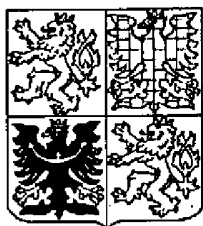


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.02.93
(32) 13.03.92
(31) 92/4208052
(33) DE
(40) 19.01.94

(21) 296-93

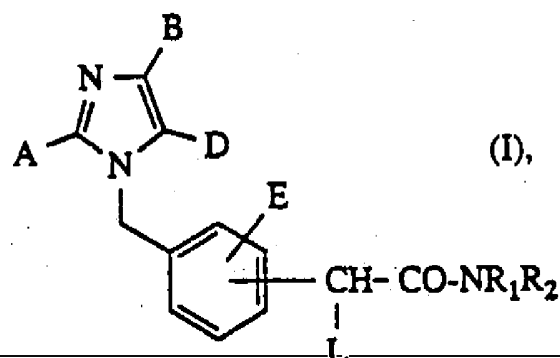
(13) A3

5(51)

C 07 D 233/68
C 07 D 233/90
C 07 D 409/06
C 07 D 405/12
C 07 D 401/12
C 07 D 409/12
C 07 D 403/12
A 61 K 31/415

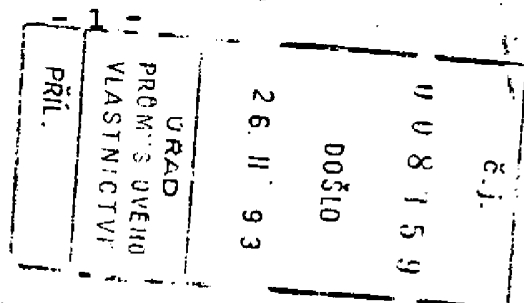
(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

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



(54) Imidazolybsubstituované amidy kyseliny
fenyloctové

(57) Imidazolybsubstituované deriváty kyseliny fenyloctové
obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty uvedené vý-
znamy, které je možno vyrobit reakcí odpovídajících
substituovaných fenyloctových kyselin nejprve s imidazoly
a následující amidací. Uvedené sloučeniny se mohou použít
v léčivech pro ošetření vysokého krevního tlaku a athe-
rosklerosy.



Imidazolybsubstituované amidy kyseliny fenyloctové

Oblast techniky

Vynález se týká imidazolybsubstituovaných amidů kyseliny fenyloctové, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště jako prostředků pro snížení krevního tlaku a antisklerotických činidel.

Dosavadní stav techniky

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

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

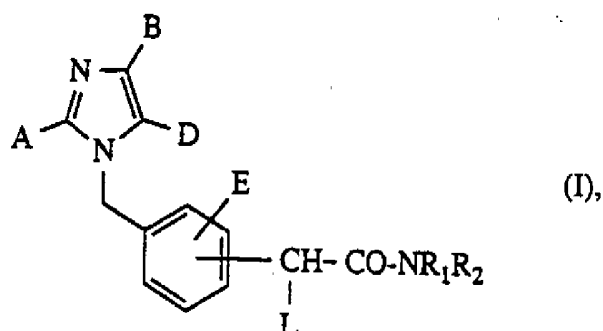
Možným zásahem do renin-angiotensinového systému (RAS)

je vedle inhibice reninové aktivity inhibice aktivity angiotensi-konversního enzymu (ACE) , jakož i blokáda angiotensin II-receptorů.

Kromě toho jsou z publikací EP 407 102 , EP 399 731, EP 399 732 a EP 324 347 známé heterocyklické sloučeniny s A II-antagonistickým účinkem.

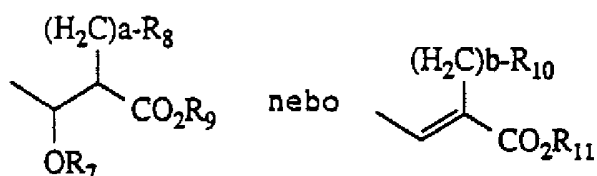
Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou imidazolybsubstituované amidy kyseliny fenylactové obecného vzorce I



ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- B značí vodíkový atom, atom halogenu nebo perfluoralkylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CO-R}^4$, $-\text{CO-NR}^5\text{R}^6$,



přičemž

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

nebo

R^5 má výše uvedený význam a

R^6 značí skupinu vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$,

přičemž

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy,

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 0, 1 nebo 2,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny,

R^8 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo thienylovou skupinu,

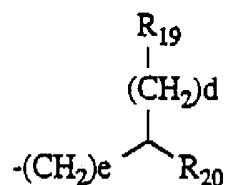
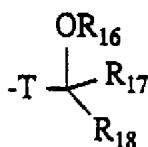
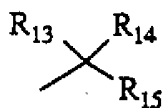
R^9 a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

E značí vodíkový atom, atom halogenu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu nebo karboxyskupinu,

L značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy,

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a

R^2 značí zbytek vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2OH$,





přičemž

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, která musí být popřípadě také substituovaná až třikrát stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo benzenkondensovaný heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, které mohou být samy o sobě substituované až dvakrát stejně nebo různě halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo je alkylová skupina popřípadě substituovaná skupinou vzorce $-CO-NR^{24}R^{25}$,
přičemž

R^{24} a R^{25} má význam uvedený výše pro R^5 a R^6
a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo

R^{24} a R^{25} tvoří společně s dusíkovým atomem
pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo
nenasycený heterocyklus s až 2 dalšími
heteroatomy ze skupiny zahrnující síru,
dusík a kyslík, nebo

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo
alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíko-
vými atomy, hydroxyskupinu, karboxylovou skupi-
nu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu
vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} mají výše uvedený význam,

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
se 2 až 8 uhlíkovými atomy,

R^{16} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

nebo

R^{17} a R^{18} společně tvoří nasycený a/nebo nenasycený
karbocyklický bicyklus nebo tricyklus,

d značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4,

e značí číslo 1, 2, 3 nebo 4,

f značí číslo 1, 2, 3 nebo 4,

g značí číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

h značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4,

- i značí číslo 2, 3, 4 nebo 5 ,
- R^{20} má výše uvedený význam pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý, nebo značí skupinu $-CH_2OH$,
- R^{19} , R^{21} a R^{22} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stejně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou a
- R^{23} a $R^{23'}$ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat také ve formě svých solí. Všeobecně je zde možno uvést soli s organickými nebo anorganickými ~~basemi nebo kyselinami~~.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenyloctové mohou být soli látek podle předloženého vynálezu s minerálními kyselinami, sulfonovými kyselinami nebo karboxylovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou

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

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

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

Heterocyklus nebo benzokondensovaný heterocyklus značí všeobecně pětičlenný až sedmičlenný, výhodně pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasycený kruh, který jako heteroatomy může obsahovat až dva kyslíkové atomy, atomy síry a/nebo dusíkové atomy. Výhodné jsou pětičlenné až šestičlenné kruhy s jedním kyslíkovým atomem, jedním atomem síry a/nebo až dvěma dusíkovými atomy, jako je například thienylová skupina, furylová skupina, pyrrolylová skupina, pyrazolylová skupina, pyridylová skupina, chinolinylová

skupina, tetrahydrofuranylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, dihydrobenzopyranylová skupina, nebo dihydrobenzofuranylová skupina. Obzvláště výhodná je pyridylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina nebo pyrrolidinylová skupina.

Karbocyklický bicyklus a tricyklus představuje všeobecně fluorenylovou skupinu, naftylovou skupinu, indenylovou skupinu, anthranylovou skupinu nebo fenathrylovou skupinu. Výhodná je indenylová skupina a fluorenylová skupina.

Ochranná skupina hydroxyskupiny v rámci uvedené definice představuje všeobecně ochranné skupiny, vybrané ze skupiny zahrnující :

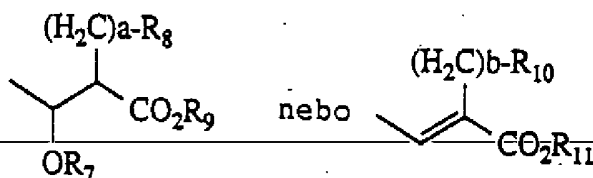
trimethylsilylovou skupinu, triethylsilylovou skupinu, triisopropylsilylovou skupinu, terc.-butyldimethylsilylovou skupinu, terc.-butyldifenylsilylovou skupinu, trifenylsilylovou skupinu, trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu, benzylovou skupinu, trifenylmethylovou skupinu (trityl), monomethoxytritylovou skupinu (MMTr) , dimethoxytritylovou skupinu (DMTr) , benzyloxykarbonylovou skupinu, 2-nitrobenzylovou skupinu, 4-nitrobenzylovou skupinu, 2-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, 4-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, terc.-butyloxykarbonylovou skupinu, 4-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, trichloracetylovou skupinu, 2,2,2-trichlor-ethoxykarbonylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, methoxymethylovou skupinu, methylthiomethylovou skupinu, methoxyethoxymethylovou skupinu, [2-(trimethylsilyl)ethoxy]-methylovou skupinu, 2-(methylthiomethoxy)ethoxykarbonylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, benzoylovou skupinu, 4-methylbenzoylovou skupinu, 4-nitrobenzoylovou

skupinu, 4-fluorbenzoylovou skupinu, 4-chlorbenzoylovou skupinu a 4-methoxybenzoylovou skupinu. Jako výhodnou je možno uvést acetylovou skupinu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo
cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu,
- B značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu nebo perfluoralkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$,



příčemž

- R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
- R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
- R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou

skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^5 má výše uvedený význam a

R^6 značí skupinu vzorce $-SO_2R^{12}$,

přičemž

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 0 nebo 1,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo acetylovou skupinu,

R^8 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo thienylovou skupinu,

R^9 a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

E značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo karboxyskupinu,

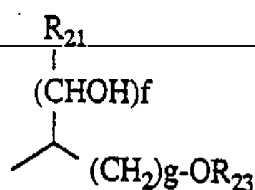
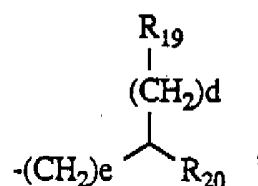
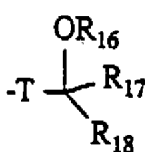
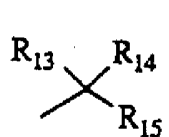
L značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až

6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, cykloheptylovou skupinou, cyklooktylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo

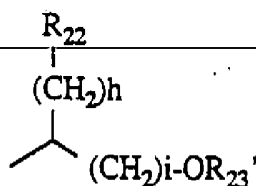
cyklopropkylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu nebo cyklooktylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a

R^2 značí zbytek vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2OH$,



nebo



přičemž

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu

se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která musí být popřípadě také substituovaná až dvakrát stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, naftylovou skupinou, furanylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, thienylovou skupinou, pyridylovou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou, dihydrobenzopyranylovou skupinou nebo dihydrobenzofuranylovou skupinou, které popřípadě mohou být substituované atomem fluoru, chloru nebo hydroxyskupinou, nebo je alkylová skupina popřípadě substituovaná skupinou vzorce $-CO-NR^{24}R^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro R^5 a R^6
a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo

R^{24} a R^{25} tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový kruh, nebo

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-CO-NR^{24}R^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} mají výše uvedený význam,

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy,

R^{16} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
 R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,
nebo

R^{17} a R^{18} společně tvoří indenylový nebo fluorenylový
kruh,

d značí číslo 0, 1, 2, nebo 3 ,

e značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

f značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

g značí číslo 1, 2, 3, 4, nebo 5 ,

h značí číslo 0, 1, 2, nebo 3 ,

i značí číslo 2, 3, nebo 4 ,

R^{20} má výše uvedený význam pro substituent R^{15} a je
s ním stejný nebo různý, nebo značí skupinu
 $-\text{CH}_2\text{OH}$,

R^{19} , R^{21} a R^{22} jsou stejné nebo různé a značí fenylo-
vou skupinu, která je popřípadě až dvakrát stej-
ně nebo různě substituovaná atomem fluoru,

chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, trifluor-
methylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až
6 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinou nebo benzyl-
oxyskupinou a

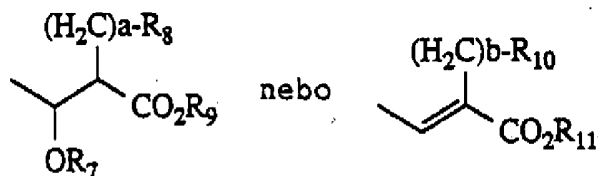
R^{23} a $R^{23'}$ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo
alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíko-
vými atomy,

a jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,

ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, nebo cyklohexylovou skupinu,
- B značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, nebo perfluoralkylovou skupinu s až 2 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{COR}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$,



příčemž

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^5 má výše uvedený význam a

R^6 značí skupinu vzorce $-SO_2R^{12}$,

příčemž

R^{12} značí methylovou skupinu, ethylovou skupinu, benzylovou skupinu, p-tolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 0 nebo 1 ,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy

R^8 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

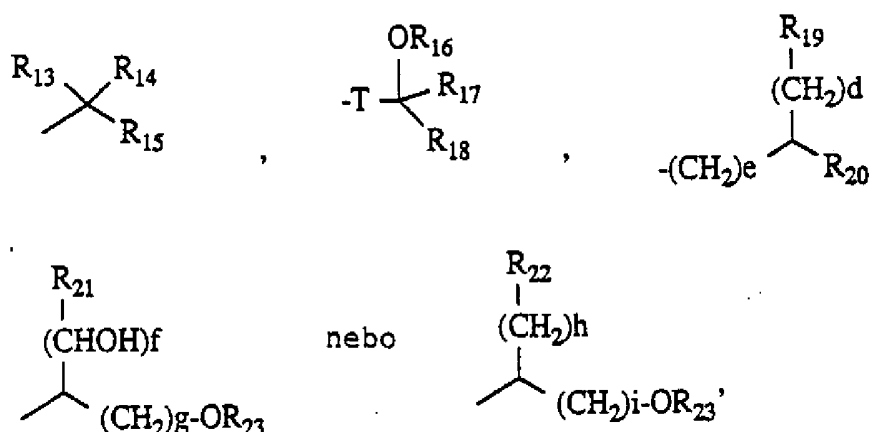
R^9 a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

E značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo methylovou skupinu,

L značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, cykloheptylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo cyklopropkylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu nebo cyklooktylovou skupinu,

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^2 značí zbytek vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2OH$,



přičemž

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, která musí být substituovaná hydroxyskupinou, karboxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, pyridylovou skupinou, furanylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, thienylovou skupinou, nebo tetrahydrofuranylovou skupinou, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 5 uhlíkovými atomy,

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

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

nebo

R^{17} a R^{18} společně tvoří indenylový nebo fluorenylový kruh,

d značí číslo 0, 1, nebo 2 ,

e značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

f značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

g značí číslo 1, 2, 3, nebo 4 ,

h značí číslo 0, 1, nebo 2 ,

i značí číslo 2, nebo 3 ,

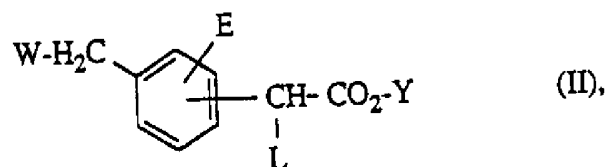
R^{20} má výše uvedený význam pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý, nebo značí skupinu $-CH_2OH$,

R^{19} , R^{21} a R^{22} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, a

R^{23} a $R^{23'}$ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

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

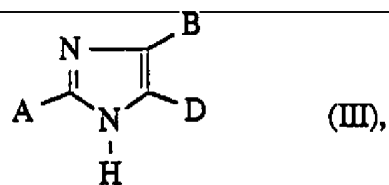


ve kterém mají E a L výše uvedený význam ,

W značí typickou odštěpitelnou skupinu, jako je například chlor, brom, jod, tosylát nebo mesylát, výhodně brom a

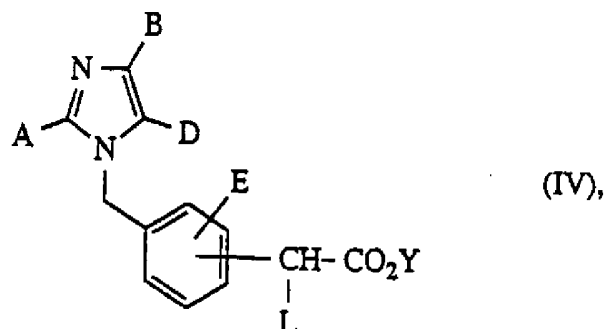
Y značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

nechá nejprve reagovat s imidazoly obecného vzorce III



ve kterém mají A , B a D výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti base a popřípadě pod atmosférou ochranného plynu na sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají A , B , D , E , L a Y výše uvedený význam

a popřípadě po předchozím zmýdelnění a/nebo aktivaci se tyto sloučeniny nechají potom reagovat s aminy obecného vzorce V



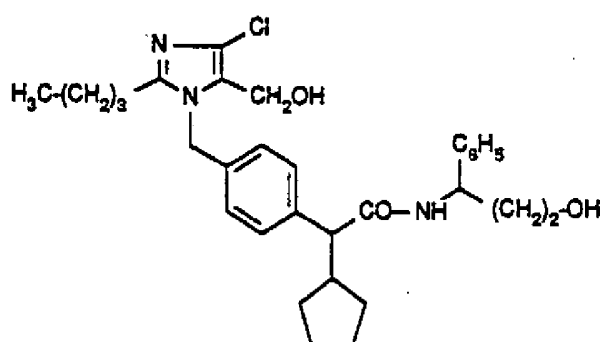
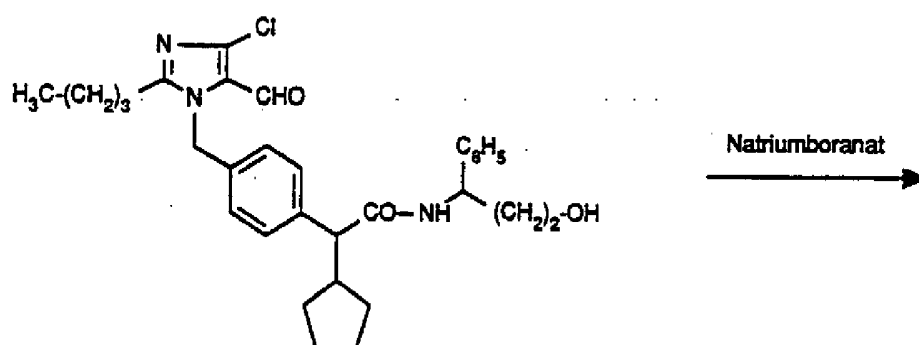
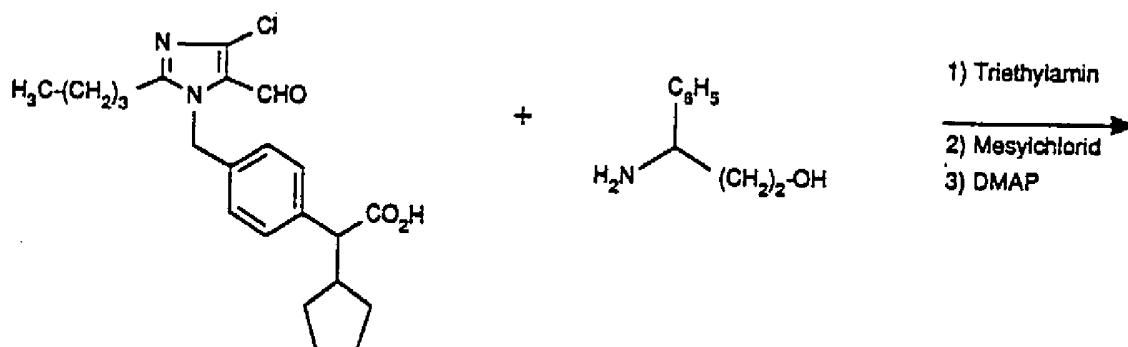
ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

a popřípadě se za přítomnosti base a/nebo pomocné látky, například dehydratačního činidla, v inertních rozpouštědlech amidují,

a popřípadě se zavedou substituenty A , B , D a E pomocí běžných metod, například redukcí, oxidací, alkylací nebo hydrolysou, nebo se převedou na jiné skupiny,

a popřípadě se získané isomery rozdělí, a v případě výroby solí se nechají reagovat s odpovídající basí nebo kyselinou.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno znázornit pomocí následujícího reakčního schéma.



Jako rozpouštědla jsou pro uvedený způsob vhodná běžná organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran nebo glykol-dimethylether, uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan nebo ropné frakce, halogenuhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetra-chlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen nebo chlorbenzen, a dále ethylester kyseliny octové, triethylamin, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, acetonitril, aceton nebo nitromethan. Rovněž tak je možné použít směsí uvedených rozpouštědel. Výhodný je tetrahydrofuran a dimethylformamid.

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

tylát draselný, DBU nebo DABCO.

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

Způsob podle předloženého vynálezu se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí -30°C až 100°C , výhodně -10°C až 60°C .

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

Jako base pro zmýdelnění jsou vhodné běžné anorganické base. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný, uhličitán draselný nebo hydrogenuhlíčan sodný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný nebo terc.-butanolát draselný. Obzvláště výhodně se používá hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Jako rozpouštědlo je pro zmýdelnění vhodná voda, nebo organická rozpouštědla obvyklá pro zmýdelňování. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo butylalkohol, nebo ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo také dimethylformamid a dimethylsulfoxid.

Obzvláště výhodně se používají alkoholy, jako například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol. Rovněž tak je možno používat směsí uvedených rozpouštědel.

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

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

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

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

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

se mohou kyseliny obvyklými způsoby izolovat. V případě basických heterocyklů je možno zpracováním roztoků karboxylátů výše uvedenými kyselinami získat také soli heterocyklů s anorganickými kyselinami

Amidace sloučenin obecného vzorce IV se provádí všeobecně v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v tetrahydrofuranu nebo v dichlormethanu.

Amidace může popřípadě probíhat přes aktivovaný stupeň halogenidy kyselin (IV, Y = halogen), které se mohou vyrobit z odpovídajících kyselin reakcí s thionylchloridem, chloridem fosforitým, chloridem fosforečným nebo s oxalylchloridem.

Amidace může probíhat všeobecně při teplotě v rozmezí -20°C až 80°C , výhodně -10°C až 30°C a za normálního tlaku.

Jako base jsou zde vedle výše uvedených basí výhodně především triethylamin a/nebo dimethylaminopyridin, DBU nebo DABCO.

Base se používá v množství 0,5 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 5 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecných vzorců IV a V.

Jako činidlo vázající kyseliny se mohou pro amidaci použít uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo organické base, jako je pyridin, triethylamin, N-methylpiperidin nebo bicyklické amidiny, napří-

klad 1,5-diazabicyklo[3.4.0]-nonen-5 (DBN) nebo 1,5-diazabicyklo[3.4.0]undecen-5 (DBU) . Výhodný je uhličitan draselný.

Jako dehydratační činidla jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochlorid , karbonylové sloučeniny, jako je například karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, dále anhydrid kyseliny propanfosforečné, isobutylchlorformiát, benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát, difenylesteramid kyseliny fosfonové, chlorid kyseliny methansulfonové nebo thionylchlorid, popřípadě za přítomnosti base, jako je například triethylamin, N-ethylmorpholin, N-methylpiperidin, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-hydroxysukcinimid (viz. J. C. Sheehan, S. L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 /1973/ ; F. E. Freeman a kol., J. Biol. Chem. 225, 507 /1982/ a N. B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 /1979/, 17, 187 /1981/).

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

Výše uvedená derivatisace substituentů A , B , D a E se provádí všeobecně pomocí metod popsaných v literatuře, jako je například redukce aldehydů nebo alkoxykarbonylových sloučenin na alkoholy (a) , redukce dvojných vazeb (b) a alkylace (c) , které jsou objasněny dále.

- a) Redukce alkoxykarbonylových sloučenin nebo aldehydů na odpovídající alkoholy se provádí všeobecně pomocí

hydridů, jako je například lithiualuminiumhydrid nebo natriumborhydrid, výhodně s lithiualuminiumhydridem v inertních rozpouštědlech, jako jsou například ethery, uhlovodíky nebo alkoholy nebo jejich směsi, výhodně v etherech, jako je například diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo v alkoholech, jako je například ethylalkohol. V případě aldehydů je výhodný natriumborhydrid v ethylalkoholu. Redukce se provádí při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně v rozmezí 20 °C až 100 °C a za normálního tlaku.

Redukce dvojné vazby se provádí všeobecně hydrogenací vodíkem za přítomnosti katalysátoru, jako je například platina nebo oxidy platiny, rhodium, ruthenium, chlortris(trifenylfosfin)rhodium nebo palladium na živočišném uhlí, výhodně za použití palladia na živočišném uhlí, při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně 25 °C až 100 °C.

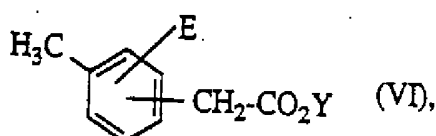
- b) Jako rozpouštědla pro hydrogenaci jsou vhodná protická rozpouštědla, jako je například methylalkohol nebo ethylalkohol a/nebo aprotická rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, toluen, dimethylformamid, methylenchlorid, dioxan nebo ethylester kyseliny octové.

Hydrogenace se provádí všeobecně při tlaku v rozmezí asi 0,1 až 30 MPa, výhodně 0,1 až 2 MPa.

- c) Alkylace se provádí všeobecně v jednom z výše uvedených rozpouštědel za použití alkylačních činidel, jako jsou například alkylhalogenidy s 1 až 8 uhlíkovými atomy, estery kyselin sulfonových nebo substituované nebo nesubstituované (C₁-C₆)-dialkylsulfáty nebo (C₁-C₁₀)-

-diarylsulfáty, výhodně methyljodid, estery kyseliny p-toluensulfonové nebo dimethylsulfát.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou částečně známe a mohou se vyrobit tak, že se například nejprve alkylují sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém mají E a Y výše uvedený význam, pomocí sloučenin obecného vzorce VII



ve kterém má L výše uvedený význam a

Z značí atom halogenu, výhodně bromu,

v inertních rozpouštědlech a popřípadě za přítomnosti base,

a ve druhém kroku se provede na methylové skupině bromace, popřípadě za přítomnosti katalysátoru, pomocí obvyklých metod.

Alkylace se provádí všeobecně v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v dimethylformamidu, při teplotě v rozmezí 0 °C až 70 °C, výhodně 0 °C až 30 °C a za normálního tlaku.

Jako startér (katalysátor) pro bromaci je vhodný například azo-bis-isobutyronitril, dibenzoylperoxid, výhodně azo-bis-butyronitril, přičemž tento startér se používá v množství 0,01 až 0,1 mol, výhodně 0,01 až 0,05 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou o sobě známé nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit (viz J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, /9/, 1706 - 1707 ; J. Chem. Soc., Chem. Commun., /2/, 167 - 168) .

Sloučeniny obecného vzorce (VII) jsou o sobě známé (viz Beilstein 5, 19/5, 24/5, 29) nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit z odpovídajících alkoholů nebo cykloalkenů.

Rovněž tak jsou o sobě známé sloučeniny obecného vzorce III (viz Beilstein 25, 163 ; 23, 45 ; US 4 355 040) , nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou jako konkrétní zástupci látky nové a mohou se vyrobit pomocí výše popsaného postupu.

Aminy obecného vzorce V jsou známé nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit (viz například Beilstein 11/104, R. V. Vitzgert, Uspekhi, Khimii 32, 3 /1963/ ; Russian Chem. Rev. 32, 1 /1969/ ; Beilstein 4, 87) .

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

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

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

Zkoušky blokády kontrakcí, způsobených agonisty

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

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

Kontrakce byly evidovány isometricky na Satham UC2-Zellen přes můstkový zesilovač (ifd Mülheim, popřípadě DSM Aalen) a digitalisovány a vyhodnocovány pomocí přístroje A/D-Wandler (System 570, Keithley, München) . Provádění vyhodnocení křivek účinku agostinů (DWK) probíhá hodinově. Pro každou DWK byly do lázně aplikovány 3 , eventuelně 4 jednotlivé koncentrace ve čtyřminutových intervalech. Po konci DWK a po následujících vymývacích cyklech (šestnáctkrát vždy 5 s/min výše uváděným živným roztokem) se končí 28-minutová klidová, popřípadě inkubační fáze, během které zpravidla dosahují kontrakce opět výchozích hodnot.

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

Agonisty a jejich standardní koncentrace (aplikační objem pro jednotlivou dávku = 100 μ l)

KCl	22,7 ; 32,7 ; 42,7 ; 52,7	mmol/l
l-noradrenalin	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6} ;	g/ml
serotonin	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
methoxamin	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
angiotensin II	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/ml .

Pro výpočet IC_{50} (koncentrace při které zkoumaná látka způsobuje 50% inhibici) se bere za základ efekt vždy

na třetí = submaximální koncentraci agonista.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují v závislosti na dávce kontrakce izolované králičí aorty, indukované angiotensinem II. Tyto kontrakce, indukované depolarisací draslíkem nebo jinými agonisty, nebyly inhibovány vůbec nebo pouze slabě ve vysokých koncentracích.

T a b u l k a A

Inhibice kontrakcí cév in vitro na izolovaných prstencích aort králíků

IC₅₀ [nM] u kontrakcí, indukovaných :

př. č.	III IC ₅₀ [nM]
--------	---------------------------

11	930
----	-----

Měření krevního tlaku u krys infundovaných angiotensinem II

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

roztok v 0,5% tylose. Změny krevního tlaku vlivem testovaných látek jsou uvedeny v následující tabulce jako střední hodnoty $\pm$ SEM.

Stanovení antihypertenzivního účinku na neuspaných hypertenzivních kryších

Orální antihypertenzivní působení sloučenin podle předloženého vynálezu bylo zkoušeno na neuspaných kryších, u kterých byla chirurgicky vyvolaná jednostraná stenosa ledvinové arterie. K tomu byla zúžena pravá ledvinová arterie stříbrnou tlačkou o světlosti 0,18 mm. Při této formě hypertonie je plasmová reninová aktivita zvýšena v prvních šesti týdnech po zásahu.

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

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

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

Kůra nadledvinek skotu, která byla čerstvě vyjmuta a opatrně zbavena dřeně, byla dále rozmělněna v roztoku glukosy (0,32 M) za pomoci Ultra-Turraxu (Janke & Kunkel,

Staufen i.B.) na hrubý membránový homogenát a ve dvou centrifugačních stupních parciálně vyčištěna na membránové frakce.

Pokusy na vazbu receptorů byly prováděny na částečně vyčištěných membránových frakcích kůry hovězích nadledvinek s radioaktivním angiotensinem II v testovacích komůrkách o obsahu 0,25 ml tak, že jednotlivě obsahovaly parciálně vyčištěné membrány (50 - 80 μ g), ^3H -angiotensin II (3 - 5 nM) a testovací pufový roztok (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl_2 0,25 % BSA) zkoušené substance. Po inkubační době 60 minut při teplotě místnosti byla nenavázaná radioaktivita vzorků separována pomocí navlhčeného skleněného filtru (Whatman GF/C) a navázaná radioaktivita byla změřena po promytí bílkoviny ledovým puforem (50 mM Tris/HCl pH 7,4, 5% PEG 6000) spektrofotometricky ve scintilačním kokteilu. Analýza hrubých dat se prováděla pomocí počítačového programu na hodnoty K_i , popřípadě IC_{50} (K_i : hodnoty IC_{50} , korigované pro použitou radioaktivitu; IC_{50} : koncentrace, při které zkoušená substance vykazuje 50% inhibici specifické vazby radioligandů).

Př. 6 $K_i = 600 \text{ nM}$

Př. 17 $K_i = 480 \text{ nM}$

Zkoumání inhibice proliferace buněk hladkých svalů sloučeninami podle vynálezu

Pro zjištění antiproliferačního působení sloučenin byly použity buňky hladkých svalů, získaných z aort krys a prasat technikou Media-Explantat (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971). Buňky byly nasáty do vhodných kultivačních

misek, zpravidla do misek se 24 otvory a kultivovány po dobu 2 - 3 dnů v mediu 199 se 7,5% FCS a 7,5% NCS, 2 mM L-glutaminu a 15 mM HEPES a pH 7,4 v 5% CO₂ při teplotě 37 °C . Potom byly buňky pomocí sérového výtažku 2 až 3 dny synchronisovány a potom pomocí angiotensinu II, séra nebo jiných faktorů povzbuzeny k růstu. Zároveň se přidávají testované sloučeniny. Po 16 až 20 hodinách se přidá 1 μ Ci ³H-thymidinu a po dalších 4 hodinách se zjišťuje zabudování těchto látek do TCA-precipitovatelných DNA buněk.

Pro stanovení hodnoty IC₅₀ se vypočte koncentrace účinné látky, která při sekvenčním zředění účinné látky způsobuje polomaximální inhibici inkorporace thymidinu, vyvolané 10% FSC .

Př. 6	IC ₅₀ = 100 nM
př. 9	IC ₅₀ = 38 nM
př. 13	IC ₅₀ = 28 nM .

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

Přípravky se například vyrobí rozmícháním účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgačních činidel a/nebodispergačních činidel, přičemž například v případě použití vody jako zředovacího

činidla se mohou popřípadě použít organická rozpouštědla jako pomocná rozpouštědla.

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

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

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

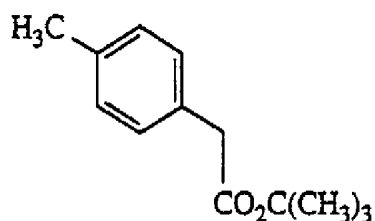
Přesto může být případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá. Tak může být v jednotlivých případech postačující, když se bude vycházet z menších množství, než jsou výše uvedené minimální dávky, zatímco v jiných případech se budou muset uvedené horní hranice překročit. V případě aplikace většího množství je možno doporučit tuto dávku rozdělit na větší počet jednotlivých dávek během dne.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

Ter.-butylester kyseliny 4-methylfenyloctové



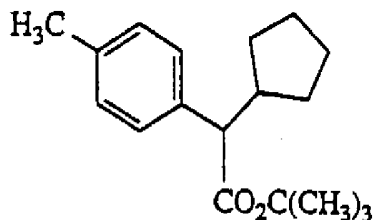
450 g (3 mol) kyseliny 4-methylfenyloctové, 1,13 l (12 mol) terc.-butanolu a 90 g (0,74 mol) dimethylaminopyridinu se rozpustí ve 2 l dichlormethanu. Po přidavku 680 g (3,3 mol) dicyklohexylkarbodiimidu, rozpuštěného ve 400 ml dichlormethanu, se reakční směs míchá po dobu 20 hodin při teplotě 25 °C, vypadlá močovina se odsaje, promyje se 200 ml dichlormethanu a organická fáze se dvakrát promyje 500 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a vodou. Organická fáze se se zadustí a destiluje.

Výtěžek : 408 g (66 % teorie)

teplota varu : 73 - 78 °C/0,2 mm .

P ř í k l a d II

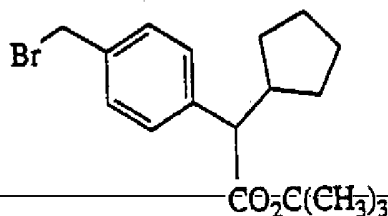
Terc.-butylester kyseliny 2-cyklopentyl-2-(4-methylfenyl)-octové



33,5 g (0,3 mol) terc.-butylátu draselného se předloží do 100 ml dimethylformamidu při teplotě 0 °C a za za-
mezení přístupu vlhkosti a přikape se 51,6 g (0,25 mol)
terc.-butylesteru kyseliny 4-methylfenyloctové ve 250 ml
dimethylformamidu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut
při teplotě 0 °C a potom se k ní přikape 32,2 ml (0,3
mol) cyklopentylbromidu ve 150 ml dimethylformamidu při
teplotě 5 - 15 °C a míchá se po dobu 20 hodin při teplotě
25 °C . Po zahuštění se získaný zbytek rozdělí mezi vodu
a diethylether a etherová fáze se vysuší pomocí bezvodého
síranu sodného a zahustí se, načež produkt vykrystalisuje.
Výtěžek : 67 g (97,5 % teorie)
Teplota tuhnutí : 51 - 53 °C .

P ř í k l a d III

Terc.-butylester kyseliny 2-(4-brommethyl-fenyl)-2-cyklo-
pentyl-octové

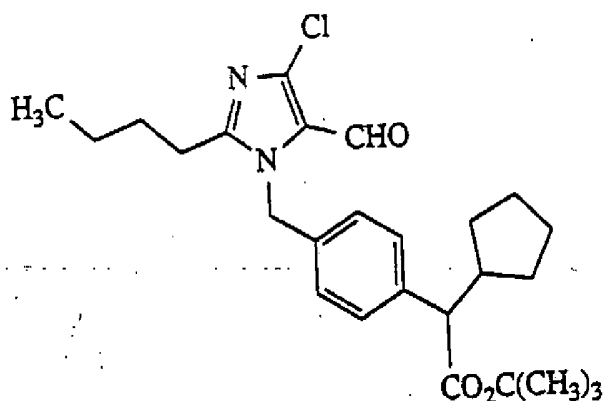


27,4 g (0,1 mol) terc.-butylesteru kyseliny 2-cy-
klopentyl-2-(4-methylfenyl)-octové se rozpustí ve 200 ml
tetrachlormethanu a roztok se zahřeje k varu. Po přidavku
0,82 g azobisisobutyronitrilu se po částech přidá 18,7 g
(0,105 mol) N-bromsukcinimidu a reakční směs se po dobu
jedné hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Potom se
ochladí na teplotu 0 °C a sukcinimid se odfiltruje. Po

zahuštění filtrátu vypadne produkt, který se promyje
petroletherem (40/60) a usuší.
Výtěžek : 20 g (57 % teorie)
Teplota tuhnutí : 73 - 76 °C .

P ř í k l a d IV

Terc.-butylester kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-
-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl-octové

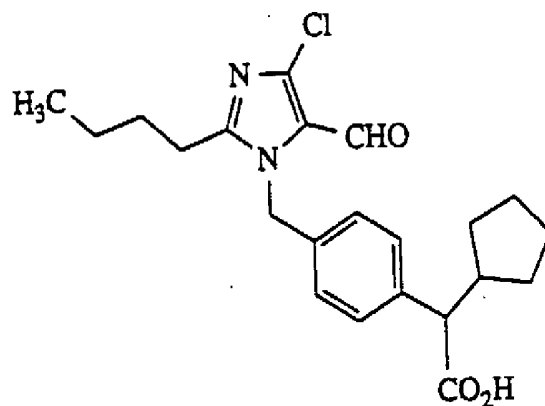


Pod atmosférou ochranného plynu se suspenduje 1,6 g
(0,053 mol) hydridu sodného (80%) v 50 ml dimethylformami-
du, přikape se 10 g (0,053 mol) 2-butyl-5-formyl-4-chlor-
imidazolu (připraveného podle EP 324 377) ve 100 ml dime-
thylformamidu při teplotě 0 °C, potom se při této teplotě
míchá po dobu 15 minut a přikape se 18,9 g (0,053 mol)
terc.-butylesteru kyseliny 2-(4-brommethylyfenyl)-2-cyklo-
pentyloctové ve 100 ml dimethylformamidu. Reakční směs se
míchá po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C, rozpouštědlo se
potom odpaří, získaný zbytek se vyjme do diethyletheru, pře-
filtruje se a po zahuštění se chromatografuje na silikagelu
60 za použití dichlormethanu.

Výtěžek : 16,2 g (66,7 % teorie)
Teplota tuhnutí : 101 - 102 °C .

P ř í k l a d V

Kyselina 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl-octová



2,3 g (5 mmol) sloučeniny z příkladu IV se míchá v 5 ml dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové po dobu 5 hodin při teplotě 25 °C . Po zahuštění se surový produkt chromatografuje na silikagelu 60 za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (100 : 5) .

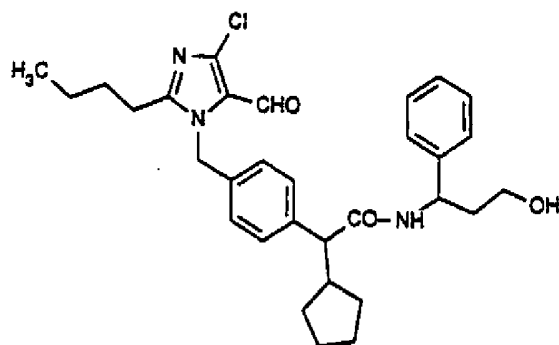
Výtěžek : 1,8 g (87,6 % teorie)

Teplota tuhnutí : 95 - 98 °C .

Výrobní příklady

P ř í k l a d 1

N-(3-hydroxy-1-fenylpropyl)amid kyseliny 2-[4(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl-octové



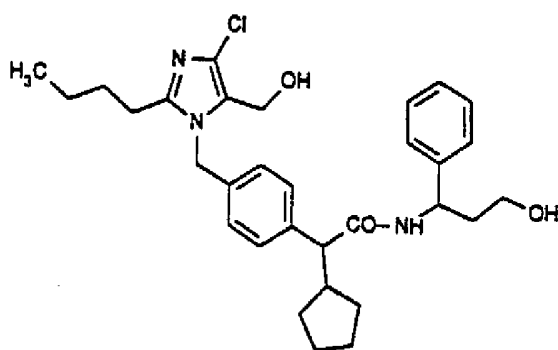
600 mg (1,49 mmol) sloučeniny z příkladu V se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu a při teplotě -30°C se smísí s 0,41 ml (2,98 mmol) triethylaminu a 0,13 ml (1,64 mmol) mesylchloridu a reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Po přidavku 0,18 mg (1,49 mmol) DMAP a 0,27 mg (1,79 mmol) 3-amino-3-fenyl-1-propanolu v 5 ml tetrahydrofuranu se reakční směs míchá po dobu 20 hodin při teplotě 25°C . Po přidavku 20 ml vody se směs okyselí přidavkem 0,2 ml ledové kyseliny octové, třikrát se extrahuje 20 ml ethylesteru kyseliny octové, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se a zbytek se chromatografuje na silikagelu 60 za použití soustavy ethylacetát/petrolether [(1 : 2) přes (1 : 1) až k čistému ethylacetátu] .

Výtěžek : 385 mg (48 % teorie)

$R_f = 0,66$ (dichlormethan/methanol = 10 : 1) .

P ř í k l a d 2

N-(3-hydroxy-1-fenyl-propyl)amid kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl-octové



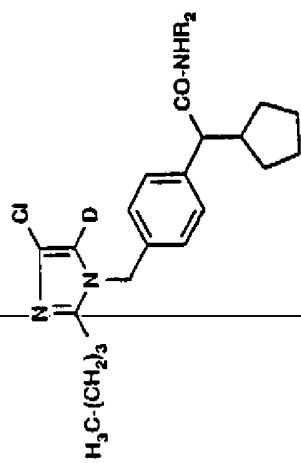
330 mg (0,61 mmol) sloučeniny z příkladu 1 se rozpustí ve 20 ml methylalkoholu a nechá se reagovat se 24 mg (0,61 mmol) natriumboranátu. Po 100 minutách se přidá 20 ml vody, reakční směs se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se.

Výtěžek : 310 mg (94,5 % teorie)

$R_f = 0,37$ (dichlormethan/methanol 10 : 1) .

Analogicky jako je popsáno v příkladech 1 a 2 se vyrábí sloučeniny, uvedené v tabulkách 1 až 4 , vždy v závislosti na významu substituentu D .

Tabulka 1



R_f / Rozpouštědlo Isomer

R²

D

Příklad

3

-CHO

-(CH₂)₃-OH

0,50^a

rac

4

-CH₂OH

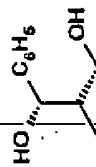
-(CH₂)₃-OH

0,15^a

rac

5

-CHO

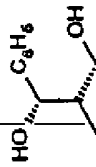


0,52^a

2dia/ent

6

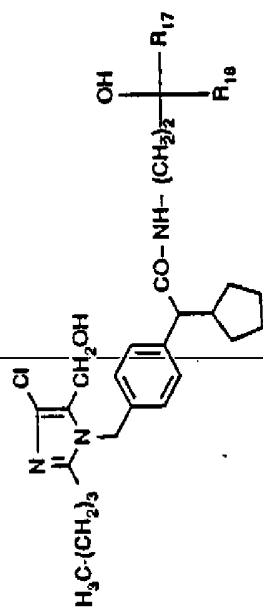
-CH₂OH



0,36 / 0,33^a

2dia/ent

T a b u l k a 2



Příklad R¹⁷ R¹⁸ R_f / Rozpouštědlo výtěžek.
(% teorie) Isomer

7

H

-C₆H₅

0,42 C

85,1

4dia

8

-C₆H₅

-C₆H₅

0,46 C

64,7

rac

9

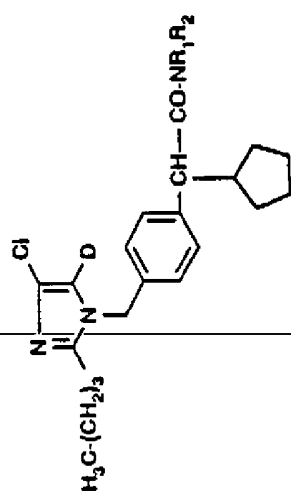


0,44 C

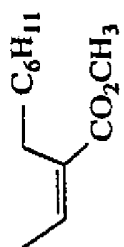
83,3

rac

T a b u l k a 3

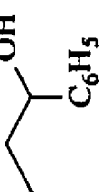


Příklad D R¹ R² R_f/ Rozpuštědlo Isomer



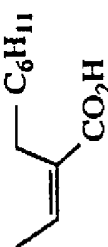
10

H



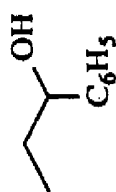
0,74^B

4dia



11

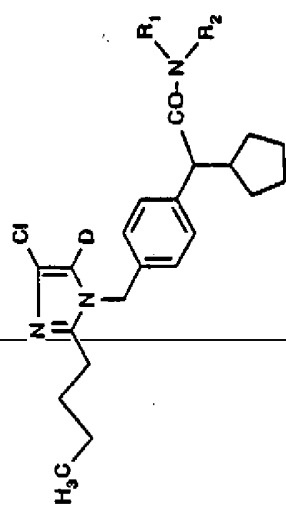
H



0,38^F

4dia

Tabulka 4



R₁/R₂ Rozmístění Isomer

R²

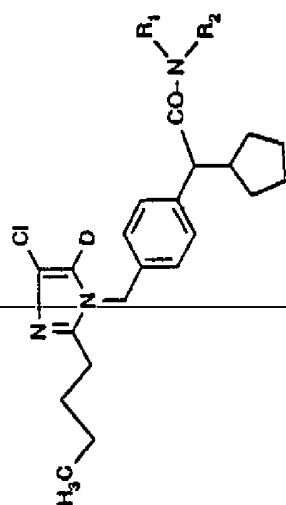
R¹

D

příklad

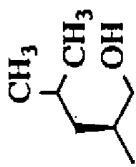
12	CHO	H	0,24	G	4dia	
13	CH ₂ OH	H	0,53	G	4dia	
14	CHO	H	0,12	H	2dia/ent	
15	CHO	H	0,59	G	2dia/ent	

T a b u l k a 4 (pokračování)



Příklad D R¹ R² R_f/Rozpuštědlo Isomer

16 CH₂OH H  0,33 G 2dia/ent

17 CH₂OH H  0,52 G 2dia/ent

18 CHO H  0,33 G rac

19 CH₂OH H  0,37 G rac

Směsi rozpouštědel

A = dichlormethan : methanol	50 : 1
B = petrolether : ethylacetát	7 : 3
C = toluen : aceton	1 : 1
D = dichlormethan : methanol	9 : 1
E = petrolether : ethylacetát	3 : 7
F = dichlormethan : methanol : led. k. octová	9 : 1 : 0,1
G = dichlormethan : methanol	10 : 1
H = ethylacetát : petrolether	1 : 1

Definice typů isomerů :

4dia = směs čtyř možných diastereomerů při dvou asymetrických centrech v molekule,

diaA/rac = racemický diastereomer s vyšší hodnotou R_f ,

diaB/rac = racemický diastereomer s nižší hodnotou R_f ,

diaA/ent = diastereomer s vyšší hodnotou R_f (enantiomer) ,

diaB/ent = diastereomer s nižší hodnotou R_f (enantiomer) ,

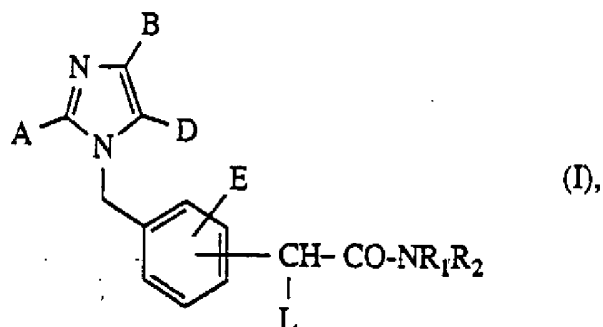
2dia/ent = směs dvou enantiomerně čistých diastereomerů ,

rac = racemát ,

ent = enantiomer .

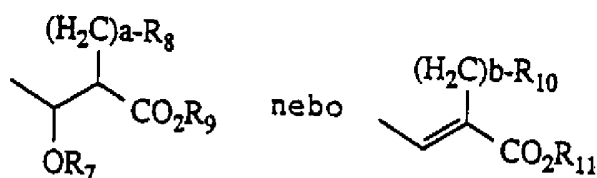
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Imidazolylsubstituované amidy kyseliny fenylactové
obecného vzorce I



ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- B značí vodíkový atom, atom halogenu nebo perfluoralkylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$,



Pril.
VLASTNOSTI
PRŮMYSLOVÉHO
ÚRADU
26. 11. 93
00500
6 9 8 8 0 0
2. j.

příčemž

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

nebo

R^5 má výše uvedený význam a

R^6 značí skupinu vzorce $-SO_2R^{12}$,

příčemž

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy,

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 0, 1 nebo 2,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo ochrannou skupinu hydroxyskupiny,

R^8 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinu nebo thienylovou skupinu,

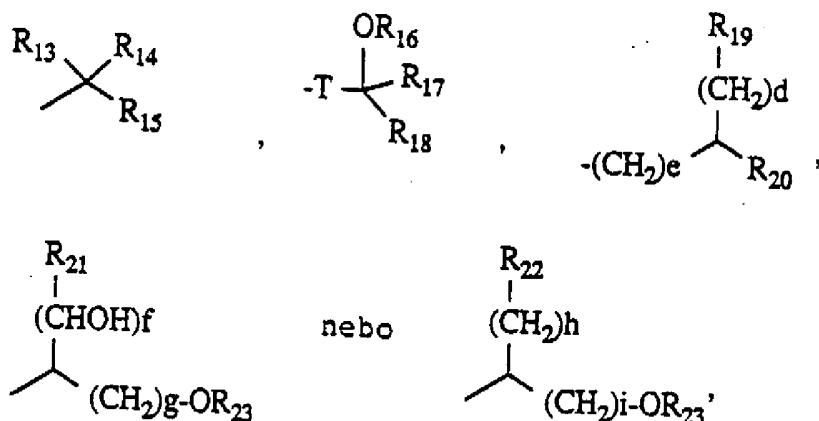
R^9 a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

E značí vodíkový atom, atom halogenu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu nebo karboxyskupinu,

L značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy,

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a

R^2 značí zbytek vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2OH$,



příčemž

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy, která musí být popřípadě také substituovaná až třikrát stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, halogenem, nitro-skupinou, kyanoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo benzenkondensovaný heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, které mohou být samy o sobě substituované až dvakrát stejně nebo různě halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo je alkylová skupina popřípadě substituovaná skupinou vzorce $-CO-NR^{24}R^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} má význam uvedený výše pro R^5 a R^6 a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo

R^{24} a R^{25} tvoří společně s dusíkovým atomem pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 2 dalšími heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo

R¹⁵ značí přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu vzorce $\text{-CO-NR}^{24}\text{R}^{25}$,

příčemž

R²⁴ a R²⁵ mají výše uvedený význam,

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 8 uhlíkovými atomy,

R¹⁶ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

R¹⁷ a R¹⁸ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

nebo

R¹⁷ a R¹⁸ společně tvoří nasycený a/nebo nenasyčený karbocyklický bicyklus nebo tricyklus,

d značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4 ,

e značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 ,

f značí číslo 1, 2, 3 nebo 4 ,

g značí číslo 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 ,

h značí číslo 0, 1, 2, 3 nebo 4 ,

i značí číslo 2, 3, 4 nebo 5 ,

R²⁰ má výše uvedený význam pro substituent R¹⁵ a je s ním stejný nebo různý, nebo značí skupinu $\text{-CH}_2\text{OH}$,

R¹⁹, R²¹ a R²² jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě až třikrát stej-

ně nebo různě substituovaná atomem halogenu, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou a

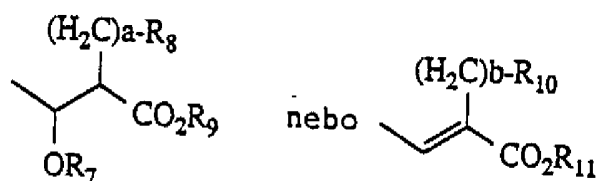
R^{23} a $R^{23'}$ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

2. Imidazolybsubstituované amidy kyseliny fenylactové podle nároku 1 obecného vzorce I,

ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo
cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu,
- B značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu nebo perfluoralkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CO}-\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$,



příčemž

R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

nebo

R^5 má výše uvedený význam a

R^6 značí skupinu vzorce $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$,

příčemž

R^{12} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo benzylovou nebo fenylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 0 nebo 1,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo acetylovou skupinu,

R^8 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo thienylovou skupinu,

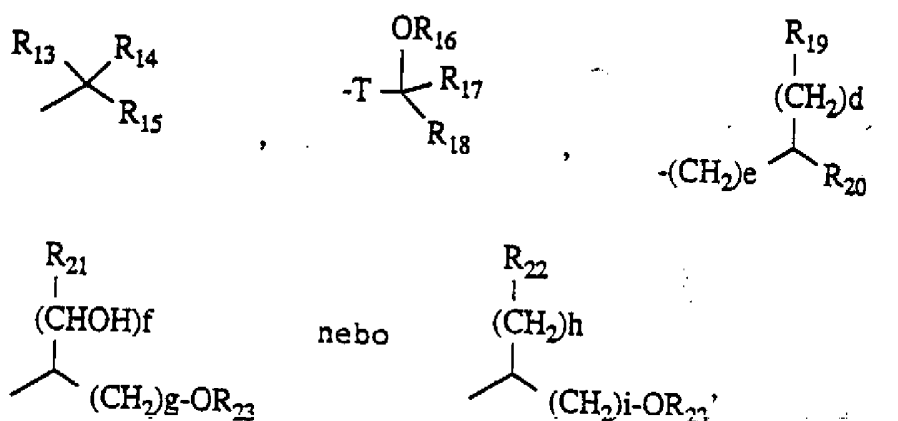
R^9 a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

E značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethylou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo karboxyskupinu,

L značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou, cykloheptylovou skupinou, cyklooktylovou skupinou nebo fenylovou skupinou, nebo cyklopropkylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu nebo cyklooktylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy,

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a

R^2 značí zbytek vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2OH$,



příčemž

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy, která musí být popřípadě také substituovaná až dvakrát stejně nebo různě hydroxyskupinou, karboxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, naftylovou skupinou, furanylevou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, thienylevou skupinou, pyridylevou skupinou, tetrahydropyranylovou skupinou, dihydrobenzopyranylovou skupinou nebo dihydrobenzofuranylovou skupinou, které popřípadě mohou být substituované atomem fluoru, chloru nebo hydroxyskupinou, nebo je alkylová skupina popřípadě substituovaná skupinou vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro R^5 a R^6 a jsou s nimi stejné nebo různé, nebo

R^{24} a R^{25} tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový kruh, nebo

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} mají výše uvedený význam,

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy,

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

R^{17} a R^{18} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

nebo

R^{17} a R^{18} společně tvoří indenylový nebo fluorenylový kruh,

d značí číslo 0, 1, 2, nebo 3 ,

e značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

f značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

g značí číslo 1, 2, 3, 4, nebo 5 ,

h značí číslo 0, 1, 2, nebo 3 ,

i značí číslo 2, 3, nebo 4 ,

R^{20} má výše uvedený význam pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý, nebo značí skupinu $-CH_2OH$,

R^{19} , R^{21} a R^{22} jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituovaná atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, trifluor-methylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, fenoxyskupinou nebo benzyl-oxyskupinou a

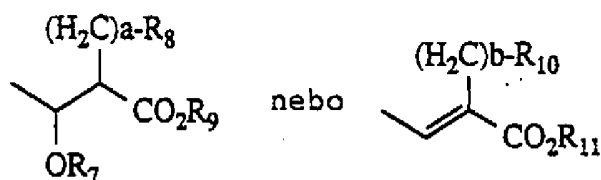
R^{23} a $R^{23'}$ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

3. Imidazolybsubstituované amidy kyseliny fenyloctové podle nároku 1 obecného vzorce I ,

ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, nebo cyklohexylovou skupinu,
- B značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, nebo perfluoralkylovou skupinu s až 2 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{COR}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$,



příčemž

- R^3 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- R^4 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom,
nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^5 má výše uvedený význam a

R^6 značí skupinu vzorce $-SO_2R^{12}$,

přičemž

R^{12} značí methylovou skupinu, ethylovou skupi-
nu, benzylovou skupinu, p-tolylovou skupi-
nu nebo fenylovou skupinu,

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 0 nebo 1,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy

R^8 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí cyklopropy-
lovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo
fenylovou skupinu,

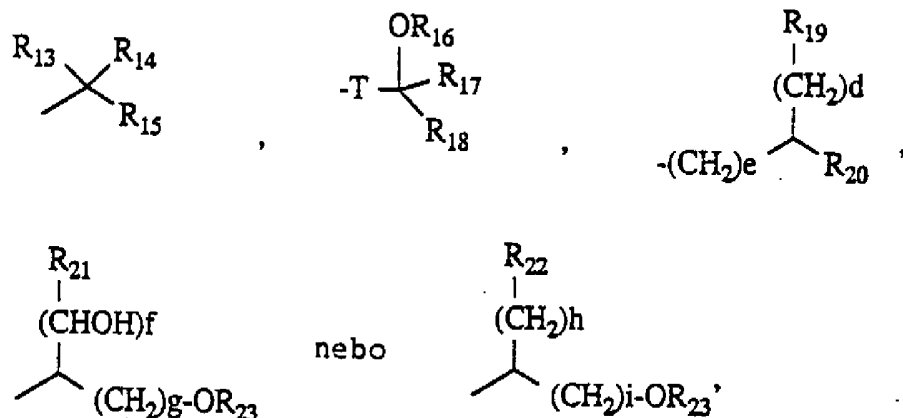
R^9 a R^{11} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou
skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

E značí vodíkový atom, atom fluoru, chlóru nebo bromu,
trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu
nebo methylovou skupinu,

L značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až
4 uhlíkovými atomy, která je popřípadě substituovaná
cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou,
cyklohexylovou skupinou, cykloheptylovou skupinou ne-
bo fenylovou skupinou, nebo
cyklopropkylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu,
cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu nebo
cyklooktylovou skupinu,

R^1 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^2 značí zbytek vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2OH$,



přičemž

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^{15} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 4 uhlíkovými atomy, která musí být substituovaná hydroxyskupinou, karboxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, acylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinou, pyridylovou skupinou, furanylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, thienylovou skupinou, nebo tetrahydrofuranylovou skupinou, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíko-

vými atomy, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu,

T značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 5 uhlíkovými atomy,

R¹⁶ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R¹⁷ a R¹⁸ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

nebo

R¹⁷ a R¹⁸ společně tvoří indenylový nebo fluorenylový kruh,

d značí číslo 0, 1, nebo 2 ,

e značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

f značí číslo 1, 2, nebo 3 ,

g značí číslo 1, 2, 3, nebo 4 ,

h značí číslo 0, 1, nebo 2 ,

i značí číslo 2, nebo 3 ,

R²⁰ má výše uvedený význam pro substituent R¹⁵ a je s ním stejný nebo různý, nebo značí skupinu -CH₂OH ,

R¹⁹, R²¹ a R²² jsou stejné nebo různé a značí fenylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná atomem fluoru, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, a

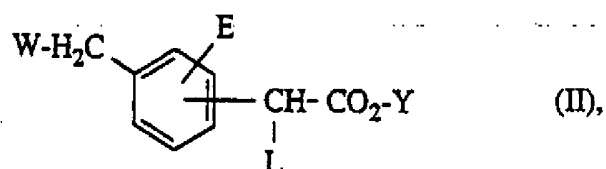
R²³ a R^{23'} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo

alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

4. Imidazolybsubstituované deriváty kyseliny fenylactové podle nároku 1 pro terapeutické využití.

5. Způsob výroby imidazolybsubstituovaných derivátů kyseliny fenylactové podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučeniny obecného vzorce II

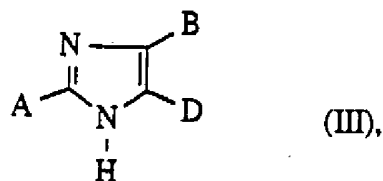


ve kterém mají E a L výše uvedený význam ,

W značí typickou odštěpitelnou skupinu, jako je například chlor, brom, jod, tosylát nebo mesylát, výhodně brom a

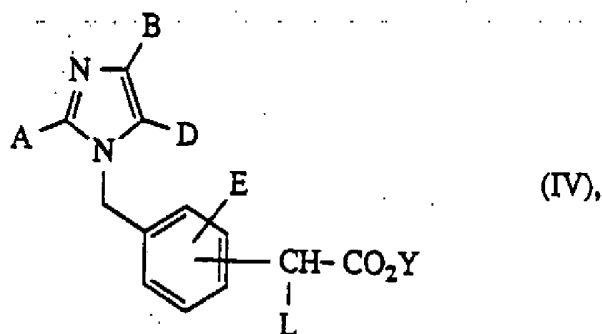
Y značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

nechá nejprve reagovat s imidazoly obecného vzorce III



ve kterém mají A , B a D výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech, popřípadě za přítomnosti base
a popřípadě pod atmosférou ochranného plynu na sloučeniny
obecného vzorce IV



ve kterém mají A , B , D , E , L a Y výše uvedený význam

a popřípadě po předchozím zmýdelnění a/nebo aktivaci se
tyto sloučeniny nechají ~~potom~~ reagovat s aminy obecného
vzorce V



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

a popřípadě se za přítomnosti base a/nebo pomocné látky,

například dehydratačního činidla, v inertních rozpouštědlech amidují,

a popřípadě se zavedou substituenty A , B , D a E pomocí běžných metod, například redukcí, oxidací, alkylací nebo hydrolysou, nebo se převedou na jiné skupiny,

a popřípadě se získané isomery rozdělí, a v případě výroby solí se nechají reagovat s odpovídající basí nebo kyselinou.

6. Způsob podle nároku 5 ,
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se amidace provádí při teplotě v rozmezí -20°C až 80°C .

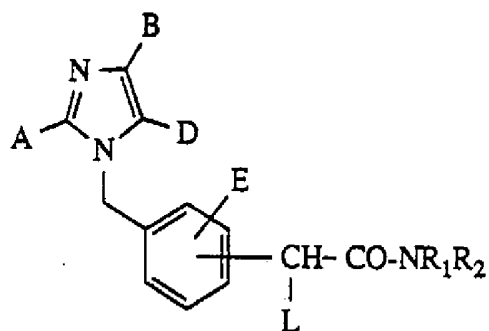
7. Léčivo obsahující alespoň jeden imidazolybsubstituovaný derivát kyseliny fenyloctové podle nároku 1 .

8. Léčivo podle nároku 7 pro ošetření hypertonie a atherosklerosy.

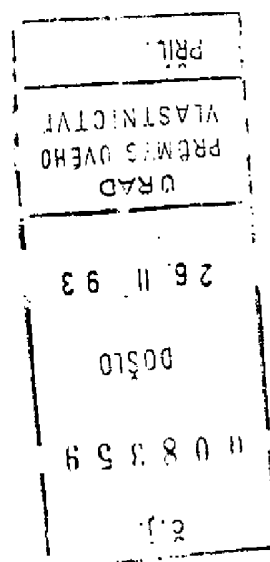
9. Způsob výroby léčiv podle nároku 7 ,
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se imidazolybsubstituované deriváty kyseliny fenyloctové převedou za případného použití obvyklých pomocných látek a nosičů na vhodnou aplikační formu.

10. Použití imidazolybsubstituovaných derivátů kyseliny fenyloctové podle nároku 1 pro výrobu léčiv.

Vzorec pro anotaci (I)



(I),



Handwritten signature