tributylcínazid (v množství 0,51 gramu, což odpovídá 1,5 mmolu) rozpuštěny ve 0,3 mililitru toluenu, přičemž takto připravená reakční směs byla zahřáta na teplotu 80 °C a při této teplotě byla potom udržována po dobu 15 hodin. Takto získaná surová reakční směs byla potom zpracovávána chromatografickým způsobem přímo po jejím získání, přičemž bylo použito 80 gramů silikagelu Mersk a jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu, ethylesteru kyseliny octové a kyseliny octové v poměru 60 : 40 : 0,2. Odpovídající vhodné frakce byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byl takto získaný zbytek rozpuštěn ve 4 mililitrech směsi methanolu a 1 N roztoku hydroxidu litného v poměru 1 : 1 . Tento materiál byl potom zpracováván chromatografickým postupem, přičemž bylo použito 80 mililitrů pryskyřice HP-20 a jako elučního činidla bylo použito vodného systému obsahujícího 15 % acetonu. Vhodné odpovídající frakce byly potom spojeny a takto získaný spojený podíl byl potom zkoncentrován na objem 100 mililitrů, potom byl tento podíl zfiltrován za pomžití milliporového papíru a nakonec byl tento podíl lyofilizován. Tento lyofilizovaný podíl byl potom sušen za pomoci oxidu fosforečného P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> , přičemž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 0,24 gramu) ve formě bílé pevné látky.

P ř í k l a d                    13

Postup přípravy draselné soli 2-methyl-1-(2-methyl-1-oxo-propoxy)propylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

A.    Postup přípravy 1-methylethylesteru kyseliny

2-chlor-3-methylbutanové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k čerstvě připravenému chloridu zinečnatému (v množství 27,3 miligramu) a isobutyrylchloridu (v množství 4,92 mililitru, což odpovídá 46,9 mmolu) v methylenchloridu (v množství 10 mililitrů) při teplotě 10 °C přidán isobutyraldehyd (čerstvě připravený destilací) (v množství 4,26 mililitru, což odpovídá 46,9 mmolu), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách a teplota reakční směsi byla udržována na < 25 °C. Poté, co byl uvedený přídavek ukončen, byla takto získaná reakční směs promíchávána po dobu 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Takto připravená reakční směs byla potom promyta 20 %-ním roztokem NaOAc, potom byl reakční roztok sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého, potom byl tento roztok zfiltrován a potom zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 6,0 gramů) ve formě čiré kapaliny.

B. Postup přípravy 2-methyl-1-(2-methyl-1-oxopropoxy)propylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl/methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly 2-butyl-4-chlor-1-1-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl-1-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina (v množství 630 miligramů, což odpovídá 1,46 mmolu; přičemž tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C), dále sloučenina A připravená podle shora uvedeného provedení A (v množství 1,04 gramu, což odpovídá 5,84 mmolu), jodid sodný (v množství 438 miligramů, což odpovídá 2,92 mmolu), uhličitán cesný (v množství 2,14 gramu, což odpovídá 6,57 mmolu) a dimethylformamid

(v množství 3,2 mililitru) spojeny a takto připravená reakční směs byla promíchávána při teplotě 60 °C po dobu 7 hodin. Potom byla tato reakční směs zředěna ethylesterem kyseliny octové a nakonec byla zfiltrována. Tímto způsobem byla získána organická fáze, která byla potom promyta tlumícím roztokem o hodnotě pH 4 (ve formě dvou podílů o objemu 25 mililitrů), potom tlumícím roztokem o hodnotě pH 7 (ve formě dvou podílů o objemu 25 mililitrů), potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (ve formě jednoho podílu o objemu 25 mililitrů), přičemž potom bylo provedeno sušení přes bezvodý síran hořečnatý, filtrace a zkoncentrování produktu, za vzniku čirého oleje. Tento olej byl potom přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu Merck (v množství 240 mililitrů), přičemž jako elučního činidla bylo použito systému ethylester kyseliny octové a hexan v poměru 2 : 7 , přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 451 miligramů).

- C. Postup přípravy 2-methyl-1-(2-methyl-1-oxopropoxy)-propylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl $\int$ -1H-indol-4-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B , to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení B (v množství 451 miligramů, což odpovídá 0,784 mmolu) a tributylcínazid (v množství 1,3 gramu, což odpovídá 3,9 mmolu) v xylenech (v množství 0,45 mililitru) promíchávány v uzavřené nádobě při teplotě 93 °C po dobu 17,5 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom umístěna přímo na silikagel Merck (v množství 46 gramů) za účelem provedení chromatografického zpracování, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, hexanu a kyseliny octové v poměru 40 : 59 : 1 . Frakce, které obsahovaly požadovaný produkt,

byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom opět přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a hexanu v poměru 35 : 1 : 64 . Požadovaná sloučenina C , která je uvedena v záhlaví tohoto provedení byla získána v množství 435 miligramů ve formě oleje.

D. Postup přípravy draselné soli 2-methyl-1-(2-methyl-1-oxopropoxy)propylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-7methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině C , to znamená ke sloučenině připravené postupem podle shora uvedeného provedení C (v množství 424 miligramů, což odpovídá 0,70 mmolu) v acetonu (v množství 1 mililitr) přidáván 1 M roztok hydrogenuhlitanu draselného (v množství 0,75 mililitru, což odpovídá 0,75 mmolu) dokud hodnota pH této reakční směsi nedosáhla pH = 8 . Při provedení chromatografické analýzi v tenké vrstvě v této fázi postupu bylo zjištěno, že došlo k určitému rozkladu. Tento roztok byl potom v další fázi zkoncentrován za použití vakua a potom byl přečištěn na pryskyřici HP-20. Takto získaný produkt byl potom směsí acetonu a vody o koncentraci 25 % až 30 % , přičemž produkt byl potom lyofilizován za pomoci přibližně 30 mililitrů ethanolu, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílého lyofilizátu (v množství 280 miligramů).

P ř í k l a d 14

Postup přípravy draselné soli 1-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-2-methylpropylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-

1-(2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

- A. Postup přípravy 1-chlor-2-methylpropylesteru kyseliny 2,2-dimethylpropanové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k čerstvě připravenému chloridu zinečnatému (v množství 27,3 miligramu) a trimethylacetylchloridu (v množství 5,11 mililitru, což odpovídá 41,5 mmolu) v methylenchloridu (v množství 10 mililitrů) při teplotě 10 °C přidán isobutyraldehyd (čerstvě destilovaný) (v množství 3,77 mililitru, což odpovídá 41,5 mmolu), přičemž tento přírůstek byl proveden pomalým způsobem po kapkách, přičemž teplota reakční směsi byla udržována na < 25 °C. Poté co byl tento přírůstek dokončen byla takto získaná reakční směs promíchávána po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Takto připravená reakční směs byla potom promyta 20 %-ním roztokem NaOAc, potom byl tento roztok sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla připravena požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 3,25 gramů) ve formě čiré kapaliny.

- B. Postup přípravy 2-methyl-1-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)propylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující 2-butyl-4-chlor-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylovou kyselinu (v množství 550 miligramů, což odpovídá 1,27 mmolu, přičemž tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C), dále sloučeninu A připravenou podle shora uvedeného provedení A (v množství 979 miligramů, což odpovídá 5,08 mmolu), jodid sodný (v množství 381 miligramů, což představuje 2,54 mmolu) a dále uhličitán cesný (v

množství 1,86 gramu, což odpovídá 5,72 mmolu) ve 2,5 mililitrech dimethylformamidu, byla zahřívána při teplotě 60 °C po dobu 7 hodin v uzavřené nádobě se zabroušenou zátkou. Potom byla takto získaná reakční směs ochlazena a potom byla zředěna pomocí 110 mililitrů ethylesteru kyseliny octové a potom byla tato směs zfiltrována. Získaný organický extrakt byl porom propláchnut třikrát 15-ti mililitrovými podíly tlumícího roztoku o hodnotě pH = 4, potom 20 mililitry směsi vody a solanky v poměru 1 : 1 a potom 30 mililitry solanky, přičemž potom byl tento roztok sušen pomocí bezvodého síranu hořečnatého a potom byl zkoncentrován za použití vakua a tímto způsobem bylo získáno 1,3 gramu surového produktu. Tento produkt byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu (v množství 75 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 4 : 1, a tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 567 miligramů požadované sloučeniny B uvedené v záhlaví tohoto provedení.

C. Postup přípravy draselné soli 1-(2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)-2-methylpropylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-1-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla sloučenina B, to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení B (v množství 553 miligramů, což odpovídá 0,939 mmolu), tributylcínazid (v množství 1,56 gramu, což odpovídá 4,69 mmolu) a xyleny (v množství 1 mililitr) spojeny a tato reakční směs byla potom zahřívána v uzavřené nádobě se zabroušenou zátkou při teplotě 93 °C po dobu 18 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena a potom byla přímo bez dalšího zpracování přečištěna chromatografickým postupem na silikagelu (v množství 100 gramů), přičemž ako elučního činidla bylo použito

směsi ethylesteru kyselinyoctové, kyseliny octové a hexanů v poměru 40 : 1 : 80 . Frakce obsahující požadovaný produkt byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byl tento podíl edpařován společně s toluenem, přičemž tímto způsobem bylo získáno 533 miligramů základní kyselé formy požadované sloučeniny uvedené v záhlaví tohoto příkladu (což odpovídá 0,843 mmolu). Tato základní kyselá forma (neboli kyselina) byla potom převedena na odpovídající draselnou sůl přidávkem hydrogenuhličitanu draselného (v množství 101 miligramů, což odpovídá 1,01 mmolu) a vody k této kyselé formě, která byla předem rozpuštěna v minimálním množství methanolu. Takto získaný produkt byl potom přečištěn chromatografickým postupem s reverzní fází za použití náplně pryskyřice HP-20 a jako elučního činidla směsi vody a acetonu, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 0,49 gramu) .

#### P ř í k l a d 15

Postup přípravy draselné soli 2-(diethylamino)-2-oxoethyl-esteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl)methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

##### A. Postup přípravy 2-chlor-N,N-diethylacetamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval kyselinu chloroctovou (v množství 10 gramů, což odpovídá 0,11 molu) v methylenchloridu (v množství 530 mililitrů) při teplotě 0 °C přidán hydrochlorid diethylaminu (v množství 15,3 gramu, což odpovídá 0,14 molu) , dále hydrochlorid 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidu (v množství 26,4 gramu, což

odpovídá 0,14 molu) a 4-methylmorfolin (v množství 29 mililitrů, což odpovídá 0,27 molu). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C a potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom promyta vodou, potom 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (dokud vodná fáze nebyla bezbarvá) a potom nasyceným roztokem chloridu sodného, přičemž byl tento podíl sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého, potom byl zfiltrován a potom byl zkoncentrován, čímž byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě žlutého oleje (v množství 9,3 gramu).

B. 2-(diethylamino)-2-oxoethylester kyseliny  
2-butyl-4-chlor-1-71-(2-kyanofenyl)-1<sup>H</sup>-indol-  
4-yl<sup>7</sup>methyl<sup>7</sup>-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly spojeny 2-butyl-4-chlor-1-71-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl<sup>7</sup>methyl<sup>7</sup>-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina (v množství 331 miligramů, což odpovídá 0,77 mmolu; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C), dále sloučenina A připravená podle shora uvedeného provedení A (v množství 229 miligramů, což odpovídá 1,53 mmolu), dále jodid sodný (v množství 172 miligramů, což odpovídá 1,15 mmolu), uhličitán cesný (v množství 622 miligramů, což odpovídá 1,91 mmolu) a dimethylformamid (v množství 1,5 mililitru), přičemž takto získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 5,5 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna ethylesterem kyseliny octové a potom byla zfiltrována. Tímto způsobem byla získána organická fáze, která byla potom promyta tlumícím roztokem o hodnotě pH = 4 (ve formě tří podílů po 30 mililitrech), dále tlumícím roztokem o hodnotě pH = 7 (ve formě tří podílů po 30 mililitrech), potom

nasyceným roztokem chloridu sodného (ve formě jednoho podílu po 30 mililitrech), přičemž potom byl tento podíl sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého, potom byl zfiltrován a potom zkoncentrován za vzniku žlutého oleje. Tento žlutý olej byl potom přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu Merck (v množství 250 mililitrů), přičemž jako elučního činidla bylo použito 40 %-ní směsi ethylester kyseliny octové/hexan, přičemž tímto způsobem bylo připraveno 401 miligramů požadované sloučeniny B uvedené v záhlaví tohoto provedení.

C. Postup přípravy 2-(diethylamino)-2-oxoethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-71-72-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-7methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly sloučenina B, která byla připravena podle shora uvedeného provedení B (v množství 401 miligramů, což odpovídá 0,79 mmolu) a tributylcínazid (v množství 0,8 gramu, což odpovídá 2,4 mmolu) v xylenech (v množství 0,8 mililitru) promíchávány v uzavřené nádobě se zabroušenou zátkou při teplotě 100 °C po dobu 24 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom umístěna přímo na silikagel Merck (v množství 46 gramů) za účelem provedení chromatografického zpracování, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu a kyseliny octové v poměru 70 : 29 : 1. Při tomto zpracování byly odebrány dvě frakce, které byly potom opětně přečišťovány odděleně na silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito pokaždé směsi ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a hexanu v poměru 60 : 1 : 39. Požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu byla získána ve formě žluté pevné látky (v množství 484 miligramů).

- D. Postup přípravy draselné soli 2-(diethylamino)-2-oxoethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\left[ \left[ \left[ 1-\left[ 2-(2H\text{-tetrazol-5-yl})\text{fenyl} \right] \right] \right] \right]$ -1H-indol-4-yl)methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině C, která byla připravena podle shora uvedeného provedení C (v množství 484 miligramů, což odpovídá 0,82 mmolu) v methanolu (v množství 1 mililitr) přidán 1 M roztok hydrogenuhličitanu draselného (v množství 0,9 mililitru, což odpovídá 1,1 mmolu), přičemž hodnota pH byla v konečné fázi 8. Takto získaný roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byl tento roztok přečištěn chromatografickou metodou s reverzní fází za použití náplně pryskyřice HP-20. Takto získané frakce s produktem, které byly získány eluováním pomocí směsi ethanolu a vody o koncentraci v rozmezí od 20 do 30 %, byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom zfiltrován a lyofilizován, přičemž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení ve formě světle žlutého lyofilátu (v množství 270 miligramů).

P ř í k l a d 16

Postup přípravy 2-butyl-1- $\left[ \left[ \left[ 1-\left[ 2-(2H\text{-tetrazol-5-yl})\text{fenyl} \right] \right] \right] \right]$ -1H-indol-4-yl)methyl-1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

- A. Postup přípravy 2-butyl-1- $\left[ \left[ \left[ 2,3\text{-dibrom-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl} \right] \right] \right]$ -methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke 2-butyl-1H-imidazol-5-karboxaldehydu (v množství 161 miligramů, což odpovídá 1,058 mmolu, což je 1 ekvivalent; přičemž tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1,

provedení H) a 2- $\sqrt{2,3}$ -dibrom-4-(brommethyl)-1H-indol-1-yl $\sqrt{\text{benzoni}}\text{trilu}$  (v množství 546 miligramů, což odpovídá 1,164 mmolu, což je 1,1 ekvivalentu ; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C) v dimethylformamidu (v množství 4,4 mililitru, což odpovídá 0,24 M roztoku) , přidán uhličitan cesný (v množství 862 miligramů, což odpovídá 2,646 mmolu, což je 2,5 ekvivalentu) . Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 50 °C po dobu 2 hodin. Potom byl k této reakční směsi přidán methylenchlorid a tato směs byla potom zfiltrována. Takto získaný filtrát byl potom promyt vodou, potom byl sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl tento podíl zkoncentrován. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom zpracováván chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi toluenu a ethyleteru v poměru 4 : 1 , přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 451 miligramu).

Chromatografie v tenké vrstvě (TLC) :

$R_f = 0,4$  , silikagel, hexan a ethylacetát v poměru 2 : 3 .

B. Postup přípravy 2-butyl-1- $\sqrt{\sqrt{1}}$ -(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\sqrt{\text{methyl}}$ -1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině A , která byla připravena podle shora uvedeného provedení A (v množství 451 miligramů, což odpovídá 0,835 mmolu, což je 1 ekvivalent) a kyselině sulfamové (v množství 284 miligramů, což odpovídá 2,922 mmolu, což je 3,5 ekvivalentu) v tetrahydrofuranu (v množství 8,4 mililitru, což představuje 0,1 M roztok) při teplotě 0 °C přidán roztok chloritanu sodného (v množství 264 miligramů, což odpovídá 2,922 mmolu, což představuje 3,5 ekvivalentu)

ve vodě (v množství 8,4 mililitru, což představuje 0,1 M roztok). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Potom byla k této reakční směsi přidána voda (v množství 15 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla potom extrahována 10 %-ním roztokem methanolu v methylenchloridu. Tímto způsobem byl získán extrakt, který byl potom sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl tento podíl zkoncentrován, čímž byla získána kyselina 2-butyl-1- $\sqrt{\sqrt{2,3}}$ -dibrom-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\sqrt{\sqrt{7}}$ methyl $\sqrt{\sqrt{7}}$ -1H-imidazol-5-karboxylová.

V dalším postupu byl k této 2-butyl-1- $\sqrt{\sqrt{2,3}}$ -dibrom-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl $\sqrt{\sqrt{7}}$ methyl $\sqrt{\sqrt{7}}$ -1H-imidazol-5-karboxylové kyselině v ethanolu (v množství 26 mililitrů, což odpovídá 0,032 M roztoku) přidán roztok hydroxidu sodného ve vodě (1N roztok, v množství 2,923 mililitru, což odpovídá 2,923 mmolu, což je 3,5 ekvivalentu) a dále hydroxid paladia na uhlíku (v množství 186 miligramů). Takto připravená reakční směs byla potom umístěna pod atmosféru plynného vodíku za použití balonu a potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti. Po 1,5 hodině bylo k této reakční směsi přidáno 20 mililitrů vody a 40 mililitrů methanolu a takto získaný roztok byl potom zfiltrován. Tímto způsobem byl získán filtrát, který byl zkoncentrován na objem asi 20 mililitrů a potom byl tento roztok okyselen za pomoci 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové na hodnotu pH asi 2. Takto získaná reakční směs byla potom extrahována pomocí 10 %-ního methanolu v methylenchloridu. Tímto způsobem byl získán extrakt, který byl potom promyt solankou a potom byl tento podíl zkoncentrován. Získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickým postupem za použití silikagelu a jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, pyridinu, kyseliny octové a vody v poměru 40 : 1 : 1 : 0,5, přičemž tímto způsobem

byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto provedení (vmnožství 200 miligramů).

- C. Postup přípravy 2-butyl-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-7-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu B, to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení B (v množství 184 miligramů, což odpovídá 0,462 mmolu, což je 1 ekvivalent), dále tributylcínazid (v množství 613 miligramů, což odpovídá 1,847 mmolu, což jsou 4 ekvivalenty) a xylen (v množství 4,6 mililitru, což představuje 0,1 M roztok) promíchávána při teplotě 120 °C po dobu 24 hodin. Potom byla tato reakční směs ochlazená a potom byla zkoncentrována, přičemž takto získaný zbytek byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, pyridinu, kyseliny octové a vody v poměru 100 : 10 : 10 : 5, přičemž byla získána pevná látka, která byla potom znovu přečištěna chromatografickým postupem prováděným za vysokého tlaku v koloně YMC 5-10 ODS, přičemž při této kapalinové chromatografické metodě bylo jako elučního činidla použito směsi 50 % směsi vody, methanolu, CF<sub>3</sub>COOH v poměru 90 : 10 : 0,1 a 50 % směsi vody, methanolu a CF<sub>3</sub>COOH v poměru 90 : 800 : 0,9, čímž byla získána požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 140 miligramů).

P ř í k l a d 17

Postup přípravy draselné soli 1-(acetyloxy)ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)-

fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

A. Postup přípravy 1-chlorethylacetátu.

Při provádění postupu přípravy této shora uvedené sloučeniny byl k čerstvě připravenému chloridu zinečnatému (v množství 0,25 gramu) a acetylchloridu (v množství 11 mililitrů, což odpovídá 150,0 mmolu) při teplotě 10 °C přidán acetaldehyd (v množství 8,4 mililitru, což odpovídá 150 mmolům), přičemž toto přidávání bylo prováděno po kapkách a teplota reakční směsi byla udržována na < 20 °C. Po dokončení tohoto přidávání byla reakční směs promíchávána po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Takto získaná reakční směs byla potom rozdělena mezi methylenchlorid a 20 %-ní roztok acetátu sodného NaOAc, čímž byla získána organická fáze, která byla potom promyta dvakrát 20 %-ním roztokem acetátu sodného NaOAc a potom byla tato reakční směs zkoncentrována za použití vakua a tímto vznikla hnědá kapalina. Tento materiál byl potom přečištěn destilačním zpracováním při tlaku 3,724 kPa a při teplotě v rozmezí od 37 do 39 °C, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána sloučenina A uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 4,2 gramu) ve formě čiré kapaliny.

B. Postup přípravy 1-(acetyloxy)ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly spojeny kyselina 2-butyl-4-chlor-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylová (v množství 910 miligramů, což odpovídá 2,1 mmolu; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C), dále sloučenina B (v množství 930 miligramů, což odpovídá 7,6 mmolu), která byla připravena podle shora uvedeného

provedení B , dále jodid sodný (v množství 795 miligramů, což odpovídá 5,03 mmolu), dále uhličitan cesný (v množství 2,6 gramu, což odpovídá 7,97 mmolu) a dimethylformamid (v množství 4,0 mililitry), přičemž takto připravená reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna ethylesterem kyseliny octové a potom byla zfiltrována. Tímto způsobem byla získána organická fáze, která byla potom promyta tlumícím roztokem o hodnotě pH = 4 , což bylo provedeno celkem dvakrát, potom tlumícím roztokem o hodnotě pH = 7 , což bylo provedeno jednou, a potom nasyceným roztokem chloridu sodného, což bylo opět provedeno jednou, a potom byla tato reakční směs sušena bezvodým síranem hořečnatým, potom byl roztok přefiltrován a nakonec zkoncentrován, přičemž vznikl žlutý olej. Tato žlutá olejovitá hmota byla potom přečišťována chromatografickým postupem na silikagelu Merck (v množství 250 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 8 : 2 , přičemž tímto shora uvedeným postupem byla získána sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto příkladu v množství 1,06 gramu.

C. Postup přípravy 1-(acetyloxy)ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-71-72-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-7-1H-indol-4-yl-7methyl-7-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu B (v množství 943 miligramu, což odpovídá 1,82 mmolu), dále tributylcínazid (v množství 2,41 gramu, což odpovídá 7,27 mmolu) a xyleny (v množství 0,9 mililitru) zahřívána při teplotě 65 °C po dobu 42 hodin. K takto získané reakční směsi byl potom přidán další podíl tributylcínazidu (v množství 0,7 gramu, což odpovídá 2,11 mmolu) a tato reakční směs byla potom zahřívána na teplotu 70 °C a při této teplotě byla potom zahřívána

po dobu dalších 4 hodin. Takto vzniklá surová reakční směs byla potom zředěna přídavkem 1 mililitru methylenchloridu a tato reakční směs byla potom zpracována mžikovým chromatografickým způsobem na silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a hexanu v poměru 35 : 1 : 65 , přičemž potom následovalo eluování směsí ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a hexanů v poměru 50 : 5 : 50 a tímto shora uvedeným postupem byla získána sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto provedení.

- D. Postup přípravy draselné soli 1-(acetyloxy)ethyl-esteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině C (v množství 784 miligramu, což odpovídá 1,32 mmolu) , přičemž tato sloučenina byla připravena podle shora uvedeného provedení C , v absolutním ethanolu (v množství 1 mililitr) přidán 1 M roztok hydrogenuhličitanu draselného (v množství 1,45 mmolu, což odpovídá množství 1,1 mililitru), čímž se upravila hodnota pH této reakční směsi na hodnotu 8 . Takto získaný roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byl dvakrát přečištěn chromatografickým postupem s reverzní fází v koloně s náplní pryskyřice HP-20. Frakce, které obsahovaly produkt, byly potom eluovány směsí ethanolu a vody a koncentraci v rozmezí od 25 do 40 % , potom byly tyto získané podíly spojeny, zfiltrvány a nakonec byla provedena lyofilizace, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (v množství 534 miligramů).

P ř í k l a d 18

Postup přípravy 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl-esteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-∕∕1-∕∕2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl-∕∕1H-indol-4-yl-∕∕methyl-∕∕1H-imidazol-5-karboxylové.

- A. Postup přípravy 5-indanylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-∕∕1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl-∕∕methyl-∕∕1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla nejdříve připravena reakční směs obsahující 2-butyl-4-chlor-1-∕∕1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl-∕∕methyl-∕∕1H-imidazol-5-karboxylovou kyselinu (v množství 903 miligramů, což odpovídá 2,03 mmolu ; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C) , dále 5-indanol (v množství 307 miligramů, což odpovídá 2,29 mmolu), 2,6-dimethylaminopyridin (v množství 50,8 miligramu, což odpovídá 0,416 mmolu) a triethylamin (v množství 0,377 mililitru, což odpovídá 2,70 mmolu) v 9 mililitrech dichlormethanu, přičemž tato reakční směs byla ochlazena na ledové lázni a k této reakční směsi byl potom přidán hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (v množství 519 miligramů, což odpovídá 2,70 mmolu). Tato reakční směs byla umístěna do uzavřené nádoby se zabroušenou zátkou, přičemž byla ponechána ohřát na teplotu okolí a při této teplotě byla potom udržována po dobu přes noc a potom byla zředěna methylenchloridem a potom byla tato reakční směs propláchnuta vodou a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Tímto způsobem byl získán organický extrakt, který byl potom sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl tento podíl zkoncentrován za použití vakua, čímž bylo získáno 1,83 gramu surového produktu. Tento surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na 75 gramech silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito



A. Postup přípravy 1-chlor-2-methylpropylpropanoátu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k čerstvě připravenému chloridu zinečnatému (v množství 41 miligramů) v methylenchloridu (v množství 10 mililitrů) přidán propionylchlorid (v množství 5,0 gramů, což odpovídá 54,0 mmolu). Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu 10 °C a k této reakční směsi byl potom přidáván isobutyraldehyd (v množství 3,89 gramu, což odpovídá 54,0 mmolu), přičemž toto přidávání bylo prováděno po kapkách a teplota reakční směsi byla udržována na 25 °C. Po dokončení tohoto přídatku byla takto vzniklá reakční směs promíchávána po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Tato reakční směs byla potom promyta 20 %-ním roztokem acetátu sodného NaOAc a takto získaná organická fáze byla potom zkoncentrována za použití vakua a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná sloučenina A uvedená v záhlaví provedení.

B. Postup přípravy 2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propyl-esteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-2-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly spojeny kyselina 2-butyl-4-chlor-1-2-1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylová (v množství 870 miligramů, což odpovídá 2,01 mmolu; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C), dále sloučenina A (v množství 1,16 gramu, což odpovídá 7,03 mmolu), přičemž tato sloučenina byla připravena podle shora uvedeného provedení A, dále jodid sodný (v množství 754 miligramu, což odpovídá 5,03 mmolu), uhličitán cesný (v množství 2,3 gramu, což odpovídá 7,03 mmolu) a dimethylformamid (v množství 4,4 mililitru), přičemž tato reakční směs byla zahřáta na teplotu 80 °C a při této teplotě byla

tato reakční směs potom udržována podobu 6 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zředěna ethylesterem kyseliny octové, potom byla zfiltrována a promyta tlumícím roztokem o hodnotě pH = 4, potom vodou a potom solankou, přičemž potom byla tato reakční směs sušena pomocí bezvodého síranu hořečnatého a potom byl tento podíl zkoncentrován za použití vakua za vzniku 1,50 gramu surového produktu. Tento produkt byl potom zpracováván mžikovou chromatografickou metodou na 70 gramech silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylesteru kyseliny octové v poměru 8 : 2, přičemž byl získán produkt B uvedený v záhlaví tohoto příkladu (v množství 0,84 gramu).

- C. Postup přípravy 2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propyl-esteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1- $\int$  $\int$ 1- $\int$ 2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl- $\int$ methyl- $\int$ -1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu B (v množství 840 miligramů, což odpovídá 1,50 mmolu), to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení B, dále tributylcínazid (v množství 1,99 gramu, což odpovídá 6 mmolu) a xyleny (v množství 2 mililitry), zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 27 hodin, což bylo prováděno v uzavřené nádobě se zabroušenou zátkou. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazená na teplotu místnosti a potom byla přímo podrobena chromatografickému zpracování na 144 gramech silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, kyseliny octové a hexanů v poměru 35 : 1 : 65. Frakce obsahující produkt byly potom spojeny, přičemž bylo získáno 682 miligramů požadované sloučeniny C uvedené v záhlaví tohoto provedení.

- D. Postup přípravy draselné soli 2-methyl-1-(1-oxo-propoxy)propylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl-7-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině C (v množství 682 miligramy, což odpovídá 1,06 mmolu) v absolutním ethanolu (v množství 1 mililitr) přidán 1 M roztok hydrogenuhličitanu draselného (v množství 1,11 mililitru, což odpovídá 1,11 mmolu), přičemž hodnota pH tohoto roztoku byla upravena na 8. Takto získaný roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byl tento roztok přečištěn chromatografickou metodou s reverzní fází v koloně naplněné pryskyřicí HP-20. Frakce obsahující produkt byly potom eluovány směsí ethanolu a vody o koncentraci v rozmezí od 35 do 40 %, přičemž frakce obsahující produkt byly spojeny a tento spojený podíl byl přefiltrován a lyofilizován, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu ve formě bílé pevné látky (v množství 517 miligramů).

#### P ř í k l a d 20

Postup přípravy draselné soli ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl-1H-indol-4-yl-7-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

- A. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl-7-methyl-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly ethyljodid (v množství 561,5 miligramu, což odpovídá 3,60 mmolu) a uhličitan cesný (v množství 1,5 gramu, což odpovídá 4,5 mmolu) přidány do roztoku 2-butyl-4-chlor-1-

1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-yl7methyl7-1H-imidazol-5-karboxylové (v množství 779,2 miligramu, což odpovídá 1,80 mmolu ; tato sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 9, provedení C) v dimethylformamidu (v množství 3,72 mililitru). Takto získaná reakční směs byla potom ponechána zpracovávat po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti, přičemž potom byla tato reakční směs zředěna ethylesterem kyseliny octové a potom byla tato směs zfiltrována za účelem odstranění uhličitanu cesného. Takto získaný ethylacetátový podíl byl potom promyt tlumícím roztokem o hodnotě pH = 4 (ve formě dvou podílů po 20 mililitrech), potom tlumícím roztokem o hodnotě pH = 7 (ve formě dvou podílů po 25 mililitrech), a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (v množství 20 mililitrů) a v dalším byl tento podíl sušen přes bezvodý síran hořečnatý, potom byl tento podíl zfiltrován a nakonec zkoncentrován, čímž byla získána žlutá olejová hmota (v množství 890 miligramů). Tento žlutý olej byl potom zpracován mžikovouchromatografickou metodou na 83 gramech silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové v poměru 8 : 2 , a tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 662 miligramů požadované sloučeniny A uvedené v záhlaví tohoto provedení.

B. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl7-1H-indol-4-yl7methyl7-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly sloučenina A (v množství 598,8 miligramu, což odpovídá 1,3 mmolu) a tributylcínazid (v množství 1,73 gramu, což odpovídá 5,2 mmolu) v xylenech (v množství 6,64 mililitru) promíchávány pod uzavřením při teplotě 100 °C po dobu 30 hodin. Potom byl k této reakční směsi přidán další podíl tributylcínazidu (v množství 0,65 gramu, což odpovídá

1,95 mmolu) a tato reakční směs byla potom znovu zahřívána při uvedené teplotě po dobu 18 hodin. Potom byla tato reakční směs umístěna přímo na silikagel Merck za účelem chromatografického přečištění (množství silikagelu 228 mililitrů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové, hexanu a kyseliny octové v poměru 35 : 64 : 1 . Zímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná sloučenina B uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 585,3 miligramu) ve formě žlutého pevného materiálu.

- C. Postup přípravy draselné soli ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke sloučenině B (v množství 584 miligramů, což odpovídá 1,19 mmolu), která byla připravena podle shora uvedeného provedení B, v absolutním ethanolu (v množství 1 mililitr) přidán 1 M roztok hydrogenuhličitanu draselného (v množství 1,31 mililitru, což odpovídá 1,31 mmolu), přičemž hodnota pH byla upravena na 8 . Takto získaný roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua a potom byl přečištěn chromatografickým způsobem na pryskyřici HP-20. Takto získaný produkt byl eluován směsí ethanolu a vody o koncentraci v rozmezí od 25 do 40 % , přičemž potom byl tento produkt zfiltrován a lyofilizován, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení ve formě bílé pevné látky (v množství 510 miligramů).

P ř í k l a d                    21

Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-ylmethyl-4-(trifluor-

methyl)-1H-imidazol-5-karboxylové.

- A. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 4,4,4-trifluor-2-(hydroxyimino)-3-oxobutanové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující dusitan sodný (v množství 0,29 mmolu) ve 35 mililitrech vody přidáván pomalým způsobem po kapkách během intervalu 50 minut k míchanému roztoku chlazenému na ledové lázni obsahujícímu 22,8 gramu 4,4,4-trifluor-acetoacetátu ethylnatého (v množství 0,12 mmolu) ve 30 mililitrech kyseliny octové. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin za uvedených podmínek, přičemž teplota postupně vzrůstala na 15 °C. Použitá voda a kyselina octová byly potom odstraněna aplikací sníženého tlaku (azeotrop s toluenem). Tímto způsobem byl získán surový produkt, který byl potom rozdělen mezi ethylester kyseliny octové a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu draselného. Tímto způsobem vznikly jednotlivé vrstvy, které byly rozděleny. Takto získaná ethylacetátová vrstva byla potom promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného a potom solankou, přičemž potom byl tento podíl sušen pomocí síranu sodného a potom byl zkoncentrován, čímž bylo získáno 21,4 gramu požadované sloučeniny A uvedené vzhledem k tomu provedení ve formě světle žlutého oleje.

- B. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-1-hydroxy-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující valeraldehyd (v množství 9,87 mililitru, což odpovídá 92,9 mmolu) ve 150 mililitrech nasyceného ethanického amoniaku ochlazen na teplotu 0 °C a potom byla k této směsi přidána sloučenina A (v množství 19,8 gramu, což odpovídá 92,9 mmolu), přičemž tato sloučenina

byla připravena postupem podle shora uvedeného provedení A . Tímto způsobem byl získán červeno-oranžový roztok, který byl potom promícháván při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu po dobu 30 minut a potom následně při teplotě místnosti po dobu přes noc. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití sníženého tlaku a takto získaný produkt byl potom podroben současnému odpařování s eterem. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl potom rozpuštěn ve 150 mililitrech eteru a 0,1 gramu nerozpustného materiálu bylo potom odstraněno odfiltrováním. Tento filtrát byl potom zkoncentrován za sníženého tlaku, přičemž bylo získáno 27,7 gramu lepkavé tvrdé hmoty světle žluto-oranžového zabarvení. Tento materiál byl potom zpracováván mžikovou chromatografickou metodou na 750 gramech silikagelum přičemž jako elučního činidla bylo použito 2 litrů methylenchloridu, a potom následovalo eluování směsí methylenchloridu, methanolu a kyseliny octové v poměru 98 : 1 : 1 za vzniku požadované sloučeniny B uvedené v záhlaví tohoto příkladu (v množství 9,8 gramu) ve formě světle žluté pevné látky.  
Teplota tání : 77,5 - 80,5 °C .

C. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl ke směsi obsahující sloučeninu B (v množství 4,25 gramu, což odpovídá 15,00 mmolu) , která byla připravena postupem podle shora uvedeného provedení B , a dále acetát sodný (v množství 15 gramů) v methanolu (v množství 50 mililitrů) a vodě (v množství 50 mililitrů) při teplotě ledové lázně přidáván roztok chloridu titanitého (v množství 50 mililitrů 20 %-ního roztoku), přičemž tento přídavek byl prováděn postupně po kapkách během intervalu 20 minut a za míchání. Po jednohodinovém zpracování při teplotě 0 °C byla tato reakční směs ohřáta na teplotu místnosti a potom

byla promíchávána po dobu jedné hodiny. Takto získaný reakční produkt byl extrahován ethylesterem kyseliny octové (ve formě dvou podílů po 300 mililitrech). Takto získané organické vrstvy byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt kyselinou citronovou (v množství 100 mililitrů 5 %-ního roztoku), přičemž potom následovalo promývání vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (v množství 100 mililitrů), potom byl tento roztok sušen za pomoci bezvodého síranu hořečnatého a potom byl zkoncentrován za použití vakua a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná sloučenina C uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 3,42 gramu) ve formě pevné látky.  
Teplota tání: 51,0 - 53,0 °C .

D. Postup přípravy methylesteru kyseliny 1H-imidazol-4-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku, obsahujícímu ethylester kyseliny 2-butyl-1-hydroxy-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-5-karboxylové (v množství 506 miligramů, což odpovídá 2,14 mmolu), který byl rozpuštěn ve směsi 5 mililitrů methanolu a 10 mililitrů diethyleteru, přidán eterický diazomethan, přičemž množství takto přidaného eterického diazomethanu bylo takové, že bylo dosaženo vymizení výchozí použité kyseliny, což bylo potvrzeno chromatografickou analýzou v tenké vrstvě (TLC metoda). K tomuto roztoku byl potom přidán bezvodý síran hořečnatý a tento roztok byl potom zfiltrován a zkoncentrován za použití vakua. Potom byl tento produkt podroben zpracování mžikovou chromatografickou metodou na 10 gramech silikagelu Merck, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi trichlormethanu a hexanu v poměru  $\text{CHCl}_3$ :hexany 2 : 1, přičemž potom následovalo eluování směsí  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{Et}_2\text{O}$  v poměru 10 : 1, a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina D uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 540 miligramů).

E. Postup přípravy methylesteru kyseliny 1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující sloučeninu D (v množství 40,6 miligramu, což odpovídá 0,232 mmolu), to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení D, dále 2-fluorbenzonitril (v množství 38  $\mu$ l, což odpovídá 0,348 mmolu), uhličitan draselný (v množství 64,1 miligramů, což odpovídá 0,464 mmolu) a dále sloučeninu 18-koruna-6 (v množství 6,1 miligramu, což odpovídá 0,0232 mmolu) ve 0,23 mililitru dimethylformamidu zahřívána při teplotě 150 °C po dobu 150 minut. Po ochlazení takto získané reakční směsi na teplotu okolí byla tato reakční směs zředěna ethylesterem kyseliny octové, potom byla zfiltrována a nakonec byla propláchnuta tlumícím roztokem o pH = 4. Tímto způsobem byla získána vodná vrstva, která byla potom dále extrahována dvěma dalšími podíly ethylesteru kyseliny octové, čímž byly získány organické extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl byl potom propláchnut solankou, potom byl tento podíl sušen síranem sodným, potom byl tento podíl zfiltrován bezvodým síranem hořečnatým a nakonec byl zkoncentrován za použití vakua. Takto získaný zbytek byl potom podroben chromatografickému zpracování mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu Merk (použito 5 gramů), přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi trichlormethanu a hexanů v poměru  $\text{CHCl}_3$  : hexany 5 : 1, přičemž potom následovalo eluování za pomoci 100 %-ního trichlormethanu a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina E uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 61,6 miligramů).

F. Postup přípravy kyseliny 1-(2-kyanofenyl)-1H-indol-4-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly nejdříve spojeny sloučenina E (v množství 8,0 gramů, což odpovídá 28,95 mmolu), což je sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení E, dále 1 N roztok hydroxidu sodného (v množství 43,4 mililitru, což odpovídá 43,4 mmolu), dále methanol (v množství 43,4 mililitru, což odpovídá 43,4 mmolu) a tetrahydrofuran (v množství 43,4 mililitru), přičemž takto vyrobená reakční směs byla zahřáta na teplotu 50 °C. Potom byla tato reakční směs při této výše uvedené teplotě zahřívána po dobu 4 hodin a 40 minut, přičemž potom byla ochlazena na teplotu místnosti a k této reakční směsi byl v této fázi přidán 10 %-ní roztok kyseliny chlorovodíkové (v množství asi 50 mililitrů) za účelem vysrážení bílé pevné látky. Tato reakční směs byla potom zfiltrována a takto získaný produkt byl oddělen jako bílé pevná látka v množství 7,2 gramu.

G. Postup přípravy 2-4-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-ylbenzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku obsahujícímu sloučeninu F (v množství 7,17 gramu, což odpovídá 27,3 mmolu), to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení F, v tetrahydrofuranu (čerstvě oddestilovanému, v množství 27,3 mililitru) přidána směs obsahující boran a tetrahydrofuran ve formě komplexu (1M roztok v tetrahydrofuranu, v množství 27,3 mililitru) a takto získaná směs byla připravena při -20 °C. Potom byla tato reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě byla promíchávána po dobu 21 hodin. Potom byl takto získaný reakční roztok ochlazen na teplotu 0 °C a reakce byla skončena přidávkem 1 N roztoku hydroxidu sodného až byla hodnota pH upravena na 14. Takto získaný roztok byl potom extrahován eterem (v množství 3 podílů po 100 mililitrech), potom bylo provedeno promytí chloridem sodným a sušení za pomoci bezvodého síranu hořečnatého,

příčemž potom byla tato směs zfiltrována a zkoncentrována, příčemž vznikla světle zelená pevná látka. Tato pevná látka byla potom rekrystalována dvakrát ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu, čímž byla získána výsledná sloučenina G, to znamená požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 5,54 gramu).

H. Postup přípravy 2- $\left[4-(\text{brommethyl})-1\text{H-indol-1-yl}\right]$ -benzonitrilu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval sloučeninu G (v množství 5,46 gramu, což odpovídá 22 mmolům), to znamená sloučeninu připravenou podle shora uvedeného provedení G, v methylenchloridu (čerstvě oddestilovaného, v množství 60 mililitrů), při teplotě 0 °C přidán tetrabrommethan CBr<sub>4</sub> (v množství 10,2 gramu, což odpovídá 30,8 mmolu) a trifenyfosfin (v množství 7,5 gramu, což odpovídá 28,6 mmolu). Takto připravená reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 minut při teplotě 0 °C a potom byla ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po 2,5 hodinách byla tato reakční směs zředěna methylenchloridem a potom byla umístěna přímo na náplň silikagelu Merck v koloně (použito 66 gramů silikagelu), příčemž jako elučního činidla bylo použito směsi toluenu a hexanu v poměru 1 : 1 za účelem přečištění shora uvedeného produktu. Frakce obsahující produkt byly spojeny a potom byly zkoncentrovány a triturovány společně s chladným ethylesterem kyseliny octové, příčemž byla získána požadovaná sloučenina H uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 5,8 gramu).

I. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-1- $\left[\left[1-(2\text{-kyanofenyl})-1\text{H-indol-4-yl}\right]\text{methyl}\right]$ -4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-5-karboxylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla

směs obsahující sloučeninu C (v množství 470 miligramů, což odpovídá 1,78 mmolu), to znamená sloučeninu připravenou podle výše uvedeného provedení C, a uhličitan cesný (v množství 585 miligramů, což odpovídá 1,8 mmolu) v dimethylformamidu (v množství 4 mililitry), promíchávána při teplotě místnosti po dobu 15 minut. K takto získané reakční směsi byla potom přidána sloučenina H (v množství 555 miligramů, což odpovídá 1,78 mmolu), to znamená sloučenina připravená podle shora uvedeného provedení H. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Tímto způsobem se vydělila pevná látka, která byla zfiltrována a potom byla promyta ethylesterem kyseliny octové. Zfiltrovaný roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua a vzniklý zbytek byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné  $\text{SiO}_2$ , přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu v poměru 1 : 2, čímž byla získána požadovaná sloučenina I, uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 870 miligramů) ve formě oleje.

J. Postup přípravy ethylesteru kyseliny 2-butyl-1-  
[1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl]-1H-indol-4-yl-  
methyl-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-5-karbo-  
xylové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl roztok obsahující sloučeninu I (v množství 800 miligramů, což odpovídá 1,62 mmolu) a tri-n-butylcínazid (v množství 1,88 gramu, což odpovídá 5,66 mmolu) v xylenu (v množství 5 mililitrů), promícháván při teplotě pohybující se v rozmezí od 100 do 110 °C po dobu 24 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua a vzniklý zbytek byl potom přečištěn preparativním chromatografickým postupem. Frakce obsahující požadovaný produkt byly potom spojeny a zkoncentrovány, čímž byla získána

požadovaná sloučenina J uvedená v záhlaví tohoto provedení (v množství 675 miligramů).

Teplota tání : 93,0 - 95,0 °C .

P ř í k l a d 22

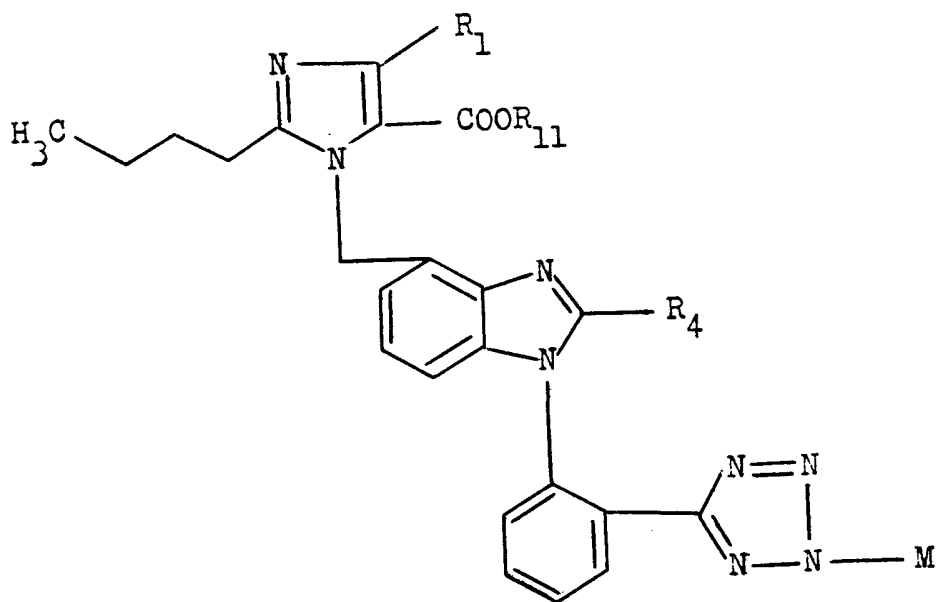
Postup přípravy dvojsodné soli kyseliny 2-butyl-1- $\sqrt{\sqrt{1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl}methyl-4-(trifluor-methyl)-1H-imidazol-5-karboxylové}$ .

Při provádění postupu podle tohoto provedení byla směs obsahující ethylester kyseliny 2-butyl-1- $\sqrt{\sqrt{1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl-1H-indol-4-yl}methyl-4-(trifluor-methyl)-1H-imidazol-5-karboxylové}$  (v množství 400 miligramů, což odpovídá 0,744 mmolu) a vodný roztok hydroxidu sodného (2N roztok, v množství 1,5 mililitru) v methanolu (v množství 5 mililitrů) promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována za použití vakua a získaný zbytek byl potom vložen do kolony s náplní pryskyřice HP-20, přičemž jako elučního činidla bylo použito vody, a potom následovalo eluování 30 %-ním methanolem ve vodě. Frakce obsahující požadovaný produkt byly potom spojeny a spojený podíl byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina uvedená v záhlaví tohoto příkladu (v množství 387 miligramů).

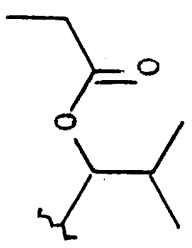
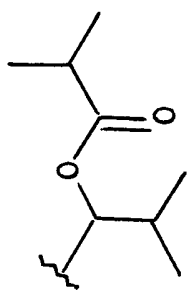
Teplota tání : > 250 °C .

P ř í k l a d y 23 - 82

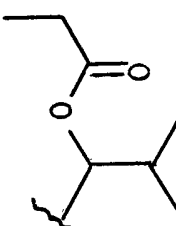
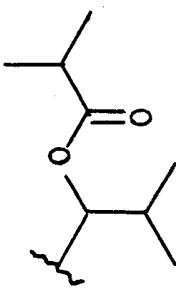
Při provádění postupů podle těchto příkladů bylo použito stejného principu a procedur jako je uvedeno ve shora uvedených příkladech, přičemž byly získány následující další sloučeniny podle uvedeného vynálezu.



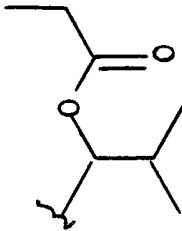
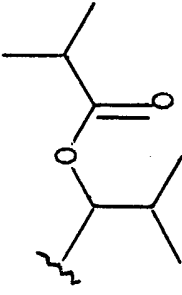
T a b u l k a

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	% C	% H	% N	ostatní
23	Cl	Li	H	Li	4,82 H <sub>2</sub> O	> 280	48,20	4,72	19,26	Cl 5,81
24	Cl	Et	H	Li	1,31 H <sub>2</sub> O	202-	56,23	5,25	20,91	Cl 6,57
25	Cl		H	K						
26	Cl		H	K						

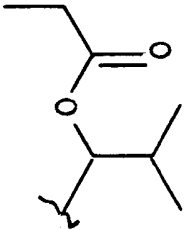
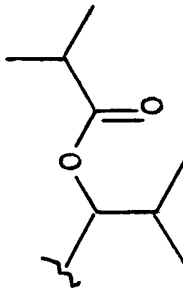
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplo- tání (°C)	% C	% H	% N	ostatní
27	CF <sub>3</sub>	Na	H	Na	2,68 H <sub>2</sub> O	245- 250	48,12	4,50	18,55	F 8,44
28	CF <sub>3</sub>	Et	H	Li	2,37 H <sub>2</sub> O	203- 210	53,28	4,98	18,98	F 9,47
29	CF <sub>3</sub>		H	K						
30	CF <sub>3</sub>		H	K						

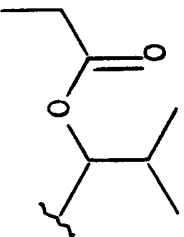
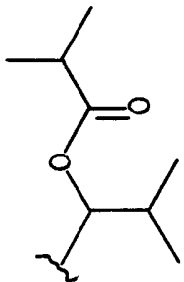
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)	% C	% H	% N	Ostatní
31	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Li	H	Li	1,53 H <sub>2</sub> O	> 220	50,37	3,40	18,37	F= 15,48
32	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	H	Li		olej	57,47	4,64	17,36	F= 15,13
33	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	H		187- 190	57,20	4,80	15,24	F=13,57
34	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		H	K						

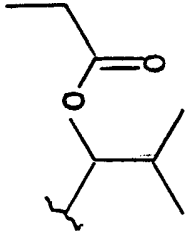
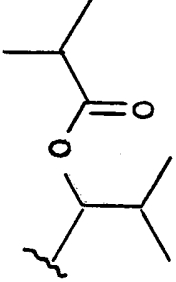
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	% C	% H	% N	Ostatní
35	Cl	Li	CF <sub>3</sub>	Li	2,5 H <sub>2</sub> O	>240	47,89	4,05	18,30	Cl=5,77 F=8,61
36	Cl	Et	CF <sub>3</sub>	K						
37	Cl		CF <sub>3</sub>	K						
38	Cl		CF <sub>3</sub>	K						
39	CF <sub>3</sub>	K	CF <sub>3</sub>	K						
40	CF <sub>3</sub>	Et	CF <sub>3</sub>	K						

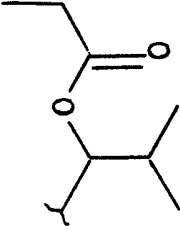
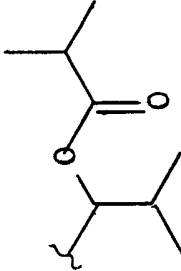
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	ostatní
41	CF <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub>	K						
42	CF <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub>	K						
43	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	K	CF <sub>3</sub>	K						
44	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	CF <sub>3</sub>	K						

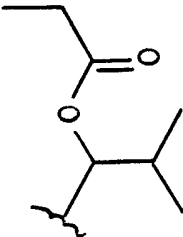
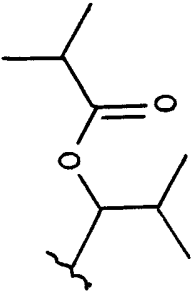
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
45	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub>	K						
46	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		CF <sub>3</sub>	K						
47	Cl	K	Br	K						
48	Cl	Et	Br	K						

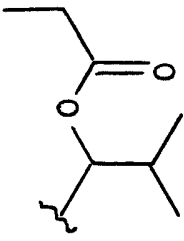
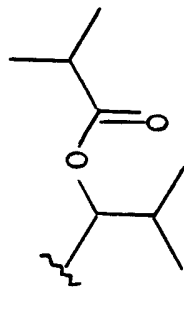
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
49	Cl		Br	K						
50	Cl		Br	K						
51	CF <sub>3</sub>	K	Br	K						
52	CF <sub>3</sub>	Et	Br	K						

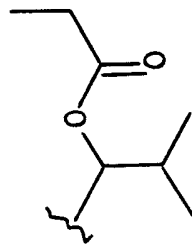
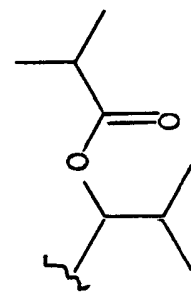
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
53	CF <sub>3</sub>		Br	K						
54	CF <sub>3</sub>		Br	K						
55	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	K	Br	K						
56	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Br	K						

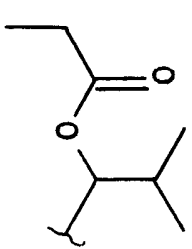
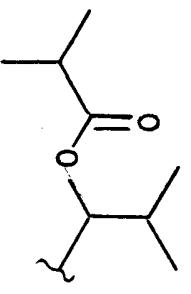
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
57	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		Br	K						
58	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		Br	K						
59	Cl	K	Cl	K						
60	Cl	Et	Cl	K						

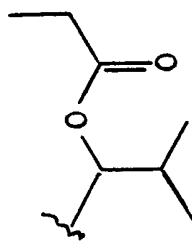
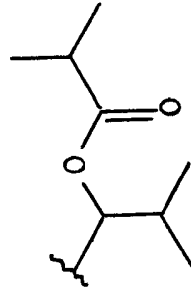
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpou- štědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
61	Cl		Cl	K						
62	Cl		Cl	K						
63	CF <sub>3</sub>	K	Cl	K						
64	CF <sub>3</sub>	Et	Cl	K						

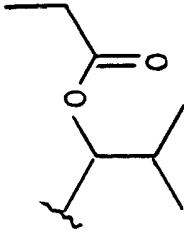
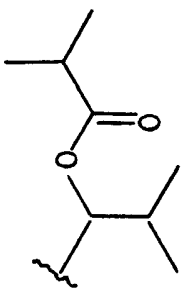
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
65	CF <sub>3</sub>		Cl	K						
66	CF <sub>3</sub>		Cl	K						
67	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	K	Cl	K						
68	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	Cl	K						

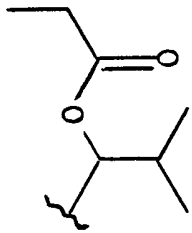
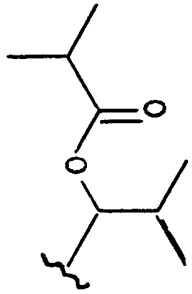
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Tepnota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
69	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		Cl	K						
70	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		Cl	K						
71	Cl	K	F	K						
72	Cl	Et	F	K						

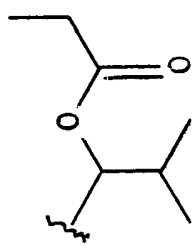
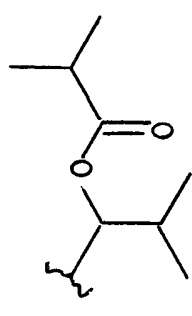
Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
73	Cl		F	K						
74	Cl		F	K						
75	CF <sub>3</sub>	K	F	K						
76	CF <sub>3</sub>	Et	F	K						

Tabulka (pokračování)

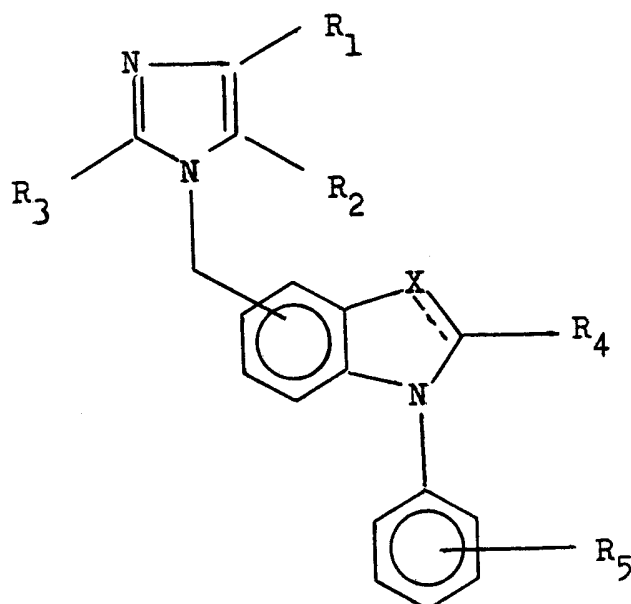
Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Teplota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
77	CF <sub>3</sub>		F	K						
78	CF <sub>3</sub>		F	K						
79	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	K	F	K						
80	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Et	F	K						

Tabulka (pokračování)

Příklad č.	R <sub>1</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>4</sub>	M	Rozpouštědlo	Tepnota tání (°C)	%C	%H	%N	Ostatní
81	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		F	K						
81	-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		F	K						

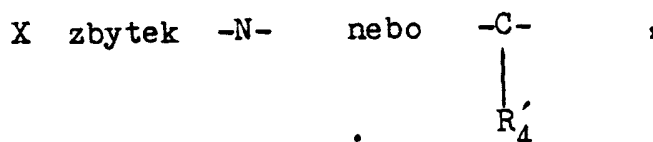
## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Sloučenina obecného vzorce I



(I),

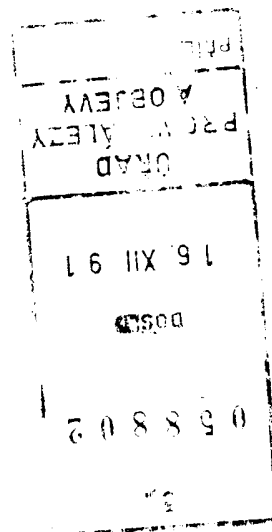
ve kterém znamená



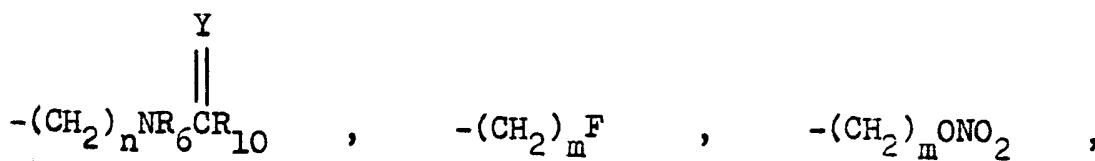
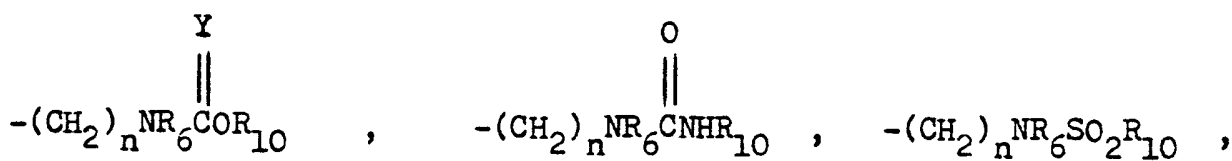
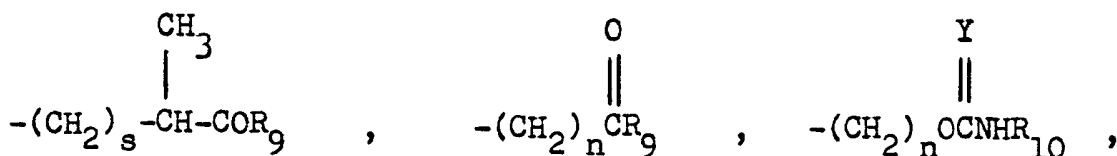
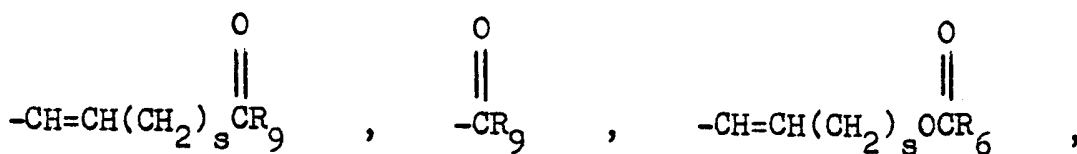
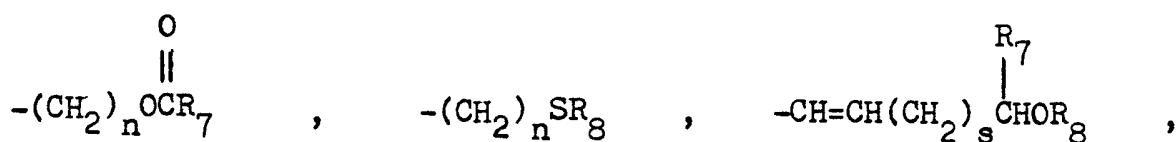
příčemž v případě, že  $X = N$ , potom dvojná vazba je vždy přítomna,

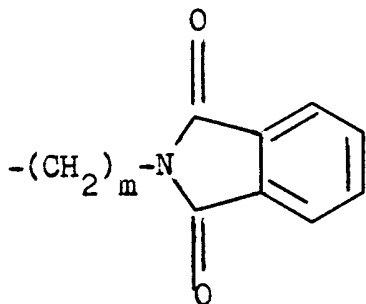
$R_1$  je atom vodíku, halogenu, skupina  $-NO_2$ , halogenalkylová skupina nebo skupina  $-CN$ ,

$R_2$  je atom vodíku, skupina  $CN$ , alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina

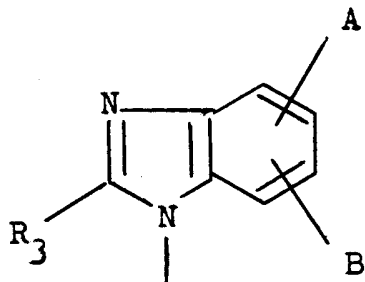


obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, nebo stejné uvedené skupiny substituované fluorem, dále fenylalkenylová skupina, ve které alifatická část obsahuje 2 až 6 atomů uhlíku, dále  $-(CH_2)_m$ -imidazol-1-ylový zbytek,  $-(CH_2)_m$ -1,2,3-triazolylový zbytek, který je případně substituován jednou nebo dvěma skupinami vybranými ze skupiny zahrnující  $CO_2R_7$  nebo alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; dále  $-(CH_2)_m$ -tetrazolylová skupina,  $-(CH_2)_nOR_6$  ;

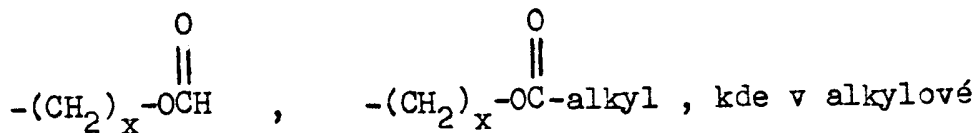




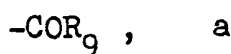
nebo  $R_1$  a  $R_2$  dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou tyto substituenty připojeny v imidazolovém jádře, mohou tvořit benzimidazolový zbytek obecného vzorce



ve kterém znamená A atom vodíku, alkylovou skupinu, skupinu  $C_xF_{2x+1}$ ,  $C_6F_5$ , atom halogenu, alkokyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinu  $-(CH_2)_xOH$ ,  $-(CH_2)_x-O$ -alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, dále skupiny



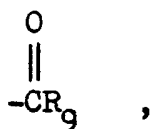
části jsou 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupinu



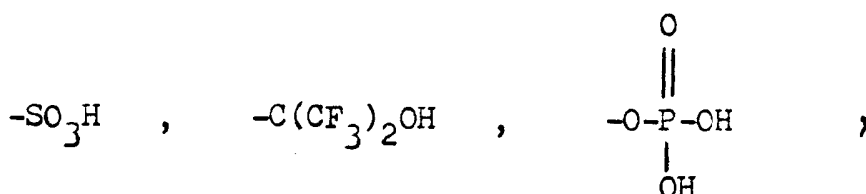
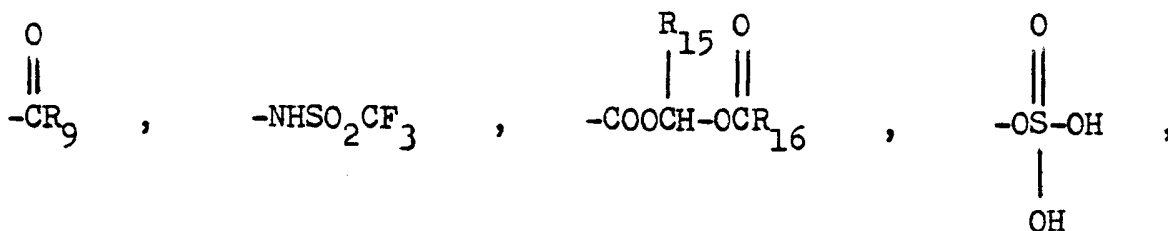
B znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, skupinu  $C_xF_{2x+1}$ ,  $C_6F_5$ , atom halogenu nebo alkokyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

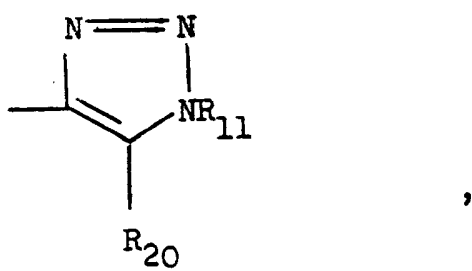
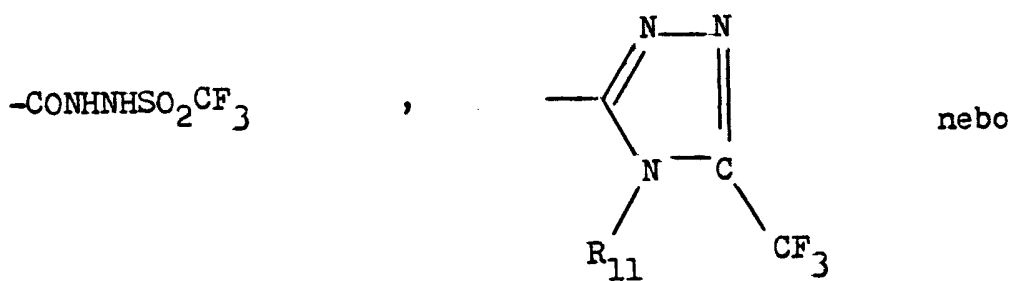
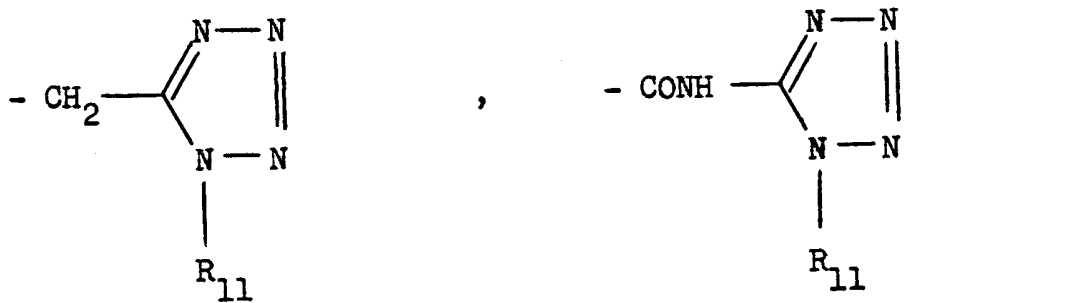
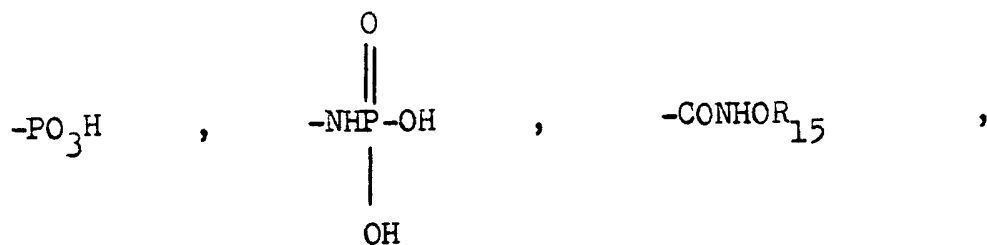
$R_3$  znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku nebo tyto výše uvedené skupiny substituované fluorem nebo skupinou  $\text{CO}_2\text{R}_7$ ; dále cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující 4 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylalkenylovou skupinu nebo cykloalkylalkinylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, dále skupinu  $-(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}'$ , kde  $\text{R}'$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomů uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 2 až 4 atomy uhlíku uhlíku, přičemž tato skupina  $-(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}'$  je případně substituována fluorem nebo skupinou  $\text{CO}_2\text{R}_7$ ; dále benzylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, která je substituována na fenylovém kruhu 1 nebo 2 halogeny, alkoxy skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinou;

$R_4$  a  $R_4'$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, halogenalkylovou skupinu, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, dále skupinu



$R_5$  je atom vodíku a dále skupiny





$R_6$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu ,

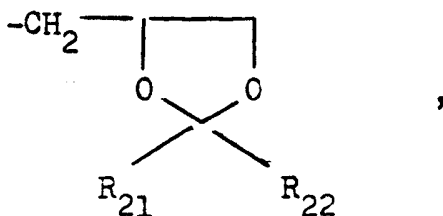
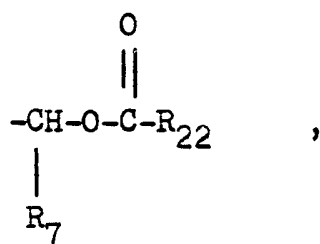
$R_7$  je atom vodíku, alkylová skupina nebo perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo benzylová skupina ,

$R_8$  znamená atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, acylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenacylovou skupinu,

$R_9$  představuje atom vodíku alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku , skupinu  $(CH_2)_p C_6H_5$  ,  $OR_{11}$  nebo  $NR_{12}R_{13}$  ,

$R_{10}$  je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo perfluoralkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1-adamantylová skupina, 1-naftylová skupina , 1-(1-naftyl)ethylová skupina nebo skupina  $(CH_2)_p C_6H_5$  ,

$R_{11}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, 5-ti členný až 7-mi členný carbocyklický kruh, na který může být připojen další 5-ti až 7-mi členný carbocyklický kruh ,





3 až 6 atomů uhlíku, které tvoří 4 až 7-mi členný kruh společně s atomem dusíku, ke kterému jsou tyto dva substituenty připojeny,

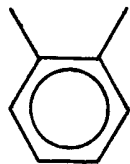
$R_{19}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, nebo fenylovou skupinu,

$R_{20}$  je skupina  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  nebo  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,

$R_{21}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu, a

$R_{22}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu nebo alkoxy skupinu, nebo

substituenty  $R_{21}$  a  $R_{22}$  společně představují skupiny  $-(\text{CH}_2)_2^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3^-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , nebo



Y znamená kyslík nebo síru,

Z je kyslík, skupina  $\text{NR}_6$  nebo síra,

m je 1 až 5,

n je 1 až 10,

p je 0 až 3,

q je 2 až 3,

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin a prekurzory léčiv odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které znamená

$R_1$  atom vodíku nebo halogenu,  
 $R_2$  je skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$  nebo  $-\text{COOR}_{11}$ ,  
 $R_3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku  
nebo alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,  
 $R_4$  je atom vodíku nebo skupina  $-\text{COOR}_{11}$ ,  
 $R_4$  je atom vodíku nebo skupina  $-\text{COOR}_{11}$ ,  
 $R_5$  je ortho-tetrazolová skupina, která může být substituována substituentem  $R_{11}$ , nebo  $\text{COOR}_{11}$ , a  
 $X$  je skupina  $-\text{CR}'_4$  nebo  $-\text{N}$ .

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které znamená

$R_1$  atom chloru,

$R_2$  je skupina  $-\text{CH}_2\text{OH}$  nebo  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OR}_{11} \end{array}$ ,

$R_3$  je n-butylová skupina,  
napojení od imidazolové části je přes 4-polohu indolu,

$X$  je uhlík,

dvojitá vazba je přítomna,

$R_4$  je vodík,

$R_4$  je vodík, a

$R_5$  je ortho-tetrazol nebo ortho-tetrazol substituovaný substituentem  $R_{11}$ .

4. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

dvojitá sůl kyseliny 5- $\int$  $\int$ 2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\int$ methyl $\int$ -1-(2-karboxyfenyl)-1H-indol-2-karboxylové.

5. Sloučenina podle nároku 1, kterou je

litná sůl kyseliny 2- $\int$ 5- $\int$  $\int$ 2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl $\int$ methyl $\int$ -1H-indol-1-yl $\int$ benzoové.

6. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
litná sůl kyseliny 5-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl7methyl7-1-fenyl-1H-indol-2-karboxylové .

7. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
litná sůl kyseliny 2-4-2-butyl-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl7methyl7-1H-indol-1-yl7benzoové.

8. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
litná sůl kyseliny 5-2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl7methyl7-1-2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl7-2H-indol-2-karboxylové.

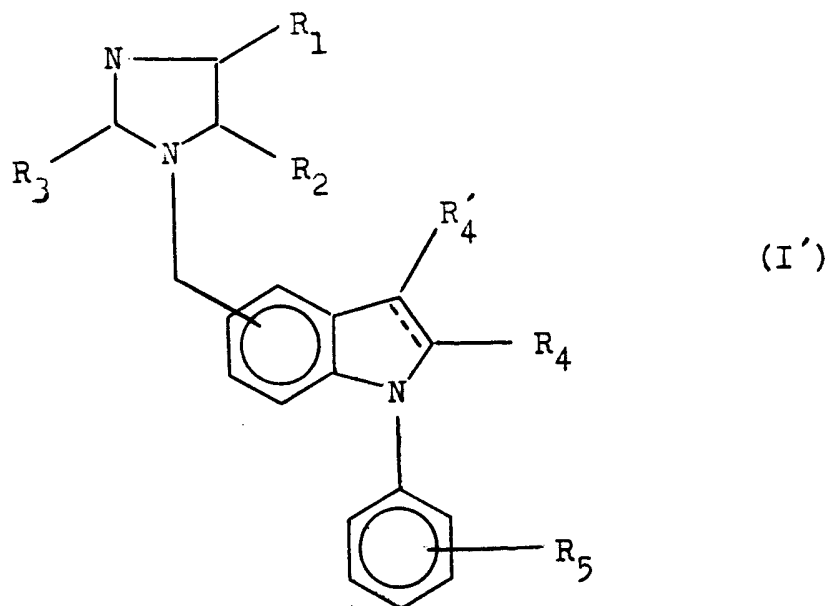
9. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
sodná sůl ethylesteru kyseliny 5-2-butyl-4-chlor-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl7methyl7-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl7-1H-indol-2-karboxylové.

10. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
litná sůl 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl7-1H-indol-4-yl7methyl7-1H-imidazol-5-methanolu.

11. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
litná sůl 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl7-1H-benzimidazol-4-yl7methyl7-1H-imidazol-5-methanolu.

12. Sloučenina podle nároku 1 , kterou je  
dvojlitná sůl kyseliny 2-butyl-4-chlor-1-1-2-(2H-tetrazol-5-yl)fenyl7-1H-indol-4-yl7methyl7-1H-imidazol-5-karboxylové.

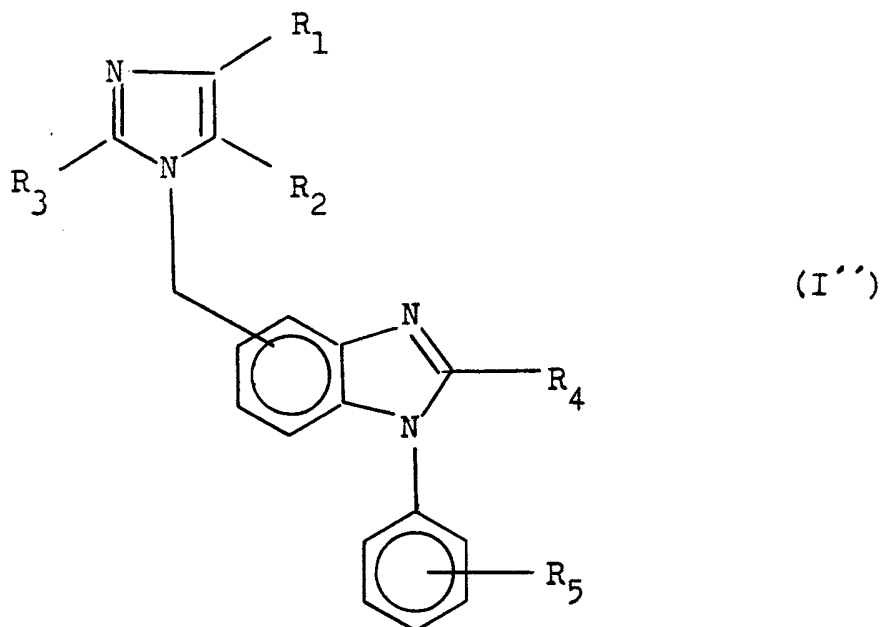
13. Sloučenina podle nároku 1 , která má obecný  
vzorec I'



ve kterém mají substituenty  $R_1$  až  $R_5$  stejný význam jako v nároku 1 .

14. Sloučenina podle nároku 26 , ve kterém znamená  $R_1$  atom vodíku, halogenu nebo halogenalkylovou skupinu,  $R_2$  představuje skupiny  $-CH_2OH$  ,  $-CHO$  nebo  $-COOR_{11}$  ,  $R_3$  je alkylová skupina obsahující 2 až 10 atomů uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,  $R_4$  je atom vodíku nebo skupina  $-COOH$  , a  $R_5$  je orto-tetrazolová skupina, která může být substituována substituentem  $R_{11}$  nebo  $-COOR_{11}$  .

15. Sloučenina podle nároku 1 , která má obecný vzorec I''



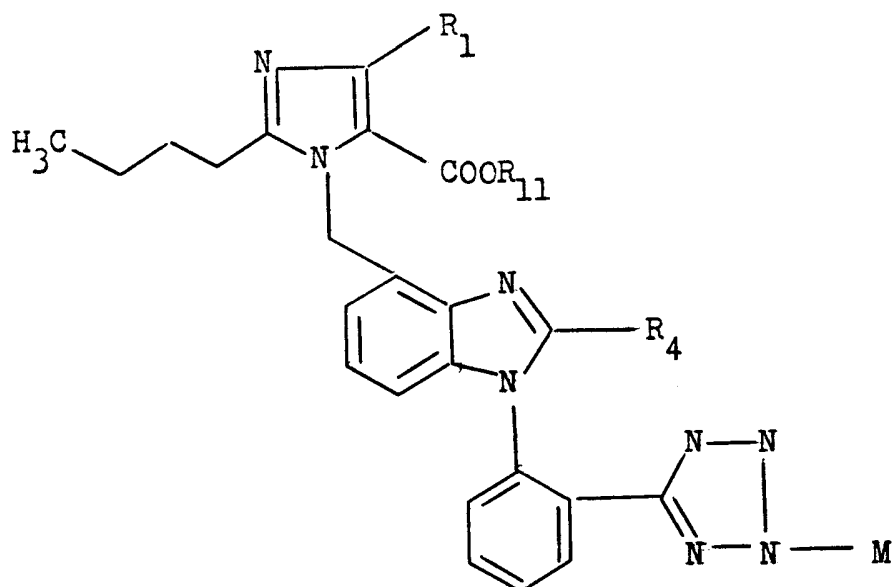
ve kterém mají substituenty  $R_1$  až  $R_5$  stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1 .

16. Sloučenina podle nároku 15 , ve kterém znamená  $R_1$  atom vodíku, halogenu nebo halogenalkylovou skupinu,  $R_2$  představuje skupiny  $-CH_2OH$  ,  $-CHO$  nebo  $-COOR_{11}$  ,  $R_3$  znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku nebo alkenylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

$R_4$  je atom vodíku, halogenu , ve výhodném provedení atom bromu nebo fluoru, nebo znamená halogenalkylovou skupinu, výhodně skupinu  $CF_3$  , a

$R_5$  znamená orto-tetrazol, který může být substituován substituentem  $R_{11}$  nebo  $-COOR_{11}$  .

17. Sloučenina podle nároku 15 , která má obecný vzorec



ve kterém substituenty  $R_1$ ,  $R_4$  a  $R_{11}$  mají stejný význam jako v nároku 1, a  
M znamená kov.

18. Sloučenina podle nároku 17, ve které znamená  
 $R_1$  atom chloru,  
 $R_4$  atom vodíku,  
 $R_{11}$  je Li, a  
M je Li.

19. Sloučenina podle nároku 17, ve které znamená  
 $R_1$  skupinu  $CF_3$ ,  
 $R_4$  znamená atom vodíku,  
 $R_{11}$  je Na, a  
M je Na.

20. Sloučenina podle nároku 17, ve které znamená  
 $R_1$  skupinu  $CF_3$ ,

PRIL	URAD PROVNÁLEZY A OBJEVY	17 III 92	014786
------	--------------------------------	-----------	--------

$R_4$  je atom vodíku ,  
 $R_{11}$  je ethylová skupina, a  
 $M$  je Li .

21. Farmaceutický prostředek , v y z n a č u j í -  
c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1  
a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

22. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo  
farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny  
pro výrobu prostředku proti hypertenzi.

23. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo  
farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny  
pro výrobu prostředku proti stavům selhání srdeční činnosti  
v důsledku překrvení.

24. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo  
farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny  
pro výrobu prostředku k prevenci vzniku kardiatické  
hypertrofie.

Zastupuje :  
JUDr. Pavel Zelený