ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 30.11.90

(32) 01.12.89, 22.12.89, 18.05.90, 06.09.90

(31) 89/8927277, 89/8929071, 90/9011186, 90/9019436

(33) GB, GB, GB, GB

(40) 15.02.95

(21) 5971-90.A

(13) A3

6(51)

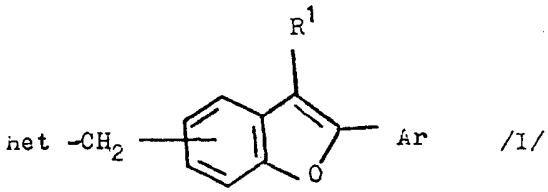
C 07 D 405/06
C 07 D 307/78
A 61 K 31/335

(71) GLAXO GROUP LIMITED, London, GB;

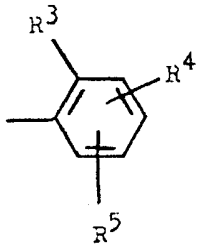
(72) Ross Barry Clive, Hertfordshire, GB;
Middlemiss David, Hertfordshire, GB;
Scopes David Ian Carter, Hertfordshire, GB;
Jack Torquil Iain Maclean, Hertfordshire, GB;
Cardwell Kevin Stuart, Hertfordshire, GB;
Dowle Michael Dennis, Hertfordshire, GB;

(54) **Derivát benzofuranu, způsob jeho přípravy a jeho použití pro farmaceutické účely**

(57) Pro předcházení a ošetření hypertenze a nemocí a nemocí spojených s poruchami vědomí je vhodný derivát benzofuranu obecného vzorce I nebo fysiologicky vhodná sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester, přičemž znamená R^1 vodík, halogen, C_{1-6}alkyl, alkenyl nebo fluoralkyl, C_{1-6}alkyxy. -CHO, $-CO_2H$ nebo $-COR^2$, Ar skupinu vzorce X, R^2 C_{1-6}alkyl nebo alkoxy, C_{2-6}alkenyl nebo $-NR^{10}R^{11}$, R^3 CO_2H, $-NHSO_2CF_3$ nebo přes C vázaný tetrazolyl, R^4 a R^5 stejné nebo různé, vodík halogen nebo C_{1-6}alkyl, het přes vázaný imidazol popřípadě substituovaný v poloze C_{1-6}alkylem nebo lkalthio, C_{2-6}alkenylem, nebo popřípadě v poloze 4 a 5 substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze souboru C_{1-6}alkyl nebo fluoralkylem, C_{2-6}alkenylem, skupinou $-/CH_2/_mR^6$, $-/CH_2/_nCOR^7$ nebo $-/CH_2/_pNR^8COR^9$, R^6 hydroxy nebo C_{1-6}alkoxy, R^7 vodík, hydroxy nebo C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, fenyl, fenoxy nebo $-NR^{10}R^{11}$, R^8 vodík nebo C_{1-6}alkyl, R^9 vodík, C_{1-6}alkyl nebo alkoxy, fenyl, fenoxy, nebo $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} a R^{11} stejné nebo různé, vodík, C_{1-4}alkyl nebo $-NR^{10}R^{11}$ tvoří stejné nebo různé, vodík, C_{1-4}alkyl nebo $-NR^{10}R^{11}$ tvoří heterocyklickou nasycenou skupinu s 5 nebo 6 členy obshující popřípadě kyslík, m a p celé číslo 1 až 4 a n celé číslo 0 až 4.



/I/



/X/

PV 1971-90

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
PŘÍL.
29. V. 91
Č. 26334

Derivát bezofuranu, způsob jeho přípravy a jeho použití pro farmaceutické účely

Oblast techniky

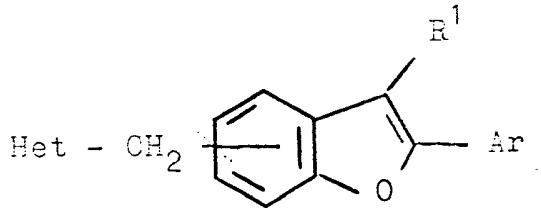
Vynález se týká derivátů benzofuranu, způsobu jejich přípravy a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Jakkoliv jsou známa nejrůznější léčiva na nejrůznější onemocnění, hledají se stále nové a nové účinnější látky s co možná širokým spektrem působnosti a s případnými minimálními nežádoucími vedlejšími účinky. Vynález je výsledkem takového výzkumu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou deriváty benzofuranu obecného vzorce I

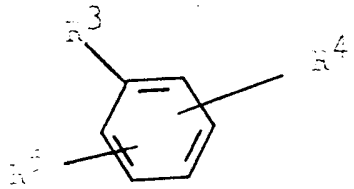


/I/

a jejich fysiologicky vhodné soli, solváty /například hydráty/ nebo metabolicky labilní estery, přičemž znamená

R^1 atom vodíku nebo atom halogenu, nebo skupinu ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce -CHO, $-CO_2H$ nebo COR^2,

Ar skupinu obecného vzorce



přičemž znamená

R^2 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$$-NR^{10}R^{11}$$

R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo atomem uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu,

R^4 a R^5 které jsou stejné nebo různé, na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu popřípadě substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž je imidazolylová skupina popřípadě v poloze 4 a 5 substituovaná jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a skupinu obecného vzorce

$$-/CH_2/_mR^6 \quad , \quad -/CH_2/_nCOR^7 \quad a \quad -/CH_2/_pNR^8COR^9$$

přičemž znamená

R^6 hydroxylovou skupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^7 atom vodíku, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

$$-NR^{10}R^{11}$$

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^9 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

$$-NR^{10}R^{11}$$

R^{10} a R^{11} které jsou stejné nebo různé, na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina obecného vzorce

$$-NR^{10}R^{11}$$

vytváří vytváří nasycený heterocyklický pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který obsahuje popřípedě jeden atom kyslíku,

m celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 až 2 a především 1,

n celé číslo 0 až 4, zvláště 0 až 2 a především 0 nebo 1,

p celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2.

Pokud může být sloučenina obecného vzorce I ve formě optických isomerů, zahrnuje vynález všechny enantiomery, diastereoisomery a jejich směsi včetně racemátů. Sloučeniny, mající jednu nebo dvě dvojné vazby, mohou mít cis nebo trans konfiguraci.

Vynález zahrnuje také solváty, zvláště hydráty sloučenin obecného vzorce I.

Výrazem "alkylová skupina" nebo "alkylový podíl" a "alkoxyskupina" nebo "alkoxypodíl" se zde vždy míní skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Výrazem "alkenylová skupina" nebo "alkenylový podíl" se opět míní skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu.

Výrazem "atom halogenu" se zde vždy míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výrazem "fluoralkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se zde vždy míní alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, ve které je jeden nebo několik atomů uhlíku nahrazeno atomem fluoru, například trifluorethylová skupina. Obzvláště výhodnou je "perfluoralkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku", čímž se

míní plně fluorovená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, například skupina trifluormethylová, pentafluorethylová, heptafluorpropylová nebo heptafluorisopropylová skupina.

Pokud znamená skupina obecného vzorce

$$-NR^{10}R^{11}$$

nesycenou heterocyklickou skupinu, obsahuje tato skupina 5 nebo 6 členů, z nichž jedním je atom kyslíku. Jakožto vhodné heterocyklické skupiny se uvádějí pyrrolidinoskupina, piperidinoskupina a morfolinoskupina.

Výhodnou třídou jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde je skupina symbolu Het skupina substituovanou v poloze 2 atomem vodíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, zvláště alkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku. Obzvláště jsou výhodnými sloučeniny obecného vzorce I, substituované v poloze 2 skupinou ethylovou, n-propylovou nebo n-butylovou, zvláště n-butylovou skupinou. Vhodně je alkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku skupina but-1-enylová.

Jinou výhodnou třídou jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde je skupina symbolu Het popřípadě substituována jedním nebo dvěma dalšími substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

$$-/CH_2/_mR^6 \text{ nebo } -/CH_2/_nCOR^7$$

V takovém případě R^6 znamená s výhodou hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a s výhodou hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo butoxyskupinu a především hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu. V takovém případě R^7 znamená zvláště atom vodíku nebo hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$$-NR^{10}R^{11}$$

přičemž zvláště R^{10} a R^{11} znamenají na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a především atom vodíku nebo hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxy-

skupinu, propoxyskupinu nebo butoxyskupinu a především atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu a m 1 nebo 2 a n 0, 1 nebo 2.

Podle zvlášť výhodného provedení jsou substituenty voleny ze souboru zahrnujícího atom chloru a skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$ a $-CONHCH_3$.

Ještě další výhodnou třídou jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 atom vodíku nebo halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a především atom halogenu nebo atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; obzvláště výhodnými jsou sloučeniny, kde znamená R^1 atom bromu.

Obvykle je ve sloučenině obecného vzorce I vázána skupina $Het-CH_2$ v poloze 5 nebo 6 benzofuranového kruhu a zvláště v poloze 5.

Rovněž obvykle ve sloučenině obecného vzorce I znamená R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$ nebo přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu. Rovněž obvykle ve sloučenině obecného vzorce I znamená R^4 a R^5 na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu, Obzvláště znamená R^4 a R^5 vždy atom vodíku.

Jakožto výhodné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se uvádějí:

5-[2-[3-brom -5-[[2-butyl-4-chlor -5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl] methyl]-2-benzofuranyl]fenyl]tetrazol ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]--2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxaldehyd ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]--2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

5-[2-[3-brom -5-[(2-butyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-benzofuranyl] fenyl]-1H-tetrazol ;

2-[3-brom -5-[2-butyl-4-chlor -5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]
-2-benzofuranyl]benzo ová kyseline;

5-[2-[5-[[2-butyl-4-chlor -5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-methyl-
2-benzofuranyl] fenyl]-1H-tetrazol ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-
chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-but-1(E)-
enyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxyl ová kyseline;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-
propyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyseline;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-
imidazol -4,5-dikarboxylová kyseline;

5-[2-[3-brom -5-[[2-butyl-4-chlor -5-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-
2-benzofuranyl] f enyl]-1H-tetrazol ;

2-butyl-4-chlor -1-[[2-[(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-3-(trifluoromethyl)-5-
benzofuranyl]methyl]-1H-imidazol -5-karboxylová kyseline;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)f enyl]benzofuran-5-yl]methyl]-2-butyl-4-
chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyseline, 1/acetyloxy/methylester;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)f enyl]benzofuran-5-yl]methyl]-2-butyl-4-
chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyseline, 1/acetyloxy/ethylester;

1-(ethoxykarbonyloxy)ethyl 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-
benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ;

2-methoxyethyl 1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-
benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ,

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-
chlor -1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-
chlor -1H-imidazol-5-yl]karbonyl]pyrrolidin ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-
chlor -N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N,N-dimethyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N-ethyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-ethyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-propyl-N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N-isopropyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-iod -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina, hydrochlorid, (1:1)

1-[[3-bromo-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5- octová kyselina:

---

ethyl-1-[[3-brom -2- [2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-acetát;

1-[[3-brom -2-[2-(ethoxykarbonyl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-(2-karboxy f enyl)-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina,

methyl-[[1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol-5-yl]methyl]karbamát;

1-[5-[3-chlor -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-methoxy-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) f enyl]-5-benzofuranyl]methyl]--2-butyl-4-

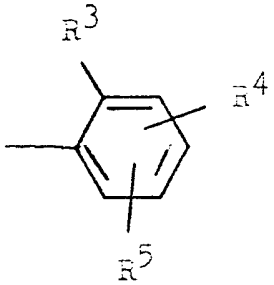
clor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;
2-methoxy-1-methylethyl-1-/[3-brom-2-/1H-tetrazol-5-yl/-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát;
1-/[3-brom-2-/2-/[trifluormethyl/sulfonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina,

a jejich fyziologicky vhodné soli, solváty a metabolicky labilní estery.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky vhodných a přijatelných solí, solvátů a metabolicky labilních esterů, přičemž

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ar skupinu obecného vzorce



R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu,

R^4 a R^5 vždy na sobě nezávisle atom vodíku nebo halogenu,

Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, imidazolylovou skupinu popřípadě substituovanou v poloze 4 a 5 jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu vzorce

$-/CH_2/_mR^6$, $-/CH_2/_nCOR^7$ a $-/CH_2/_pNR^8COR^9$

atom halogenu a alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^6 hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^7 atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^8 atom vodíku,

R^9 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$

vytváří pyrrolidinový nebo heterocyklickou skupinu,

m celé číslo 1 až 4,

n celé číslo 0 až 4 a

p celé číslo 1 až 4,

Fysiologicky přijatelné adiční soli s kyselinami se mohou odvozovat od anorganických nebo organických kyselin. Jakožto příklady takových kyselin se uvádějí kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, benzoová, methansulfonová a trifluoroctová a jakožto odpovídající adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I se uvádějí hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, benzoáty, methansulfonáty a trifluoracetáty.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou vytvářet také soli se vhodnými zásadami. Jakožto příklady takových solí se uvádějí soli s alkalickým kovem /jako je například sodík nebo draslík/, s kovem alkalické zeminy /jako je například vápník nebo hořčík/, amoniové a substituované amoniové soli /například dimethylamoniové, triethylamoniové, 2-hydroxyethyldimethylamoniové, piperazinové, N,N-dimethylpiperaziniové, tetraalkylamoniové, piperidiniové, ethylendiamoniové a cholinové/.

Pro farmaceutické účely musejí být soli fysiologicky přijetelné, jiných solí se však může používat například při přípravě sloučenin obecného vzorce I a jejich fysiologicky vhodných solí.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou chemicky modifikovat na formu sloučenin, které in vivo /například působením enzymů/ poskytují mateřskou sloučeninu obecného vzorce I. Takovými prodrogami mohou být například fysiologicky přijatelné metabolicky labilní esterové deriváty. Mohou se připravovat esterifikací, například jakýchkoliv skupin karboxylové kyseliny v mateřské sloučenině obecného vzorce I po předešlém chránění všech ostatních reaktivních skupin v molekule. Jakožto příklady takových esterů se uvádějí nižší alkylestery /například methylester nebo ethylester/, alkenylestery /například vinylester nebo allylester/, alkynylestery /například ethynylester nebo propynylester/, alkoxyalkylestery /například methoxymethylester nebo 2-methoxyethylester/, alkylthioalkylestery /například methylthiomethylester/, halogenalkylestery /například 2-jodethylester nebo 2,2,2-trichlormethylester/, alkanoyloxyalkylestery /například acetoxymethylester, 2-acetoxymethylester nebo pivaloyloxymethylester/, alkoxykarbonyloxyalkylestery /například 1-ethoxykarbonyloxyethylester nebo 1-methoxykarbonyloxyethylester/, aroyloxyalkylestery /například benzoyloxymethylester nebo 1-benzoyloxyethylester/, substituované nebo nesubstituované aralkylestery /například benzylester nebo 4-amidobenzylester/, substituované nebo nesubstituované aminoethylestery /například aminoalkylester nebo 2-N,N-dimethylaminoethylester/ nebo hydroxyalkylestery /například 2-hydroxyethylester nebo 2,3-dihydroxypropylester/.

Kromě shora uvedených esterových derivátů sloučenin obecného vzorce I zahrnuje vynález i jiné fysiologicky přijatelné ekvivalenty, to znamená fysiologicky vhodné sloučeniny podobně jako metabolicky labilní estery, které se in vivo převádějí na mateřské sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fysiologicky vhodných solí, solvátů nebo metabolicky labilních esterů v lékařství.

Obzvláště se sloučenin podle vynálezu může používat při prevenci nebo při léčení vysokého tlaku. Potenciálně jsou však také užitečné pro ošetřování poruch vědomí, jako je demence /například Alzheimerova nemoc/ a jiných onemocnění, jako je selhání ledvin, hyperaldosteronism, nedostatečnost srdce, překrvení srdce, postmyokardiální infarkt, žilní onemocnění, oční zákal a poruchy intracelulární homeostasis.

Předmětem vynálezu je tedy také použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fysiologicky vhodných solí, solvátů nebo metabolicky labilních esterů pro ošetřování shora uvedených chorobných stavů, zvláště pak vysokého tlaku.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I jejich fasiologicky vhodných solí, solvátů nebo metabolicky labilních esterových solvátů pro výrobu léčiv pro ošetřování shora uvedených chorobných stavů, zvláště pro léčení vysokého tlaku.

Vynález se také týká způsobu léčení shora uvedených chorobných stavů, zvláště vysokého tlaku, při kterém se podává terapeuticky účinné množství nemocným, kteří takové léčení potřebují, sloučeniny obecného vzorce I nebo její fysiologicky vhodné soli, solvátu nebo metabolicky labilního esteru.

Sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fysiologicky vhodných solí, solvátů nebo metabolicky labilního esteru se může s výhodou používat alespoň s jedním jiným léčivem, jako je například diuretikum a/nebo jako jsou různé další prostředky pro snižování krevního tlaku, jako jsou β-blokery, nebo ACE inhibitory. Vynález se tedy týká také takové kombinované terapie.

Vynález se týká jak léčení chorobných symptomů tak jejich předcházení.

Jakkoliv je možné podávat sloučeniny obecného vzorce I jako takové, je výhodné zpracovávat je na farmaceutické prostředky.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich fysiologicky vhodné soli, solváty a metabolicky labilní estery se mohou formulovat pro podávání jakýmkoliv běžným způsobem a vynález zahrunuje také takové vhodné farmaceutické prostředky, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její fysiologicky vhodnou sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester, přizpůsobenou pro podávání v humánní nebo veterinární medicině. Takových prostředků se může používat o sobě známým způsobem ve směsi s alespoň jedním fysiologicky vhodným nosičem nebo excipientem. Takový nosič nebo excipient musí být kompatibilní s ostatními složkami prostředku.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou formulovat na prostředky pro orální, ústní, parenterální nebo rektální podávání nebo na prostředky pro inhalaci. Přednost se dává prostředkům pro orální podávání.

Tablety a kapsle pro orální podávání mohou obsahovat běžné excipienty, jako jsou pojidla, například škrobové lepidlo nebo polyvinylpyrrolidon; plnidla, například laktosa, mikrokrystalická celulóza nebo kukuřičný škrob; mazadla například steerát hořečnatý nebo kyselina stearová; rozptylovací přísady například bramborový škrob, natriumglykolát škrobu; nebo smáčela například natriumlaurylsulfát. Tablety se mohou povlékat o sobě známými způsoby. Orální kapalné prostředky mohou být například ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů nebo mohou být ve formě suchých prášků, které se před použitím vnášejí do vody nebo do jiného vhodného kapalného nosiče. Takové kapalné prostředky mohou obsahovat jakékoliv běžné přísady pro tento účel, jako jsou suspenzační prostředky, například sorbitolový sirup, methylcelulóza, glukosový cukrový sirup nebo karboxymethylcelulóza; emulgační prostředky, například sorbitan-

monoleát; nevodná pojidla /která mohou zahrnovat jedlé oleje/ například propylenglykol nebo ethylalkohol; a konservační přísady například methyl-p-hydroxybenzoát nebo propyl-p-hydroxybenzoát a kyselina sorbová. Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli nebo estery se také mohou zpracovávat na formu čípků, obsahujících například normální čípkovou základní hmotu, jako je kakaové máslo nebo jako jsou jiné glyceridy.

Prostředky, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl nebo ester se mohou formulovat také o sobě známým způsobem na tablety nebo kosočtverečky.

Tablety a kapsle se mohou také formulovat tak, aby měly prodlouženou účinnost, přičemž dochází k řízenému uvolňování účinných látek obecného vzorce I po delší časové období.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich fysiologicky vhodné soli, solváty a metabolicky labilní estery se mohou také formulovat na prostředky pro parenterální podávání buď vstřikováním nebo kontinuální infuzí a mohou mít formu jednotkové dávky v ampuli nebo mnoha dávek v obalu s přidaným konservačním prostředkem. Takové prostředky mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí v oleji nebo ve vodných pojidlech a mohou obsahovat formulační přísady, jako jsou suspenzační, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Nebo může být účinná látka ve formě prášku a před použitím se do něho přidává vhodný nosič, například sterilní, pyrogenu prostá voda.

Pro podávání inhalací jsou sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu zpravidla ve formě aerosolových sprejů v tlakových obalech obsahujících vhodný hnací prostředek, například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan nebo jiný vhodný plyn. V případě tlakových aerosolových prostředků je možno dosáhnout dávkovací jednotky použitím ventilu uvolňujícího přesně odměřené množství účinné látky.

Nebo mohou mít sloučeniny obecného vzorce I pro inhalační podávání formu suchého práškového prostředku, například

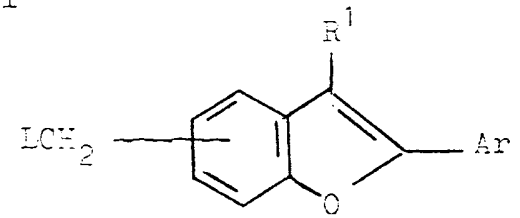
práškové směsi sloučeniny obecného vzorce I a vhodné práškové přísady jako laktosy nebo škrobu. Práškovitý prostředek může být v jednotkové dávkovací formě například ve formě želatinové kapsle nebo váčku, přičemž se pak prášek může vnášet do inhalátoru nebo podobného zařízení.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou také obsahovat ještě další účinné látky, například antimikrobiálně účinné látky nebo konservační přísady.

Množství sloučeniny obecného vzorce I, potřebné pro ošetřování se mění nejen v závislosti na konkrétně používané sloučenině ale také v závislosti na formě podávání, na povaze a na podmínkách ošetřování a na věku a stavu ošetřovaného, přičemž dávku stanovuje vždy lékař nebo veterinář. Obecně však v případě prostředku v jednotkové formě obsahuje každá jednotková forma 5 až 500 mg, s výhodou při orálním podávání 25 až 400 mg účinné látky. Denní dávka v případě ošetřování dospělých lidí je 5 mg až 3 g, především 25 mg až 1 g, přičemž se může podávat najednou nebo ve 4 denních dávkách.

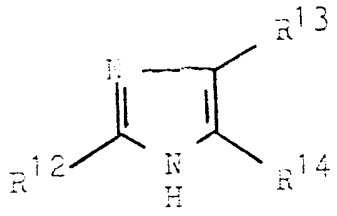
Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou připravovat nejrůznějšími způsoby, jak bude dále uvedeno.

Vynálezem se tedy týká také způsobu /A/ pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, přičemž se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



/II/

kde znamená L uvolňovanou skupinu, například atom halogenu jako chloru, bromu nebo jodu nebo hydrokarbylsulfonyloxyskupinu, jako methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu a R^1 a Ar mají shora uvedený význam, s imidazolem obecného vzorce III



/III/

kde znamená

R^{12} atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{13} a R^{14} které jsou stejné nebo různé, na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

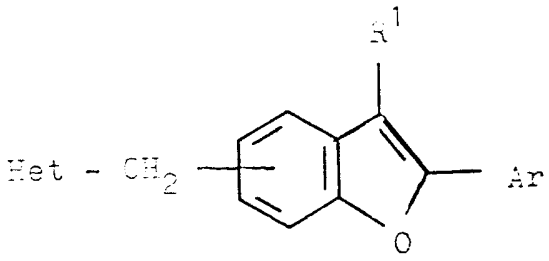
$-/CH_2/_mR^6$, $-/CH_2/_nCOR^7$, $-/CH_2/_pNR^8COR^9$

přičemž R^6, R^7, R^8, R^9, m a n a p mají shora uvedený význam, načež se odstraní případně všechny chránící skupin, jak bude ještě dále popsáno.

Reakce se provádí s výhodou v zásaditém prostředí, například v přítomnosti hydridu sodíku, uhličitanu draselného nebo methoxidu sodného. Reakce se zpravidla provádí v rozpouštědle, jako je například acetonitril nebo ether, například tetrahydrofuran nebo dioxan, keton, například butanon nebo methylisobutylketon, nebo substituovaný amid například dimethylformemid, při teplotě 0 °C až při teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla.

Také výchozí sloučenina obecného vzorce II a její adiční soli s kyselinami jsou nové sloučeniny a spadají do rozsahu vynálezu.

Při jiném způsobu /B/ se může získat sloučenina obecného vzorce I odstraněním chránící skupiny z chráněného meziproduktu obecného vzorce IV



/IV/

kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, přičemž však jedna reaktivní skupina je chráněna chránící skupinou.

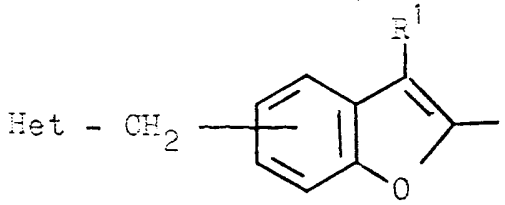
Chránícími skupinami mohou být jakékoliv chránící skupiny, popsané například v publikaci "Protective Groups in Organic Synthesis" /Chránící skupiny v organické syntéze/ Theodor Greene /John Wiley and Sons Inc., 1981/. Jakožto příklady karboxylových chránících skupin se uvádějí skupina alkylová s 1 až 6 atomy uhlíku, například skupina methylová nebo terc.-butylová nebo skupina aralkylová se 7 až 10 atomy uhlíku, jako skupina benzylová.

V případě, že R^3 znamená tetrazolovou skupinu, může být tato skupina chráněna například tritylovou skupinou -C/fenyl/$_3$ nebo p-nitrobenzylovou skupinou nebo 1-ethoxyethylovou skupinou.

Odstraňování chránící skupiny k získání sloučeniny obecného vzorce I se může provádět jakýmkoliv známým způsobem. Například aralkylové skupiny se mohou štěpit hydrogenolyzou ve vhodném organickém rozpouštědle, jako v alkoholu, například v ethanolu, v přítomnosti ušlechtilého kovu jakožto katalyzátoru, například palladia nebo platiny nebo jejich oxidu na nosiči, jako je uhlí a zpravidla při teplotě místnosti a za tlaku okolí. Karboxylové chránící skupiny, jako alkylové skupiny, se mohou odštěpit hydrolyzou za použití zásady jako hydroxidu alkalického kovu /například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného/ ve vhodném rozpouštědle /například ve vodném alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu/ při jakékoliv vhodné teplotě až po teplotu zpětného toku. Odstranění chránící skupiny z tetrazolové skupiny chráněné tritylovou skupinou je možné kyselou hydrolyzou za použití trifluoroctové kyseliny nebo minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, ve vhodném rozpouštědle, jako je

ethanol, vhodně při teplotě místnosti. Nebo se může chránící skupina z tetrazolylové skupiny odštěpit katalytickou hydrogenací, jak shora uvedeno.

Při jiném způsobu přípravy /C/ se může sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^3 ve skupině Ar přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu /přičemž imidazolylová skupina ve významu symbolu Het není substituována kyanoskupinou/ připravovat ze sloučeniny obecného vzorce Ia



/Ia/

kde jednotlivé symboly mají u obecného vzorce I uvedený význam, přičemž však ve skupině Ar znamená R^3 nitrilovou skupinu, reakcí se vhodným azidem, jako je azid sodný, azid amonný /připravovaný s výhodou in situ z azidu sodného a z chloridu amonného/, trialkylamoniumazid, například triethylamoniumazid /připravovaný s výhodou in situ z azidu sodného a trialkylaminu, například triethylaminu/ nebo tributylcínazid. Tato reakce se zpravidla provádí v rozpouštědle, jako je xylen, při zvýšené teplotě, například při teplotě zpětného toku použitého rozpouštědla, po dobu 1 až 10 dní. Pokud je azidem tributylcínazid, může se reakce vhodně provádět v nepřítomnosti rozpouštědla při teplotě místnosti až 180 °C. Při takové reakci zůstává tetrazolylová skupina chráněna tributylcínovou skupinou, která se snadno odstraní za použití vodné zásady nebo vodné kyseliny. Pokud se použije vodné zásady k odstranění chránící skupiny, může se sloučenina zpracovávat vodnou kyselinou k uvolnění volné kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce Ia se mohou připravovat obdobně, jako je popsáno pro sloučeninu obecného vzorce VIII, a pro odpovídající benzofuranový meziprodukt.

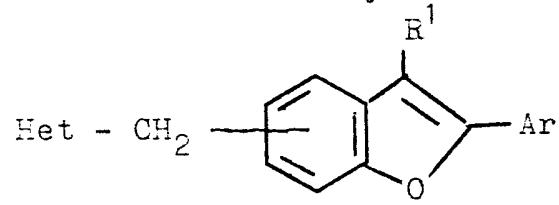
Meziprodukty obecného vzorce Ia a jejich adiční soli

s kyselinami jsou rovněž nové sloučeniny a spadají do rozsahu vynálezu.

Při jiném způsobu přípravy /D/ se mohou sloučeniny obecného vzorce I, kde substituent R^3 ve skupině Ar znamená skupinu vzorce

$$-NHSO_2CF_3$$

připravovat ze sloučeniny obecného vzorce Ib



/Ib/

kde jednotlivé symboly mají u obecného vzorce I uvedený význam, přičemž však R^3 ve skupině Ar znamená aminoskupinu, reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan.

Sloučeniny obecného vzorce Ib se mohou připravovat obdobně jako je popsáno pro sloučeniny obecného vzorce IX a odpovídající benzofuranové meziprodukty.

Také se sloučeniny obecného vzorce Ib mohou připravovat Curtiusovým přeskupením sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 ve skupině Ar znamená skupinu $-CO_2H$ /za podmínky, že je to jediná karboxylová skupina obsažená v molekule/ za použití například difenylfosforylazidu v přítomnosti zásady, jako je triethylamin, a v rozpouštědle, jako je alkohol /například terc.-butanol/ za vzniku karbamátu, načež se chránící skupina aminu odstraní o sobě známým způsobem, například kyselinovou hydrolyzou za použití kyseliny chlorovodíkové v rozpouštědle, jako je ethanol.

Meziprodukty obecného vzorce Ib a jejich adiční soli s kyselinou jsou nové sloučeniny a vynález se jich také týká.

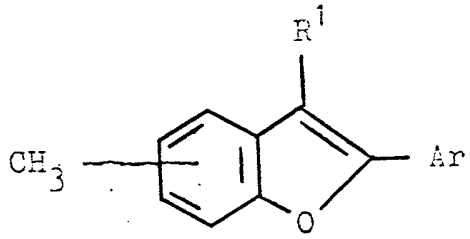
Shora uvedené způsoby přípravy /A, /B/, /C/ a /D/ vedou ke sloučenině obecného vzorce I ve formě soli, vhodně ve formě fysiologicky vhodné soli, Popřípadě se soli mohou převádět na odpovídající volnou kyselinu nebo volnou zásadu

o sobě známými způsoby.

Fysiologicky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I se mohou připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce I se vhodnou kyselinou nebo zásadou v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je acetonitril, aceton, chloroform, ethylacetát nebo alkohol, například methanol, ethenol nebo isopropenol.

Fysiologicky vhodné soli se také mohou připravovat z jiných solí, včetně jiných fysiologických vhodných solí sloučenin obecného vzorce I za použití běžných způsobů.

Meziprodukty obecného vzorce II se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce V:

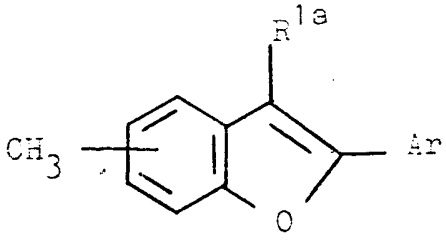


/V/

za použití jakéhokoliv vhodného činidla pro převádění methylové skupiny na šestičlenném kruhu na skupinu obecného vzorce $-CH_2L$ /kde znamená L uvolňovanou skupinu, shora definovanou/. Tak například když L znamená atom halogenu, může se sloučenina obecného vzorce V převádět na sloučeninu obecného vzorce II za použití N-chloramidů, terc.-butylchlornanu nebo N-bromsukcinimidu. Halogenace postranního řetězce se může katalyzovat světlem, takže se reakční směs může ozařovat vhodným zdrojem umělého světla a provádí se s výhodou v přítomnosti iniciátoru volného radikálu, jako je například azobisisobutyronitril /AIBN/ nebo benzoylperoxid.

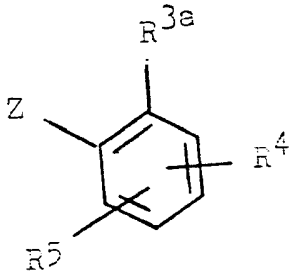
Sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená R^1 atom halogenu, například atom bromu, se mohou připravovat halogenací sloučeniny obecného vzorce V, kde R^1 znamená atom vodíku, za použití například bromu ve vhodném rozpouštědle, jako je například halogenovaný uhlovodík, například tetrachlormethan.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



/VI/

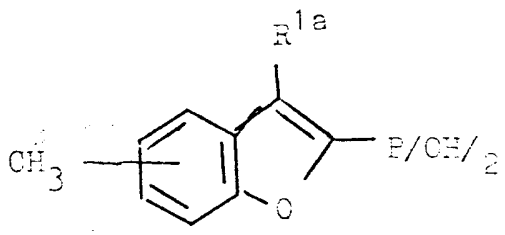
kde znamená R^{1a} atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, se sloučeninou obecného vzorce VII



/VII/

kde znamená Z atom bromu, atom jodu, skupinu vzorce $-OSO_2CF_3$, R^4 a R^5 mají shora uvedený význam u obecného vzorce I a R^{3a} má význam jako R^3 v uvedeném obecném vzorci I nebo chráněný derivát R^3.

Sloučenina obecného vzorce VI se nejdříve zpracovává alkyllithiovou sloučeninou, například n-butyllithiem za snížené teploty, například při teplotě -100 °C až 0°C, v rozpouštědle, jako je ether /například tetrahydrofuran/. Směs se pak zpracovává tri-alkylborátovou sloučeninou, například triisopropylborátem při teplotě vhodně odpovídající teplotě místnosti. Pak se může přidat voda a směs se zpracovává minerální kyselinou, jako je kyselina sírová, ke chránění sloučeniny obecného vzorce VIa



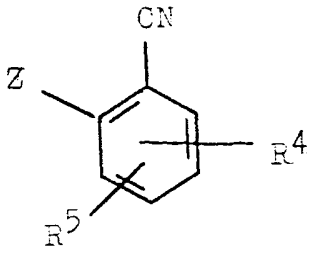
/VIa/

Sloučenina obecného vzorce VIa se jakožto meziprodukt pak nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII v přítomnosti palladiové /0/ sloučeniny, jako je tetrakis/trifenyl-

fosfin/palladium /O/ v rozpouštědle, jako je ether /například dimethoxyethan/. Reakce se zpravidla provádí při zvýšené teplotě, například při teplotě zpětného toku rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde substituent R^3 ve skupině Ar znamená přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu, se mohou připravovat z prekursoru sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená R^3 nitrilovou skupinu, za použití reakčních složek a reakčních podmínek, popsaných v souvislosti se způsobem přípravy /C/.

Podobně meziprodukt obecného vzorce VII, kde znamená R^{3a} přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu, se mohou připravovat ze sloučeniny obecného vzorce VIII

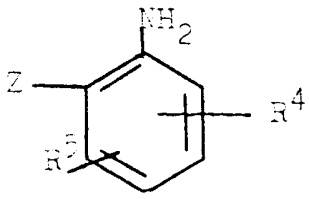


/VIII/

přičemž se popřípadě chrání veškeré reaktivní skupiny, za použití o sobě dobře známých způsobů, jak je popsáno ve způsobu přípravy /C/.

Sloučeniny obecného vzorce /V/, kde znamená substituent R^3 ve skupině Ar skupinu $-NHSO_2CF_3$ se mohou připravovat z prekursoru sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená substituent R^3 aminoskupinu za použití reakčních složek a podmínek, uvedených v souvislosti se způsobem přípravy /D/.

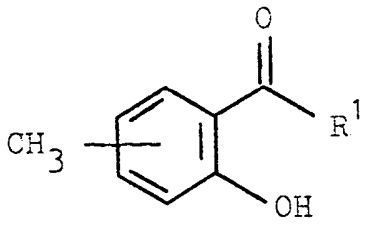
Podobně se meziprodukty obecného vzorce VII, kde R^{3a} znamená skupinu vzorce $-NHSO_2CF_3$ mohou připravovat ze sloučeniny obecného vzorce IX



/IX/

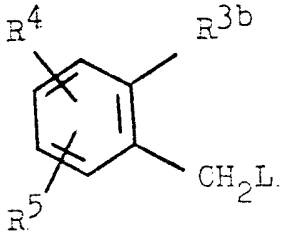
popřípadě za chránění reaktivních skupin, za použití o sobě známého způsobu, uvedeného v případě způsobu přípravy /D/.

Sloučeniny obecného vzorce V se také mohou připravovat intramolekulární cyklizační reakcí sloučeniny obecného vzorce X



/X/

kde R^1 má shora uvedený význam, se vhodně substituovaným benzenem obecného vzorce XI



/XI/

kde L má shora uvedený význam a kde R^{3b} je jako definováno pro R^{3a} u obecného vzorce VII nebo znamená nitrilovou skupinu vhodnou pro následnou konverzi na tetrazolylovou skupinu nebo znamená aminoskupinu, vhodnou pro konverzi na skupinu vzorce $-NHSO_2CF_3$, přičemž se reakce provádí v přítomnosti zásady, například hydridu sodného nebo uhličitanu draselného. Cyklizace je dvoustupňovou reakcí, která na stupeň vyžaduje jeden ekvivalent zásady. Uvádí se však, že se reakce může provádět v přítomnosti dvou ekvivalentů zásady k předcházení potřeby izolovat meziprodukt. Reakce se běžně provádí v rozpouštědle, jako je ether, například tetrahydrofuran, alkohol, například ethanol, nebo susbtituovaný emin, například dimethylformamid při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou zpětného toku rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde R^1 znamená atom vodíku nebo atom halogenu, se mohou také převádět na sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená R^1 methylovou skupinu,

/hydrogenolyzou Mannichovy zásady/, skupinu vzorce -CHO nebo $-COR^2$ /kde R^2 má význam uvedený shora u obecného vzorce I, za použití o sobě známých způsobů, jako je popsáno například v publikaci "Heterocyclic Chemistry", J. A. Joule a G.F. Smith, Van Nostrand Reinhold Company, Londýn, 1972, "Heterocyclic Chemistry" /Chemie heterocyklických sloučenin/, A. Albert, 2. vydání, The Athlone Press, Londýn, 1968, "Heterocyclic Compounds" /Heterocyklické sloučeniny/, svazek 29, A. Mustafa, John Wiley and Sons Inc., New York, 1974, "Heterocyclic Compounds", svazek 2, R.C. Elderfield, John Siley and Sons Ind., New York, 1951 a "Advances in Heterocyclic Chemistry" /Pokroky v chemii heterocyklických sloučenin/, svazek 29, A.R. Katrinsky a A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1981.

Imidazoly obecného vzorce III se mohou připravovat způsobem, popsaným v evropském patentovém spise číslo 0253310A a v americkém patentovém spise číslo 4355040 nebo obdobnými způsoby, jako jsou shora uvedené způsoby.

Meziprodukty obecného vzorce VI, VII, VIII, IX, X a XI jsou buď o sobě známými sloučeninami nebo se mohou připravovat obdobně jako známé sloučeniny.

Následující příklady způsob podle vynálezu objasňují. Teploty se uvádějí ve ^{o}C. Výraz "vysušeny" se používá pro vysušení za použití síranu hořečnatého. Chromatografie v tenké vrstvě /t.l.c./ se provádí na oxidu křemičitém a sloupcová chromatografie se provádí na oxidu křemičitém /Merck 9385, pokud není jinak uvedeno/, za použití následujících rozpouštědlových systémů: A ether:hexan, B ether: dichlormethan, C dichlormethan: ethanol: koncentrovaný vodný amoniak, D dichlormethan: ethylacetát, nebo E dichlormethan: ether: kyselina octová. Případně používané zkratky mají tento význam: THF - tetrahydrofuran, DME - dimethoxyethan, AIBN - azobisisobutyronitril, DMF - dimethylformamid, TMEDA - tetramethylethylendiamin, NBS - N-bromsukcinimid, DMAP - 4-dimethylaminopyridin, DEAD - diethylazodikarboxylát.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

5-Methylbenzofuran-2-boritá kyselina

Po kapkách se přidá n-butyllithium /35,16 ml/do míchaného roztoku TMEDA /9,58 ml/ a 5-methylbenzofuranu /8,22 g/ v etheru /250 ml/ za udržování teploty pod-60 °C. Roztok se ohřeje na teplotu přibližně -10 °C v průběhu 45 minut a míchá se při této teplotě po dobu 30 minut. Zahřátím se vytvoří sraženina. Suspenze se ochladí a přidá se triisopropylborát /43 ml/ za udržování teploty pod -60 °C. Roztok se postupně ohřeje na teplotu místnosti před ochlazením 2N chlorovodíkovou kyselinou /70 ml/. Směs se extrahuje etherem / 3 x 50 ml/ a spojené organické extrakty se promyjí 2N kyselinou chlorovodíkovou /4 x 30 ml/, vodou /2 x 30 ml/ a vysuší se před odpařením, čímž se získá žádané sloučenina ve formě oranžové pevné látky /12,75 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,3

Meziprodukt 2

Methyl-2-/5-methyl-2-benzofuranyl/benzoát

Roztok methyl-2-brombenzoátu /11,70 g/, meziproduktu 1 /12,75 g/ a tetrakistrifenylfosfinpalladia /0/ /0,5 g/ v DME /300 ml/ a 2N uhličitanu sodném /60 ml/ se zahřívá pod zpětným chladičem za intenzivního míchání v prostředí dusíku. Po 1,5 hodinách se přidá dalších 500 mg katalyzátoru a v míchání pod zpětným chladičem v prostředí dusíku se pokračuje. Po přibližně 5 hodinové reakci se směs ochladí na teplotu místnosti a zředí se etherem /300 ml/. Organická vrstva se oddělí a promyje se vodou /3 x 100 ml/ a vysuší se. Filtrací a odpařením se získá žlutá olejovitá suspenze /19,27 g/, která se čistí chromatografií za eluce systémem A /1 : 9/, čímž se získá žlutý olej /11,06 g/. Tento žlutý olej se dále čistí destilací za použití kuličkového chladiče, čímž se získá žádaná sloučenina 4,31 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,5

Meziprodukt 3

Methyl-2-[5-/brommethyl/-2-benzofuranyl]benzoát

Roztok meziproduktu 2 /0,20 g/ a NBS /0,[illegible] g/ v tetrachlormethanu /8 ml/ se zahřeje na teplotu zpětného toku a ozařuje se tungstenovou žárovkou 200 W. Po jedné hodině se přidá AIBN /10 mg/. Po dalších 30 minutách se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá žlutá krystalická pevná látka, která se čistí chromatografií ze použití k eluci systému A /1 : 9/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,118 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,42

Meziprodukt 4

Methyl-2-[5-[/2-butyl-1H-imidazol-1-yl/methyl]-2-benzofuranyl]benzoát

Roztok 2-butylimidazolu /0,06 g/ a methoxidu sodného /0,02 g/ v dimethylformamidu /3 ml/ se zpracovává roztokem meziproduktu 3 /0,118 g/ v dimethylformamidu /3 ml/. Míchá se při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Roztok se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se rozpustí v etheru, promyje se vodou /3 x 20 ml/ a spojené vodné fáze se zpět extrahují ethylacetátem /20 ml/. Spojené organické fáze se vysuší, zfiltrují a odpaří, čímž se získá oranžový olej, který se čistí chromatografií za eluce systémem C /300 : 8 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého oleje /0,244 g/.

t.l.c. systém B /1 : 1/, Rf 0,2

Meziprodukt 5

Methyl-2-/3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl/benzoát

Roztok meziproduktu 2 /0,25 g/ v tetrachlormethanu / 5 ml/ se ochladí na teplotu -20 °C a zpracovává se po kapkách 1 M bromem v tetrachlormethanu /0,7 ml/. Míchá se při teplotě -20 °C po dobu jedné hodiny a pak se nechá ohřát postupně

na teplotu místnosti. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje přes noc. Pak se cyklohexen /0,1 ml/ přidá po kapkách a pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě oranžového oleje /0,26 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,45

Meziprodukt 6

Methyl-2-[3-brom-5-/brommethyl/-2-benzofuranyl]benzoát

Roztok meziproduktu 5 /0,26 g/ v tetrachlormethanu /8 ml/ se zpracovává NBS /0,134 g/ a AIBN /10 mg/ způsobem, jak je popsáno v případě meziproduktu 3, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého oleje /0,19 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,4

Meziprodukt 7

Methyl-2-[3-brom-5-[/2-butyl-1H-imidazol-1-yl/methyl]-2-benzofuranyl]benzoát

Roztok 2-butylimidazolu /0,078 g/ a methoxidu sodného /0,025 g/ v dimethylformamidu /3 ml/ se zpracovává roztokem meziproduktu 6 /0,197 g/ v dimethylformamidu /3 ml/, jako je popsáno v případě meziproduktu 4, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žlutého oleje /0,143 g/.

t.l.c. systém B /1 : 1/, Rf 0,2

Meziprodukt 8

2-/5-Methyl-2-benzofuranyl/benzonitril

Meziprodukt 1 /20 g/ se přidá do míchaného roztoku 2-brombenzonitrilu /10,34 g/ a tetrakistrifenylfosfinpalladia /0/ /1,5 g v DME /200 ml/ a 8% hydrogenuhličitanu sodného /50 ml/ při teplotě zpětného toku v prostředí dusíku. Přidá se další katalyzátor a reakce se nechá probíhat přes noc. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí se

etherem /200 ml/. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou /3 x 100 ml/ a vysuší se. Filtrací a odpařením se získá bílá pevná látka, která se čistí chromatografií za eluce systémem A /1 : 9/, čímž se získá žádaná sloučenina /10,58 g/ ve formě bílé látky.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,45

Meziprodukt 8 se může také připravit alternativně dvoustupňovou reakcí:

a/ 2-Hydroxy-5-methylbenzaldehyd

Přidá se po kapkách p-kresol /100 g/ v suchém tetrahydrofuranu /100 ml/ do mechanicky míchaného, čerstvě připraveného roztoku ethylmagnesiumbromidu /hořčík /25,0 g/ a bromethan /75 ml/ v tetrahydrofuranu /500 ml/ v prostředí dusíku za rychlosti udržované mírným refluxem, přibližně 30 minut/. Po dalších 30 minutách se přidá toluen /1,2 l/ a pak 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2/1H/pyrimidon /125 ml/ a paraformaldehyd 70 g. Směs se pak udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Směs se zkoncentruje destilací a pak se přidá vodná chlorovodíková kyselina /2M, 600 ml/. Přidá se voda /600 ml/ a směs se zfiltruje přes "hyflo". Organická fáze se oddělí, vysuší se, zfiltruje a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá hnědý olej. Olej se destiluje s párou a produkt se z destilátu extrahuje etherem /1 litr/. Organický extrakt se vysuší, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá bledě žlutá suspenze, která se ochladí na teplotu -10 °C, zrituruje se etherem /předem ochlazeným na teplotu -78 °C, 100 ml/, rychle se odfiltruje a promyje se etherem /předem ochlazeným na teplotu -78 °C, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvých jehlic /131,4 g/.

t.l.c. systém A /1 : 5/, Rf 0,5

b/ 2-/5-Methyl-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok produktu, připraveného způsobem podle odstavce /a/

/130 g/ v suchém dimethylformamidu /400 ml/ se přidá po kapkách do roztoku methoxidu sodného /56,2 g/ v ethanolu /400 ml/ za mechanického míchání v prostředí dusíku. Po dalších 20 minutách se přidá po kapkách v prostředí dusíku roztok 2-/brommethyl/benzonitrilu /182,2 g/ v suchém dimethylformamidu /400 ml/. Směs se pak udržuje na teplotě 70 °C po dobu 30 minut. Roztok se nechá chladnout po dobu jedné hodiny. Směs se zkoncentruje ve vakuu a pak se vlije do ledové vody. Pevná látka se oddělí a pak se trituruje methanolem čímž se získá žádaná sloučenina /meziprodukt 8/ ve formě béžové pevné látky /149,4 g/.
t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,4

Meziprodukt 9

2-/3-Brom-5-methyl-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok meziproduktu 8 /5,0 g/ v dichlormethanu /80 ml/ se ochladí na teplotu -20 °C a po kapkách se přidá 1 M brom v tetrachlormethanu /32 ml/. Směs se míchá při teplotě -20 °C po dobu jedné hodiny a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po jedné hodině při teplotě místnosti se reakční směs zfiltruje a odpaří. Zbytek se trituruje s etherem a vzniklá pevná hmota se získá jakožto žádaná sloučenina ve formě oranžové pevné látky /3,54 g/.
T.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,40

Meziprodukt 10

2-/3-Brom-5-/brommethyl/-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok meziproduktu 9 /1,70 g/ a NBS /0,76 g/ v tetrachlormethanu /30 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku v prostředí dusíku s přidaným benzoylperoxidem /0,08 g/. Reakce se nechá probíhat po dobu 18 hodin a pak se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se trituruje etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky /0,58 g/.

t.l.c. systém A /1 : 6/, Rf 0,25

2-/3-Brom-5-/2-butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl/methyl/-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanolu /1,23 g/ a methoxidu sodného /0,24 g/ v dimethylformamidu /10 ml/ se zpracovává meziproduktem 10 /1,7 g/ podobným způsobem, jako je popsáno v případě meziproduktu 4. Čistí se chromatografií za použití elučního systému D /4 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,57 g/.

t.l.c. systém D /4 : 1/, Rf 0,45

Meziprodukt 12

5-/2-/5-Methyl-2-benzofuranyl/fenyl/ -1H-tetrazol

Suspenze meziproduktu 8 /94 g/ v tri-n-butylcínazidu /268 g/ se udržuje na teplotě 100 až 125 °C po dobu 1,25 hodin v prostředí dusíku. Získaný roztok se pak udržuje na teplotě 155 až 160 °C po dobu dvou hodin v prostředí dusíku a pak se vlije do roztoku vodného hydroxidu sodného /0,8 N, 3070 ml/. Tento roztok se extrahuje etherem. Vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 1 5N kyselinou chlorovodíkovou a získaná sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu. Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu, promyje se solankou a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žlutavě zabarvené pevné hmoty /100,3 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,2

Meziprodukt 13

5-/2-/3-Brom-5-methyl-2-benzofuranyl/fenyl/-1H-tetrazol

Roztok bromu /58 g/ v tetrachlormethanu /140 ml/ se přidá po kapkách v průběhu 35 minut do mechanicky míchaného roztoku meziproduktu 12 /50 g/ v suchém dioxanu /2090 ml/ při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin a pak se při-

dá cyklohexen /63 ml/. Zároveň se provádí jiná příprava produktu současně ve stejném měřítku, jako uvedeno, a produkty se v tomto stupni spojí. Rozpouštědlo se odpaří a zbylý hnědý olej /260 g/ se rozdělí mezi ether a vodný roztok hydroxidu sodného. Alkalický roztok se okyselí na hodnotu pH 1 kyselinou chlorovodíkovou a pak se extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové roztoky se promyjí solankou, vysuší se a odpaří se, čímž se získá žlutavá pevná hmota /125 g/, která se trituruje v horkém toluenu, ochladí se a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina jakožto krémově zabarvená pevná hmota /101,8 g/.

t.l.c. ether/petrolether/kyselina octová /50 : 50 : 1/, Rf 0,27

Meziprodukt 14

5-/2-/3-Brom-5-methyl-2-benzofuranyl/fenyl/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Triethylamin /57,4 g/ se přidá do mechanicky míchané suspenze meziproduktu 13 /101 g/ v suchém dichlormethanu /2,9 litrů/ při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Přidá se trifenylmethylchlorid /79,3 g/, pak DMAP /1,0 g/ při teplotě místnosti a směs se pak míchá po dobu tří hodin v prostředí dusíku. Reakční směs se promyje vodou, pak solankou a vysuší se. Rozpouštědlo se odfiltruje a zkoncentruje se na objem přibližně 1,2 litrů a pak se zfiltruje přes oxid křemičitý /Merck 9385, 14 cm průměr sloupce/. Elucí dichlormethanem se získá bezbarvá pevná látka /158,4 g/, která se trituruje etherem a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé látky /147,9 g/.

t.l.c. /dichlormethan/hexan/1 : 1/, Rf 0,28

Meziprodukt 15

5-/2-/3-Brom-5-/brommethyl/-2-benzofuranyl/fenyl/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Meziprodukt 14 /74 g/ se rozpustí v tetrachlormethanu

/2050 ml/ udržováním suspenze na teplotě zpětného toku. Vzniklý bezbarvý roztok se nechá ochladit na teplotu 50 °C, pak se přidá NBS /22,1 g/, načež se přidá benzoylperoxid /1,1 g/. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 3,25 hodin v prostředí dusíku a pak se nechá ochladit na teplotu místnosti. Reakční směs se promyje vodou a pak solankou. Zároveň se provádí jiná příprava produktu současně ve stejném měřítku, jako uvedeno a produkty se v tomto stupni spojí a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá bezbarvá pevná látka /168 g/, která se trituruje se systémem ether/methanol /1 : 1/ a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky /160,8 g/.

t.l.c. /dichlormethan/hexan /1 ; 1/, Rf 0,15

Meziprodukt 16

2-Butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Suspenze 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanolu /22,0 g/ v systému dichlormethan:1,4-dioxan /2 : 1/ /690 ml/ se zpracovává oxidem manganičitým /63,15 g/ a reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku v prostředí dusíku. Reakční směs se pak ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří, čímž zbyde bílá pevná látka. Zbytek se trituruje petroleumetherem, zfiltruje se a vysuší se, čímž se získá žádaná sloučenina /17,9 g/ o teplotě tání 98 - 99 °C.

Meziprodukt 17

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 16 /500 mg/, meziproduktu 15 /2,73 g/ a uhličitanu draselného /407 mg/ v suchém dimethylformamidu /20 ml/ se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 24 hodin. Přidá se další podíl meziproduktu 15 /500 mg/ a v zahřívání se pokračuje po dobu dalších 18 hodin. Reakční směs se ochladí, vlije se do vody /200 ml/ a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, vysuší se a zkoncentrují se ve

vakuu, čímž se získá žlutá pěna /3,6 g/. Tato pěna se čistí chromatografií za eluování systémem petroleumether/ether 3 : 1, 1 : 1 a pak etherem, čímž se získá žádaná sloučenina /1,78 g/ ve formě bledě žluté pěny.
t.l.c. systém A /1 : 3/, Rf 0,28

Meziprodukt 18

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chlorečnanu sodného /3,39 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /3,39 g/ ve vodě /40 ml/, se přidá do směsi meziproduktu 17 /2,93 g/ v terc.-butanolu /50 ml/ a 2-methyl-2-butanu /2M, v tetrahydrofuranu, 32,5 ml/ a tetrahydrofuranu /50 ml/. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se většina rozpouštědla odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu /obsahující 2N roztok hydroxidu sodného, hodnota pH přibližně 12/ a ether. Vodná vrstva se neutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se a zkoncetrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /2,95 g/.

t.l.c. dichlormethan/methanol /10 : 1/, Rf 0,58

Meziprodukt 19

5-[2-[3-Brom-5-[/2-butyl-1H-imidazol-1-yl/methyl]-2-benzofuranyl]fenyl]-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Methoxid sodný /400 mg/ se přidá do roztoku 2-butyl-1H-imidazolu /400 mg/ v suchém dimethylformamidu /40 ml/ a směs se míchá po dobu 30 minut. Pak se přidá meziprodukt 15 /2,2 g/ a dále se postupuje způsobem popsaným v případě meziproduktu 4. Čištěním chromatografií /ethylacetát/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /1,4 g/.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,4

Meziprodukt 20

2-[5-/Brommethyl/-2-benzofuranyl]benzonitril

Roztok meziproduktu 8 /1,0 g/ v tetrachlomethanu /40 ml/ se zpracovává NBS /0,771 g/ a AIBN /0,14 g/ způsobem uvedeným v případě přípravy meziproduktu 3, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé krystalické pevné hmoty /1,20 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/ Rf 0,35

Meziprodukt 21

2-[5-[[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]-methyl]-2-benzofuranyl]benzonitril

Roztok meziproduktu 20 /0,70 g/ v suchém dimethylformamidu /5 ml/ a methoxidu sodného /0,17 g/ se zpracovává 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanolem /1,15 g/ ve formě roztoku v dimethylformamidu /5 ml/, způsobem, popsaným v případě případě přípravy meziproduktu 4. Čištěním chromatografií za eluce systémem F /2 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /0,272 g/.

t.l.c. systém D /2 : 1/ Rf 0,5

Meziprodukt 22

Methyl-2-[3-brom-5-[2-butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol]-1-yl]-2-benzofuranyl]benzoát

Methoxid sodný /113 g/ v míchaném roztoku 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanolu /358 mg/ v suchém dimethylformamidu /10 ml/ se zpracovává meziproduktem 6 /1,0 g/ způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 4. Čištěním chromatografií za eluce etherem a pak systémem ether/ethanol /10 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné látky /306 mg/.

t.l.c. ether, Rf 0,55

Meziprodukt 23

2-/3,5-Dimethyl-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok 1-/2-hydroxy-5-methylfenyl/ethanonu /1 g/ v dimethylformamidu /7 ml/ se přidá do roztoku methoxidu sodného /0,39 g/ v ethanolu /7 ml/. Po přibližně 10 minutách se přidá roztok 2-/brommethyl/benzonitrilu /1,3 g/ v dimethylformamidu /7 ml/ a roztok se udržuje na teplotě 110 °C. Po dvou hodinách se přidá další methoxid sodný /0,39 g/ a směs se dále udržuje na teplotě 110 °C. Po dalších 30 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a ethanol se odpaří. Roztok se pak vlije do směsi vody a ledu /200 ml/ a extrahuje se ethylacetátem /4 x 30 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /4 x 20 ml/ a vysuší se. Filtrací a odpařením se získá žlutý olej, který se pak rozpustí v dichlormethanu /2 ml/ a methanolu /30 ml/. Zkoncentrováním se získá pevná látka, která se oddělí, promyje se dalším methanolem, čímž se získá žádaná látka ve formě bílé pevné hmoty /0,53 g/.

$C_{17}H_{13}NO$

vypočteno	C	82,3	H	5,1	N 5,4 %
nalezeno	C	82,6	H	5,3	N 5,6 %

Meziprodukt 24

5-/3,5-Dimethyl-2-benzofuranyl/fenyl/-1H-tetrazol

Meziprodukt 23 /0,27 g/ se přidá do tri-n-butylcínazidu /3 g/ za míchání při teplotě 160 °C v prostředí dusíku a zpracovává se způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 12, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,315 g/.

$C_{17}H_{14}N_4O$

vypočteno	C	70,5	H	4,9	N 19,55 %
nalezeno	C	70,3	H	4,9	N 19,30 %

Meziprodukt 25

5-/3,5-Dimethyl-2-benzofuranyl/fenyl/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Roztok meziproduktu 24 /0,3 g/ v suchém dichlormethanu /10 ml/ se zpracovává triethalaminem /0,33 ml/, trifenylmethylchloridem /0,2 g/ a DMAP /přibližně 10 mg/. Míchá se při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se pak zředí dichlormethanem /20 ml/ a promyje se vodou /3 x 20 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá žlutavá pevná hmota /0,78 g/, která se čistí chromatografií za eluování systémem dichlormethan:hexan /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /0,43 g/.

t.l.c. dichlormethan:hexan /1 : 1/, Rf 0,25

Meziprodukt 26

5-[2-[[5-[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]-methyl]-3-methyl-2-benzofuranyl]fenyl]-2-/trifenylmethyl/2H-tetrazol

Roztok meziproduktu 25 /6,10 g/ v tetrachlormethanu /175 ml/ se zpracovává NBS /2,14 g/ a AIBN /0,35 g/ a pak se udržuje na teplotě zpětného toku za ozařování wolframovou žárovkou 250 W. Po půl hodině se směs zfiltruje a promyje se vodou /3 x 100 ml/. vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá bílá pěna. Roztok 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-4-methanolu /3,24 g/ v suchém dimethylformamidu /30 ml/ se zpracovává methoxidem sodným /0,93 g/ a míchá se v prostředí dusíku po dobu 15 minut. Roztok bromovaných materiálů v suchém dimethylformamidu /80 ml/ se pak přidá a pokračuje se v míchání při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu /250 ml/ a promyje se vodou /3 x 100 ml/, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá organžový olej, který se čistí chromatografií za eluce systémem C /300 : 8 : 1/, čímž se získá žlutá pěna. Tato žlutá pěna se dále čistí chromatografií v etheru a pak chromatografií za eluce systémem A /2 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,63 g/ ve formě žluté pěny.

t.l.c. ether, Rf 0,45

Meziprodukt 27

2-/3-Methoxy-5-methyl-2-benzofuranyl/benzonitril

2-/Brommethyl/benzonitril /17,6 g/ se přidá do směsi methyl-2-hydroxy-5-methylbenzoátu /15 g/ a hydridu sodíku /2,7 g, 80% disperse v oleji/ v suchém tetrahydrofuranu /150 ml/ a vzniklá směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 hodin. Přidá se další hydrid sodný /2,7 g, 80% disperse v oleji/ a v zahřívání se pokračuje přes noc. Směs se ochladí /na teplotu 0 °C/ a přidá se dimethylsulfát /17 ml/ a hydrid sodný /2,7 g, 80% disperse v oleji/ a získaný roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin/. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se vyjme do dichlormethanu /200 ml/ a koncentrovaný roztoku amoniaku /200 ml/se opatrně přidá. Organický roztok se odstraní a vodný roztok se extrahuje dichlormethanem /2 x 200 ml/. Spojené, vysušené organické fáze se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií za eluce systémem dichlormethan:hexan /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /17 g/.

t.l.c. dichlormethan:hexan /1 : 1/ Rf 0,3

Meziprodukt 28

2-[5-/Brommethyl/-3-methoxy-2-benzofuranyl]benzonitril

Směs meziproduktu 27 /0,39 g/, NBS /0,33 g/ a AIBN / 100 mg/ v tetrachlormethanu /15 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žlutého oleje /0,52 g/.

t.l.c. dichlormethan:hexan /1 : 1/ Rf 0,35

Meziprodukt 29

2-[5-[[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-methoxy-2-benzofuranyl]benzonitril

Meziprodukt 28 /0,52 g/ se přidá do směsi 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanolu /0,29 g/ a methoxidu sodného /81 mg/

v dimethylformamidu /10 ml/ a směs se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 4. Čistí se chromatografií za eluování etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /0,25 g/ o teplotě tání 164 až 168 °C.

Meziprodukt 30

Methyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Do roztoku meziproduktu 8 /500 mg/ v tetrahydrofuranu /5 ml/ se přidá diazomethan v etheru /0,7 ml/. Nadbytek diazomethanu se rozruší kyselinou octovou a zbylý roztok se zkoncentruje k suchu. Zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem dichlormethan/methanol /500 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /357 mg/ ve formě bílé pěny.

t.l.c. dichlormethan/methanol /50 : 1/, Rf 0,72

Meziprodukt 31

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs meziproduktu 18 /0,5 g/ a 1,1'-karbonyldiimidazolu /112 mg/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Přidá se ethanol /0,36 ml/ do reakční směsi, která se pak udržuje na teplotě 70 °C po dobu 24 hodin. Přidá se ethanol /3,6 ml/ a v zahřívání se pokračuje po dobu 6 hodin. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti, zkoncentruje se ve vakuu a čistí se chromatografií za eluování systémem dichlormethan/methanol /500 : 1/, čímž se získá žádaná slcučenina ve formě bílé pěny /508 mg/.

t.l.c. dichlormethan/methanol /50 : 1/, Rf 0,86

Meziprodukt 32

Butyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok DEAD /120 mg/ v suchém tetrahydrofuranu /5 ml/ se přidá po kapkách do roztoku meziproduktu 18 /0,5 g/, trifenylfosfinu /181 mg/ a n-butanolu /0,09 ml/ v suchém tetrahydrofuranu /5 ml/. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin, pak se přidá n-butanol /0,09 ml/ a v míchání se pokračuje po dobu další jedné hodiny. Přidá se trifenylfosfin /82 mg/ do reakční směsi, načež se přidá další DEAD /0,05 ml/ v suchém tetrahydrofuranu /3 ml/ po kapkách. V míchání se pokračuje přes noc a pak se reakční směs zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem dichlormethan/methanol /500 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /484 mg/ ve formě bílé pěny.

t.l.c. dichlormethan/methanol /500 : 1/, Rf 0,49

Meziprodukt 33

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-/1-brombutyl/-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs meziproduktu 31 /500 mg/ a NBS /107 mg/ v tetrachlormethanu /200 ml/ se ozařuje /UV žárovka, 125 W, pyrexový filtr/ při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny a pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Produkt se čistí chromatografií za eluování petroleumetherem a etherem /3 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /270 mg/ ve formě bílého prášku.

t.l.c. petroleumether/ethe /1 : 1/, Rf 0,67

Meziprodukt 34

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2[2-/trifenylmethyl/2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-but-1/E/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Do roztoku meziproduktu 33 /220 mg/ v tetrahydrofuranu

/5 ml/ se přidá 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en /73 µl/ a vzniklá roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a pak se čistí chromatografií za eluování systémem petroleumether:ether /3 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /115 mg/ ve formě bílé pevné látky.

t.l.c. petroleumether:ether /3 : 1/, Rf 0,33

Meziprodukt 35

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 15 /3,1 g/, 4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxaldehydu /660 mg/ a uhličitanu draselného /700 mg/ v dimethylformamidu /60 ml/ se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 17. Triturací etherem se získá krémová pevná látka, která se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /1,36 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,74

Meziprodukt 36

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chlorečnanu sodného /565 mg/ a natriumdihydrogenfosfátu /593 mg/ ve vodě /10 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 35 /500 mg/ v terc.-butanolu /8 ml/ a 2-methyl-2-butanu /2M v tetrahydrofuranu, 4 ml/ a tetrahydrofuranu /10 ml/. Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ether a 0,25M roztok hydroxidu sodného. Etherová vrstva se oddělí a zahodí. Vodná fáze hydroxidu sodného se neutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a pak se extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou, solankou, vysuší se a zkoncentrují se, čímž se získá žádaná sloučeni-

na ve formě bílé pevné hmoty /472 mg/.

t.l.c. ether, Rf 0,67

Meziprodukt 37

2-Butylimidazol-4,5-dikarboxylová kyselina

Do suspenze kyseliny vinné /15 g/ v koncentrované kyselině dusičné /32,4 ml/ se přidá dýmavá kyselina dusičná /32,4 ml/ a vzniklá suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Přidá se koncentrovaná kyselina sírová k udržení teploty na přibližně 40 °C. Sraženina se ochladí na teplotu 10 °C a nechá se stát po dobu 30 minut. Pevná látka se oddělí, vysuší se a přenese se po částech na jemně rozdrcený led /300 g/. Vzniklá směs se pak vlije do baňky při teplotě -12 °C a po kapkách se přidá koncentrovaný hydroxid amonný /přibližně 40 ml/ až do neutrální reakce, přičemž se zajišťuje, aby teplota nepřestoupila -5 °C. Přidá se další koncentrovaný hydroxid amonný /30 ml/ a pak pentanal /8,61 g/. Roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 5 a půl hodiny a pak se nechá stát při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková do hodnoty pH 5 a pevná hmota se odstraní filtrací. Vysušením se získá žádaná sloučenina /12,2 g/ ve formě bledě žluté pevné hmoty.

NMR δ /250 MHz, DMSO/ 0,88 /3H, t/, 1,27 /2H, sex/, 1,61 /2H, kvin/, 2,6 /2H, t/, 7,4 /3H, br/

Meziprodukt 38

Diethyl-2-butylimidazol-4,5-dikarboxylát

Acetylchlorid /20,1 ml/ se přidává po kapkách v průběhu 10 minut do směsi meziproduktu 37 /10,0 g/ a ethanolu /200 ml/ a získaná směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 23 hodin. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě -100 ml/ a hodnota pH se nastaví na 7,5 /8% uhličitanem sodným/. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem /3 x 100 ml/ a spojené organické fáze se vysuší a zkon-

centrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žluté pevné hmoty /7,81 g/.

NMR δ /250 MHz, $CDCl_3$/ 0,90 /3H, t/, 1,31 /2H, sex/, 1,38 /6H, t/, 2,79 /2H, t/, 4,4 /4H, kvin/, 10,7 /1H, br/

Meziprodukt 39

2,2,2-Trifluor-1-/2-hydroxy-5-methylfenyl/ethanon

Roztok 2-brom-4-methylfenolu /35 g/ v suchém etheru /300 ml/ se ochladí v ledové lázni a zpracovává se po kapkádh n-butyllithiem /227 ml/ v prostředí dusíku za udržování teploty pod 5 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. V míchání se při této teplotě pokračuje po dobu přibližně dvou hodin. Roztok se ochladí na teplotu přibližně -60 °C a zpracovává se po kapkách čerstvě destilovaným trifluoracetanhydridem /26,2 ml/. Vzniklý roztok se míchá při nízké teplotě po dobu další jedné hodiny před ohřátím na teplotu místnosti. V míchání při této teplotě se pokračuje přes noc. Vzniklá reakční směs se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného /3 x 150 ml/ a organická fáze se vysuší. Zbylý ether se odstraní odpařením za tlaku ovzduší na rotační odparce. Vzniklý roztok se čistí sloupcovou chromatografií za eluování hexanem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žluto/oranžové krystalické pevné hmoty /13,12 g/.

t.l.c. hexan, Rf 0,5

Meziprodukt 40

/2-/2,2,2-Trifluor-1-oxoethyl/-4-methyl/fenoxy-2-methylbenzonitril

Roztok meziproduktu 39 /2,23 g/ v suchém dimethylformamidu /20 ml/ se míchá v prostředí dusíku a zpracuje se hydridem sodným /0,361 g/. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu přibližně 15 minut, načež se přidá 2-/brommoethyl/-benzonitril /2,14 g/. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje po dobu jedné hodiny. Materiál se vlije do vody /100

ml/ a extrahuje se etherem / 3 x 50 ml/. Spojené organické fáze se promyjí vodou /3 x 30 ml/, vysuší se, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá žlutý olej /3,22 g/. Čistí se sloupcovou chromatografií za použití systému A /1 : 9/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /1,84 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,3

Meziprodukt 41

2-[5-Methyl-3-/trifluormethyl/-2-benzofuranyl]benzonitril

Roztok meziproduktu 40 /0,157 g/ v suchém dimethylformamidu /6 ml/ se míchá v prostředí dusíku a zpracuje se hydridem sodným /80% v oleji, 0,015 g/. V míchání se pokračuje při teplotě přibližně 90 °C přes noc. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody /70 ml/. Vzniklá suspenze se extrahuje do ethylacetátu /4 x 20 ml/, a dichlormethanu /20 ml/ a spojené organické fáze se promyjí vodou /3 x 20 ml/. Organické fáze se vysuší, zfiltrují a odpaří za získání oranžového oleje /0,23 g/. Čištění sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 9/ získá žádaná sloučenina ve formě bílé práškové pevné hmoty /0,015 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,45

Meziprodukt 42

5-[2-[5-Methyl-3-/trifluormethyl/-2-benzofuranyl]fenyl]-1H-tetrazol

Suspenze meziproduktu 41 /0,548 g/ v tri-n-butylcínazidu /1,5 g/ se zahřeje na teplotu přibližně 150 °C. Po jedné hodině se roztok ochladí na teplotu místnosti a zbytek se rozpustí v 2N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklý roztok se promyje etherem /4 x 20 ml/ před okyselením na hodnotu pH 2. Vzniklá suspenze se extrahuje ethylacetátem /4 x 25 ml/ a spojené organické fáze se vysuší, zfiltrují a odpaří, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,635 g/.

NMR δ /$CDCl_3$ +DMSO + zásada/ 8,01 /1H, široké d/, 7,6 - 7,55 /3H, m/, 7,45 /1H, d/, 7,3 /1H, d/, 7,2 /1H, d/, 2,45 /3H, s/

Meziprodukt 43

5-[2-[5-Methyl-3-/trifluormethyl/-2-benzofuranyl]fenyl]-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Roztok meziproduktu 42 /1,17 g/ v suchém dichlormethanu /50 ml/ se zpracuje chlortrifenylmethanem /1,05 g/, triethylaminem /10,86 ml/ a DMAP /přibližně 250 mg/. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti přes noc v prostředí dusíku. Roztok se zředí dichlormethanem /50 ml/, promyje se vodou /3 x 25 ml/. Organická fáze se vysuší, zfiltruje se a odpaří se a tak se získá bledě žlutá pevná hmota. Čištění sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan:hexan /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné hmoty /1,63 g/.

t.l.c. dichlormethan:hexan /1 : 1/, Rf 0,45

Meziprodukt 44

5-[2-[5-/Brommethyl/-3-/trifluormethyl/-2-benzofuranyl]-fenyl]-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Roztok meziproduktu 43 /0,963 g/ v tetrachlormethanu /30 ml/ se zpracovává NBS /0,325 g/ a AIBN /přibližně 100 mg/ způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 3, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě oranžovo/žluté pevné hmoty /1,13 g/.

t.l.c. dichlormethan:hexan /1 : 1/, Rf 0,45

Meziprodukt 45

2-Butyl-4-chlor-1-[[3-/trifluormethyl/-2-[[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 16 /0,186 g/, meziproduktu 44 /0,665 g/ a uhličitanu draselného /0,145 g/ v dimethylformamidu se zpracovává způsobem, popsaným v případě meziproduktu 17. Čištění sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 1/ poskytuje žádanou sloučeninu ve formě bílé pěny /0,48 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,3

Meziprodukt 46

2-Butyl-4-chlor-1-[[3-/trifluormethyl/-2-[[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /0,552 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /0,552 g/ ve vodě /5 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 45 /0,47 g/ v terc.-butanolu /10 ml/, 2-methyl-2-butenu /2M v tetrahydrofuranu, 3,66 ml/ a tetrahydrofuranu /10 ml/ a reakční směs se zpracuje způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 36, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,504 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,5

Meziprodukt 47

3-Brom-2-/brommethyl/benzonitril

Směs NBS /3,45 g/, dibenzoylperoxidu /100 mg/ a 3-brom-2-methylbenzonitrilu /3,47 g/ v tetrachlormethanu /40 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku v prostředí dusíku po dobu 48 hodin. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá bledě žlutá pevná hmota /4,23 g/ o teplotě tání 90 až 93 °C.

Meziprodukt 48

3-Brom-2-/5-methyl-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok 2-hydroxy-5-methylbenzaldehydu /2,00 g/ a methoxidu sodného /0,854 g/ v suchém dimethylformamidu /20 ml/ se přidá do roztoku meziproduktu 48 /4,17 g/ v suchém dimethylformamidu /10 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Přidá se methoxid sodný /0,854 g/ a roztok se udržuje na teplotě 100 °C po dobu dvou hodin. Roztok se zkoncentruje ve vakuu, pak se přidá ethylacetát /50 ml/ a

promyje se vodou /2 x 100 ml/. Organická fáze se vysuší, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá olej. Chromatografií za eluování systémem A /1 : 10/ se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého oleje /1,18 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,35

Meziprodukt 49

3-Brom-2-/5-/2-butyl-4-chlor-5-/oxomethyl/-1H-imidazol-1-yl/methyl/-2-benzofuranyl/benzonitril

Směs meziproduktu 48 /1,16 g/, NBS /0,727 g/ a AIBN /200 mg/ se udržuje na teplotě zpětného toku v tetrachlormethanu /20 ml/ v prostředí dusíku za ozařování 150 W lampou. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá žlutý olej. Přidá se dichlormethan /100 ml/ a roztok se promyje vodou /10 ml/, vysuší se, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá žlutý olej. Směs oleje, meziproduktu 16 /0,700 g/ a uhličitanu draselného /0,700 g/ v suchém dimethylformamidu /20 ml/ se udržuje na teplotě 80 °C v prostředí dusíku po dobu 16 hodin. Směs se zkoncentruje ve vakuu, přidá se ethylacetát /40 ml/ a směs se pak promyje vodou /2 x 50 ml/, pak nasyceným roztokem chloridu amonného /10 ml/, vysuší se, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá hnědý olej. Chromatografií za eluování systémem Y /2 : 3/ se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého oleje /1,07 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,4

Meziprodukt 50

1-/2-/2-Brom-6-kyanofenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Směs chloritanu sodného /1,51 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /1,55 g/ ve vodě /15 ml/ se přidá za intenzivního míchání do meziproduktu 49 /1,06 g/ ve směsi s 2-methylbut-2-enem /2 ml/ v tetrahydrofuranu, 9,5 ml/ v tetrahydrofuranu

/20 ml/ a terc.-butanolu /20 ml/ a reakční směs se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 36, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pěny /1,08 g/.

t.l.c. ether, Rf, 0,3

Meziprodukt 51

1-/Acetoxy/methyl-1-/[3-brom-2-/2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs meziproduktu 18 /2,14 g/ a uhličitanu draselného /370 mg/ v dimethylformamidu /30 ml/ se míchá po dobu 20 minut. Brommethylacetát /410 mg/ se přidá do reakční směsi a směs se míchá po dobu 20 minut. Přidá se brommethylacetát /410 mg/ a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a solankou, vysuší se a zkoncentrují se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /2,3 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,5

Meziprodukt 52

1-/[3-Brom-2-/2-/2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]benzofuran-5-yl]methyl]2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina /acetoxy/ethylester ve formě bílé pěny /2,1 g/, t.l.c. ether, Rf 0,8

Z meziproduktu 18 /2,07 g/ a z uhličitanu draselného /358 mg v dimethylformamidu /30 ml/, z 1-bromethylacetátu /433 mg/ se získá při době reakce 3 hodiny žádaná sloučenina.

Meziprodukt 53

Benzoyloxymethyl-1-/[3-brom-2-/2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pěny /2,07 g/

$C_{50}H_{42}BrClN_6O_5$

vypočteno	C 65,3	H 4,3	N 8,6	%	
nalezeno	C 65,1	H 4,6	N 9,1	%	

Z meziproduktu 18 /2 g/ v dimethylformamidu a uhličitanu draselného /0,35 g/ se připraví směs, do které se přidá chlormethylbenzoát /0,43 g/; reakční doba je 20 hodin. Produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluce ethylacetátem, čímž se získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 54

1-/Ethoxykarbonyloxy/ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pěny /1,87 g/

$C_{48}H_{42}BrClN_6O_6$

vypočteno	C 62,9	H 4,7	N 8,9	Br 8,7	Cl 3,9				
nalezeno	C 63,1	H 4,6	N 9,2	Br 8,7	Cl 3,8	%			

Z meziproduktu 18 /2 g/ v dimethylformamidu /25 ml/ a uhličitanu draselného 0,35 se přidáním chlorethylethylkarbonátu /0,38 g/ získá po době reagování 3 dní po přidání dalšího uhličitanu draselného /0,19 g/ získá přečištěním sloupcovou chromatografií za eluování ethrem žádaná sloučenina.

Meziprodukt 55

[4-/Aminokarbonyl/fenyl]methyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevhmé hmoty /300 mg/, teplota tání 105 až 107 °C

Z meziproduktu 18 /2 g/ v dimethylformamidu /20 ml/ a uhličitanu draselného /0,35 g/ se přidáním 4-brommethylbenzamidu /0,38 g/ při reakční době 60 hodin a po přečištění chromatografií za eluování systémem C /200 : 8 : 1/ získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 56

2-/N,N-dimethylaminoethyl/-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok DEAD /0,75 ml/ v tetrahydrofuranu /5 ml/ se přidá do roztoku meziproduktu 18 /2,02 g/, trifenylfosfinu /1,30 g/ a 2-/dimethylaminoethanolu/ /0,40 ml/ v suchém tetrahydrofuranu /20 ml/ se míchá při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Po třech hodinách se roztok zkoncentruje ve vakuu a zbylá guma se čistí chromatografií za eluování ethylacetátem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,97 g/.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,15

Meziprodukt 57

2-/1,3-Di/trifenylmethyl/oxy/propyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bledě žluté pěny /2,00 g/, t.l.c. dichlormethan, Rf 0,7

Z DEAD /0,75 ml/ v suchém tetrahydrofuranu /5 ml/, meziproduktu 18 /2,00 g/, trifenylfosfinu /1,30 g/ a 1,3-di-/trifenylmethyloxy/propan-2-olu /2,30 g/ v suchém tetrahydrofuranu /20 ml/ se při reakční době 16 hodiny a čištěním chromatografií za eluování systémem dichlormethan:hexan /1 : 1/ získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 58

2-Methoxyethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bezbarvé pěny /261 mg/; t.l.c. dichlormethan/methanol /500 : 1/, Rf 0,2

Z DEAD /0,65 g/, meziproduktu 18 /2 g/, z trifenylfosfinu /0,98 g/ a 2-methoxyethanolu /0,57 g/ v suchém tetrahydrofuranu /50 ml/ se při reakční době 12 hodin a čištěním chromatografií za eluování systémem dichlormethan/

ethanol /500 : 1/ se získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 59

1-Methylethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě žluté gumy /781 mg/, t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/, Rf 0,5

Z DEAD /0,33 g/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/, z meziproduktu 18 /1g/, z trifenylfosfinu /493 mg/ a z propan-2-olu /0,14 ml/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/ při reakční době 3 dny a čištěním chromatografií za eluování systémem petroleumether/ether /3 : 1/ se získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 60

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxamid

Do roztoku meziproduktu 18 /1 g/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/ se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol /244 mg/. Míchá se při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny a přidá se další množství 1,1'-karbonyldiimidazolu /163 g/ a v míchání se pokračuje přes noc. Přidá se amoniak /2 ml/ do reakční směsi, přičemž se reakční směs pak míchá po dobu tří hodin a pak se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem petroleumether/ether /1 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /254 mg/.

t.l.c. ether, Rf 0,52

Meziprodukt 61

1-[[1-[[-3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]karbonyl]pyrrolidin

Do roztoku meziproduktu 18 /1,45 g/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/ se přidá 1,1'-karbonyldiimidazol /442 mg/ a

směs se míchá přes noc. Přidá se další množství 1,1'-karbonyldiimidazolu /442 mg/. Míchá se po dobu dvou hodin, pak se přidá pyrrolidin /0,3 ml/ do reakční směsi a po dalších dvou hodinách se opět přidá pyrrolidin /0,3 ml/. Míchá se po dobu dvou hodin, pak se reakční směs zkoncentruje ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií za eluování etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /1,23 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,53

Podobně se připraví:

Meziprodukt 62

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pěny /1,37 g/; t.l.c. ether, Rf 0,62

Z meziproduktu 18 /1,45 g/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/, 1,1'-karbonyldiimidazolu /442 mg/ a dalšího množství 1,1'-karbonyldiimidazolu /442 g/ se po přídání methylaminu /0,31 ml/ do reakční směsi a po opakovaném přidání po 2, 18 a 26 hodinách a po pročištění chromatografií a eluování etherem získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 63

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-N,N-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pěny /1,19 g/; t.l.c. ether, Rf 0,61

Z meziproduktu 18 /1,45 g/ v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/, 1,1'-karbonyldiimidazolu /442 mg/ a z dalšího množství 1,1'-karbonyldiimidazolu /442 mg/ se po přidání dimethylaminu /0,45 ml, 40% vodný roztok/ a po opakovaném přidání po dvou hodinách a po čištění chromatografií za eluování etherem získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 64

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-acetamid

Přidá se 1,1'-karbonyldiimidazol /148 mg/ do míchaného roztoku meziproduktu 98 /250 mg v tetrahydrofuranu /5 ml/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Přidá se methylaminhydrochlorid /249,5 mg/ a pak triethylamin /546 µl/ a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Opět se přidá methylaminhydrochlorid /249,5 mg/ a triethylamin /546 µl/ a reakční směs se zfiltruje po šesti hodinách a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Chromatografií za eluování ethrem se získá žádaná sloučenina /111 mg/ ve formě blílé pevné látky.

t.l.c. ether, Rf 0,21

Meziprodukt 65

1-[[3-Brom-2-[2-[-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid

Přidá se 1,1'-karbonyldiimidazol /1,21 g do míchaného roztoku meziproduktu 18 /2 g/ v tetrahydrofuranu /15 ml/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Přidá se ethylamin /70% ve vodě, 968 mg/ a vzniklý roztok se míchá po dobu dalších 16 hodin. Reakční směs se pak zkoncentruje ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem ether:petroleumether /5 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /1,80 g/ ve formě bílé pevné hmoty.

Rf ether 0,78

Meziprodukt 66

2-Ethyl-1H-imidazol-5-methanol

Dihydroxyaceton /65 g/ se přidá pomalu do kapalného

amoniaku /250 - 300 ml/, načež se přidá ethylpropanimidát-hydrochlorid /65 g/. Suspenze se převede do autoklávu a udržuje se na teplotě 90 °C po dobu 16 hodin. Amoniak se nechá odpařit a pak se reakční směs zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí v methanolu, promyje se dřevěným uhlím a pak se čistí chromatografií za eluování gradientem systému A /300 : 8 : 1 až 50 : 8 : 1/. Triturováním s acetonem se získá žádaná sloučenina /29,83 g/ ve formě bílé pevné hmoty.

t.l.c. systém A /50 : 8 : 1/, Rf 0,21

Meziprodukt 67

4-Chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-methanol

Roztok meziproduktu 66 /19,66 g/ v 2-methoxyethanolu /175 ml/ a 1,4-dioxan /175 ml/ se míchají s N-chlorsukcinimidem /21,23 g/ ve tmavé místnosti při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu, solanku a ethylacetát. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žlutá pevná látka. Tato látka se trituruje dvakrát s dichlormethanem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /11,49 g/.

t.l.c. systém A /50 : 8 : 1/, Rf 0,55

Meziprodukt 68

4-Chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Meziprodukt 67 /11,35 g/ se zpracovává oxidem manganičitým /30,59 g/ způsobem popsaným v případě meziproduktu 16, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /6,41 g/.

t.l.c. systém A /50 : 8 : 1/ Rf 0,73

Meziprodukt 69

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 68 /2g/, meziproduktu 15 /12,8 g/ a uhličitanu draselného /2,61 g/ v suchém dimethylformamidu /150 ml/ se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 17. Trituráním s etherem a s ethylacetátem se získá bledé hnědá pevná hmota /1,08 g/. Tato hmota se smísí s dalším množstvím /3,46 g/, které vykrystalizuje z matečného louhu, a překrystaluje se z ethylacetátu, čímž se získá žádaná sloučenina /2,68 g/.

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/, Rf 0,24

Meziprodukt 70

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /3,18 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /3,18 g/ ve vodě /40 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 69 /2,65 g/ v terc.-butanolu /40 ml/, 2-methyl-2-butenu /2M v tetrahydrofuranu, 21,6 ml/ a tetrahydrofuranu /40 ml/ a zpracovává se způsobem popsaným v případě přípravy meziproduktu 18. Čištěním chromatografií za eluování systémem dichlormethan/methanol /20:1/ se získá žádoucí sloučenina /2,17 g/.

t.l.c. dichlormethan/methanol /10 : 1/, Rf 0,48

Meziprodukt 71

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid

Meziprodukt 70 /503 mg/ se rozpustí v tetrahydrofuranu /5 ml/, přidá se 1,1'-karbonyldiimidazol /338 mg/ a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodin. Přidá se methylamid /323 mg/ a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Směs se zkoncentruje ve vakuu a čistí se sloupcovou chromatografií za eluování etherem, čímž se získá

žádaná sloučenina /445 mg/.

t.l.c. ether Rf 0,30

Meziprodukt 72

2-Butyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Do suspenze 2-butyl-1H-imidazol-5-methanolu /2,0 g/ v suchém dichlormethanu /40 ml/ a v suchém dioxanu /60 ml/ se přidá oxid manganičitý /7,05 g/. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 3,5 hodin a pak se zfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /1,69 g/.

t.l.c. systém C /100 : 16 : 1/, Rf 0,38

Meziprodukty 73 a 74

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd a
1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol-4-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 72 /1g/, meziproduktu 15 /6,14 g/ a uhličitanu draselného /0,98 g/ v suchém dimethylformamidu /160 ml/ se zpracovává způsobem popsaným v případě přípravy meziproduktu 17. Čištěním chromatografií za použií k eluování systému ethylacetát:hexan /1 : 1/ a pak systému dichlormethan:methanol /70 : 1/ se získají meziprodukty 73 a 74 /556 a 640 mg/.

t.l.c. dichlormethan/methanol /70 : 1/, meziprodukt 73 Rf 0,31
meziprodukt 74 Rf 0,24

Meziprodukt 75

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol/-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /665 mg/ a natriumdihydrogenfosfátu /665 mg/ ve vodě /10 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 73 /550 mg/ v terc.-butanolu /10 ml/ a 2-methyl-2-butenu /2M v tetrahydrofuranu, 4,4 ml/ a tetrahydrofuranu /10 ml/ a zpracuje se způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 18, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /44 mg/.

t.l.c. dichlormethan:methanol /10 : 1/, Rf 0,47

Meziprodukt 76

1-/-/-3-Brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /762 mg/ a natriumdihydrogenfosfátu /762 mg/ ve vodě /10 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 74 /630 mg/ v terc.-butanolu /10 ml/ a 2-methyl-2-butenu /2M v tetrahydrofuranu, 5 ml/ a tetrahydrofuranu /10 ml/ a zpracovává se způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 18, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné hmoty /433 mg/.

t.l.c. dichlormethan:methanol /10 : 1/, Rf 0,51

Meziprodukt 77

1-/-/-3-Brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofurenyl_7methyl_7-2-propyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid

Přidá se 1,1'-karbonyldiimidazol /1,0 g/ do roztoku meziproduktu 36 /1,9 g/ v suchém tetrahydrofuranu /30 ml/ a směs se míchá přes noc v prostředí dusíku. Přidá se methylamin /2 ml, 40% vodný roztok/ a reakční směs se míchá po dobu 6 hodin. Rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje za eluování etherem, čímž se získá žádaná sloučenina /1,56 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,5

Meziprodukt 78

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/¯-2-/Trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-N-isopropyl-1 H-imidazol-5-karboxamid

Meziprodukt 18 /1,5 g/ se rozpustí v suchém tetrahydrofuranu /10 ml/, přidá se 1,1´-karbonyldiimidazolu /0,93 g/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Přidá se isopropylamin /1,29 ml/ a roztok se míchá po dobu dvou hodin. Směs se zkoncentruje ve vakuu a čistí se sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /5 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /1,17 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,70

Meziprodukt 79

2-Butyl-4-jod-5-hydroxymethyl-1H-imidazol

N-Jodsukcinimid /15.9 g/ se přidá do míchaného roztoku 2-butyl-1H-imidazol-5-methanolu /10,4 g/ v dioxanu /200 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti v temnu po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a směs se trituruje s ethylacetátem /50 ml/ a vodou /50 ml/. Krémová sraženina se odfiltruje a dobře se promyje vodou a vysuší se ve vakuu, čímž se získá krémový prášek /14,1 g/. Vodný matečný louh se extrahuje ethylacetátem /x 3/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /x 2/ a solankou, vysuší se a zkoncentrují se za získání žádané sloučeniny ve formě krémového prášku /2,8 g/.

t.l.c. systém C /100 : 8 : 1/, Rf 0,7

Meziprodukt 80

2-Butyl-4-jod-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Meziprodukt 79 /16,9 g/ s oxidem manganičitým /30 g/ poskytuje způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 16, žádanou sloučeninu ve formě bledě žluté pevné látky, /15,15 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,8

Meziprodukt 81

1 -/˜/˜3-Brom-2-/˜2-/˜2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-jod-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 15 /16,6 g/, meziproduktu 80 /5 g/ a uhličitanu draselného /3,4 g/ v dimethylformamidu /200 ml/ se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 17, trituruje se systémem ether:ethylacetát /5 : 1, 150 ml/, čímž se získá světle žlutá sraženina, která se odfiltruje a vysuší se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého prášku /9,25 g/.

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/, Rf 0,4

Meziprodukt 82

1-/˜/˜3-Brom-2-/˜2-/˜2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-/5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-jod-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /7,45 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /9,7 g/ ve vodě /50 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 81 /9,0 g/ v terc.-butanolu /100 ml/, 2-methyl-2-butenu /13 ml/ a tetrahydrofuranu /160 ml/ a zpracovává se způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 18, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /9,3 g/.

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/ Rf 0,1

Meziprodukt 83

Ethyl-1-/˜/˜3-brom-2-/˜2-/˜2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-jod-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok DEAD /1,79 g/ v tetrahydrofuranu /50 ml/ se přidá do roztoku meziproduktu 82 /8,3 g/, trifenylfosfinu /2,69 g/ a ethanolu /1,4 g/ v tetrahydrofuranu /100 ml/ a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje za eluování systémem dichlormethan:ether /98 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /6,5 g/.

t.l.c. dichlormethan:ether /98 : 2/, Rf 0,3

Meziprodukt 84

Ethyl-1-/[3-brom-2-/[2-/[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl/-2-butyl-4-trifluormethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Dibromdifluormethan /10,5 g se přidá do míchané suspenze kovového kadmia /11,2 g/ v suchém dimethylformamidu /25 ml/ v prostředí dusíku v průběhu 40 minut. /Reakce je silně exotermická, proto je nutné vnější chlazení./ Reakční směs se míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti a pak se tmavě hnědý roztok zfiltruje "filtrační svíčkou" v prostředí dusíku do čisté suché baňky. Tímto roztokem je přibližně 1M v CF_3Cd. Bromid měďný /1,15 g/ se přidá do 8 ml /přibližně 8 mmol/ připraveného trifluormethylkadmiového činidla, načež se přidá hexamethylfosforamid /8 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 10 minut. Přidá se roztok meziproduktu 83 /2,1 g/ v dimethylformamidu /5 ml/ a reakční směs se udržuje na teplotě 70 °C po dobu dvou hodin. Tmavá reakční směs se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a solankou a vysuší se a odpaří se, čímž se získá tmavě hnědý olej. Tento olej se chromatografuje, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě slabě žluté pěny /220 mg/.

t.l.c. dichlormethan:ether /98 : 2/, Rf 0,7

Meziprodukt 85

Ethyl-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Uhličitan draselný /6,36 g a ethyl-2-amino-3-oxobutanoát /3,99 g/ se přidá v prostředí dusíku do míchaného roztoku ethylpentamidátu /5,15 g/ v ethanolu /30 ml/. V míchání se pokračuje přes noc. Získaná suspenze se zfiltruje, čímž se získá oranžový olej. Čistí se chromatografií sloupcovou za

eluování etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /137 mg/.

t.l.c. ether, Rf 0,4

Meziprodukt 86

Ethyl-1-/[3-brom-2-/2-/2-/trifenylmethyl/-1H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl/7methyl_7-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 15 /0,65 g/ v dimethylformemidu /10 ml/ se zpracovává meziproduktem 85 /0,15 g/ a hydridem sodným /0,22 g/ a míchá se přes noc. Objem rozpouštědla se sníží a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. $V_o$dná fáze se dále extrahuje ethylacetátem a spojí se organické extrakty, vysuší se, zfiltrují a odpaří. Zbylý oranžový olej se čistí chromatografií sloupcovou za eluování systémem A /9 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žluté pevné látky /0,25 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,6

Meziprodukt 87

2-Butyl-4,5-dichlor-1H-imidazol

Roztok 2-butyl-1H-imidazol-5-metnanolu /30 g/ v 2-methoxyethanolu /250 ml/ a 1,4-dioxanu /250 ml/ se zpracovává N-chlorsukcinimidem /28,6 g/ a míchá se ve tmě po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá světle žlutá pevná látka, která se rozdělí mezi vodu a solanku /1 : 1/ /3 x 100 ml/ a ethylacetát /300 ml/. Vodná fáze se nasytí chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem, 3 x 50 ml. Směs se zfiltruje a spojené organické extrakty se promyjí a odpaří se ve vakuu, čímž se získá hnědá pevná hmota. Tato hmota se trituruje s dichlormethanem /75 ml/ a triturváty se zkoncentrují ve vakuu a čistí se chromatografií za eluování systémem C /100 : 8 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /4,8 g/ jakožto světle oranžová pevná hmota.

t.l.c. systém C /100 : 8 : 1/, Rf 0,71

Meziprodukt 88

3-Brom-5-/¯/¯2-butyl-4,5-dichlor-1H-imidazol-1-yl_7-methyl_7-2-/¯2-/¯2-trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7benzofuran

Meziprodukt 15 /1,0 g/ se přidá do roztoku meziproduktu 87 /0,281 g/ a methoxidu sodného /0,078 g/ v suchém dimethylformamidu /25 ml/ a zpracovává se způsobem popsaným v případě přípravy meziproduktu 4. Čištěním chromatografií za eluování systémem A /1 : 2/ se získá žádaná sloučenina /0,53 g/ ve formě bledě žluté pevné látky.
NMR /$CDCl_3$/ 8,2 δ /m, 1H/, 7,65 δ /m, 3H/, 6,75 - 7,32 δ /m, 18H/, 5,18 δ /m, 2H/, 2,58 δ /t, 2H/, 1,67 δ /m, 2H/, 1,32 /m, 2H/, 0,88 δ /t, 3H/

Meziprodukt 89

2-Hydoxy-4-methylbenzenkarboxaldehyd

Roztok ethylbromidu /13,8 ml/ v tetrahydrofuranu /100 ml/ se přidá po kapkách v prostředí dusíku do míchané směsi hořčíkových třísek /4,44 g/ v suchém tetrahydrofuranu /50 ml/. Po ukončení Grignardovy reakce se po kapkách přidá roztok m-kresolu /20 g/ v tetrahydrofuranu /100 ml/. Vzniklá suspenze se míchá po dobu 15 minut, načež se po kapkách přidá roztok 1,3-dimethyl-3,4,5-6-tetrahydropyrimidin-2-onu /23,7 g/ v suchém toluenu /300 ml/ a paraformaldehyd /13,85 g/. Výniklá suspenze se udržuje na teplotě zpětného toku přes noc. Po ochlazení se suspenze zpracuje 10% kyselinou chlorovodíkovou /200 ml/ a zfiltruje se před oddělením organické fáze. Organické extrakty se promyjí vodou /4 x 100 ml/ a vysuší se a odpaří, čímž se získá žlutá krystalická látka /11 g/. Nízkoteplotním překrystalováním z etheru se získá žádaná sloučenina ve formě bílé krystalické pevné hmoty /5,31 g/. Získá se i druhý podíl /0,695 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,50

Meziprodukt 90

2-/2-Benzofuranyl-6-methyl/benzonitril

Methoxid sodný /2,55 g/ se přidá do míchaného roztoku meziproduktu 89 /5,79 g/ v dimethylformamidu /30 ml/ a fenoxid se vytvoří jakožto sraženina. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje po dobu přibližně 15 minut, načež se přidá α-brom-o-tolunitril /8,43 g/. Po dvou hodinách se přidá další ekvivalent methoxidu sodného /2,55 g/ a reakční směs se udržuje na teplotě 80 °C. Po 30 minutách se reakční směs vlije do vody /200 ml/ a pevná hmota se oddělí filtrací, čímž se získá slabě oranžová pevná látka /7,54 g/. Tato pevná látka se překrystaluje z methanolu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé krystalické pevné hmoty /5,04 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,45

Meziprodukt 91

2-2-Benzofuranyl-3-brom-6-methyl/benzonitril

Roztok meziproduktu 90 /4,142 g/ v tetrachlormethanu /100 ml/ se zpracovává 1M roztokem bromu v tetrachlormethanu /23 ml/, přidaném po kapkách v prostředí dusíku a při teplotě -10 °C. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Přidá se další roztok bromu /12,6 ml/. Po dalších třech hodinách se reakční směs zředí dichlormethanem /100 ml/ a promyje se thiosulfátem sodným /3 x 50 ml/ a vodou /50 ml/, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žluté pevné látky /6,65 g/, což je směs 1 : 1s2-/3-brom-6/brommethyl/-2-benzofuranyl/benzonitrilem.

t.l.c. sysém A /1 : 9/, Rf 0,3, 0,35 /dvě skvrny/

Meziprodukt 92

2-/2-Benzofuranyl-3-brom-6-/brommethyl/benzonitril

Roztok meziproduktu 91 /4,1 g/ v tetrachlormethanu /100 ml/ se zpracovává 1M roztokem bromu v tetrachlormethanu /23

ml/ způsobem, popsaným v přípravě přípravy meziproduktu 92. Čištěním chromatografií za eluování systémem A /1 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné hmoty /0,41 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,8

Meziprodukt 93

2-/2-Benzofuranyl-3-brom-6-/2-butyl-4-chlor-5-formyl-1H-imidazol-1-yl/methyl/benzonitril

Směs meziproduktu 16 /0,20 g/ a meziproduktu 92 /0,41 g/ v dimethylformamidu, obsahující uhličitan draselný /0,17 g/, se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 16 hodin v prostředí dusíku. Po ochlazení se žlutý roztok vlije do vody /60 ml/ a extrahuje se ethylacetátem /3 x 70 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /4 x 75 ml/, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žlutý olej, který se čistí chromatografií za eluování systémem A /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pěny /0,32 g/.

t.l.c. systém A /2 : 1/, Rf 0,4

Meziprodukt 94

1-/6-/3-Brom-2-/2-kyanofenyl/benzofuranyl/methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol/5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /80% technický, 1,51 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /1,55 g/ ve vodě /15 ml/ se přidá do míchané směsi meziproduktu 93 /0,8 g/ a 2-methylbut-2-enu /9,5 ml, 2M roztok v tetrahydrofuranu/ v tetrahydrofuranu /20 ml/ a terc.-butanolu /20 ml/. Směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, načež se rozdělí mezi nasycený roztok chloridu amonného /60 ml/ a ethylacetát /100 ml/. Oddělená organická fáze se promyje vodou /100 ml/, vysuší se a odpaří se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,82 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,45

Meziprodukt 95

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanol

Triethylamin /182 µl/ se přidá do míchané suspenze produktu podle příkladu 3 /700 mg/ v dichlormethanu /2,5 ml/ a pak se přidá chlortrifenylmethan /352 mg/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Reakční směs se pak rozdělí mezi vodu /20 ml/ a dichlormethan. Oddělené organické fáze se promyjí vodou /20 ml/, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /571 mg/.

t.l.c. ether. Rf 0,77

Meziprodukt 96

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-5-/chlormethyl/-1H-imidazol

Dimethylsulfid /114 µl/ se přidá do míchaného roztoku N-chlorsukcinimidu /190 mg/ při teplotě 0 °C v dichlormethanu a vzniklá bílá suspenze se ochladí na teplotu -20 °C před přidáním meziproduktu 95 /1 g/ v dichlormethanu /70 ml/ po kapkách v průběhu 30 minut. Suspenze se ohřeje na teplotu 0 °C a míchá se při teplotě 0 °C po dobu 4 hodin a pak při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a čistí se sloupcovou chromatografií za eluování systémem ether:petroleumether /2 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /301 mg/ ve formě bílé hmoty.

t.l.c. ether:petroleumether /2 : 1/, Rf 0,72

Meziprodukt 97

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-5-/kyanomethyl/-1H-imidazol

Roztok meziproduktu 96 /300 mg/ v DMSO /3 ml/ se přidá za míchání do roztoku kyanidu sodného /109 mg/ v DMSO /7,5 ml/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Přidá se voda /30 ml/ a vzniklá směs se extrahuje do ethylacetátu /3 x 30 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí vodou /2 x 30 ml/, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá surový produkt, který se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem petroleumether:ether /2 : 1/, čímž se získá žádaný produkt /57 mg/ ve formě bílé pevné hmoty.

I.r. /Nujol/ 2210, 1709, 1253, 1465, 1450, 1252, 761, 748,698

Meziprodukt 98

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/¯2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-octová kyselina

Triethylamin /82 µl/ se přidá do míchané směsi produktu podle příkladu 49 /100 mg/ v dichlormethanu /10 ml/ a do vzniklého roztoku se přidá chlortrifenylmethan /94,5 mg/ a pak DMAP /2 mg/ a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Přidá se voda /10 ml/ a směs se míchá intenzivně při teplotě místnosti po dobu 5 minut. Oddělená vodná fáze se extrahuje do dichlormethanu /10 ml/ a spojené organické extrakry se vysuší a zkoncentrují ve vakuu, čímž se získá surový produkt. Sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan: kyselina octová:methanol /96 : 2 : 2/ se získá žádaná sloučenina /60 mg/ ve formě bílé pevné hmoty.

t.l.c. dichlormethan:kyselina octová:methanol /96 : 2 : 2/, R_f 0,45

Meziprodukt 99

Ethyl-2-/5-methyl-2-benzofuranyl/benzoát

Uhličitan sodný /1N, 60 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 1 /4,7 g/, ethyl-2-brombenzoátu /5,89 g/ a tetrakis-

trifenylfosfinpalladia /0//0,88 g/ v DME /100 ml/. Směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin, ochladí se na teplotu místnosti a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se extrahuje etherem /3 x 100 ml/ a spojené extrakty se promyjí solankou /1 x 100 ml/ a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá hnědý olej /5 g/, který se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 20/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého oleje /2,89 g/.

t.l.c. systém A /1 : 20/, Rf 0,2

Meziprodukt 100

Ethyl-2-/3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl/benzoát

Brom /1,05 ml/ v tetrachlormethanu /5 ml/ se vnese po kapkách do roztoku meziproduktu 99 /2,88 g/ v suchém dioxanu /50 ml/ při teplotě 25 °C v prostředí dusíku. Směs se míchá po dobu jedné hodiny a přidá se cyklohexen /2 ml/. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem petroleumether:ether /20 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvého oleje /3,57 g/.

t.l.c. petroleumether:ether /20 : 1/, Rf 0,25

Meziprodukt 101

Ethyl-2-/3-brom-5-brommethyl-2-benzofuranyl/benzoát

Přidá se NBS /1,94 g/ do roztoku meziproduktu 100 /3,56 g/ v tetrachlormethanu /80 ml/. Přidá se dibenzoylperoxid /0,25 g/ a směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Ochlazená směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 30/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé gumy /3,66/.

t.l.c. petroleumether:ether /20 : 1/, Rf 0,2

Meziprodukt 102

Ethyl-2-[[3-brom-5-[/2-butyl-4-chlor-5-formyl/-1H-imidazol-1-yl]-2-benzofuranyl]benzoát

Směs meziproduktu 16 /1,43 g/, meziproduktu 101 /3,66 g/ a uhličitanu draselného /1,17 g/ v suchém dimethylformamidu /60 ml/ se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 17, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé gumy /3,67 g/.

t.l.c. ether:petroleumether /1 : 1/, Rf 0,4

Meziprodukt 103

5-[2-[5-[[5-/Azidomethyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-brom-2-benzofuranyl]fenyl]-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol

Mesylchlorid /0,10 ml/ se přidá po kapkách do směsi meziproduktu 95 /1,02 g/ a triethylaminu /0,13 g/ v suchém dichlormethanu /15 ml/ a míchá se při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Po jedné hodině se do roztoku přidá lithiumazid /200 mg/ a 12-korunový-4-ether /12-crown-4-ether/ /50 mg/. Směs se zkoncentruje ve vakuu. Přidá se dimethylformamid /15 ml/ a směs se udržuje na teplotě 60 °C po dobu dvou hodin. Směs se zkoncentruje ve vakuu za vzniku bezbarvé gumy. Čištěním chromatografií za eluování systémem ether:dichlormethan:hexan /0 : 1 : 1 → 1 : 10 : 5/ se získá žádaná sloučenina /213 mg/ ve formě bezbarvé gumy.

t.l.c. ether, Rf 0,85

Meziprodukt 104

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-methanamin

Roztok meziproduktu 102 /516 mg/ a trifenylfosfinu /200 mg/ v suchém dichlormethanu /10 ml/ v prostředí dusíku se

ponechá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Roztok se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se vyjme do koncentrovaného vodného amoniaku /2 ml/, methanolu /10 ml/ a dichlormethanu /2 ml/ a ponechá se při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Roztok se pak zkoncentruje ve vakuu a produkt se izoluje chromatografií za eluování systémem C /300 : 8 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /352 mg/ ve formě bledě žlutého oleje.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,2

Meziprodukt 105

1-/-/-N-/-/3-Brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl_7methyl_7acetamid

Roztok meziproduktu 104 /409 mg/, triethylamina/150 /ul/ a acetanhydridu /100 /uk/ v suchém dichlormethanu /10 ml/ se nechá stát při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Produkt se izoluje chromatografií a eluuje se systémem B /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /405 mg/.

t.l.c. systém B /1 : 1/, Rf 0,3

Podobně se připraví:

Meziprodukt 106

Methyl-/-/1-/-/3-brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl_7methyl_7karbamát ve formě bílé pěny /434 mg/;,t.l.c. systém B /4 : 1/, Rf 0,45

Z roztoku meziproduktu 104 /500 mg/, triethylminu /200 /ul/ a methylchlorformátu /100 /ul/ v suchém dichlormethanu /10 ml/ se získá žádaná sloučenina.

Meziprodukt 107

N-/-/1-/-/3-Brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-

yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl_7methyl_7formamid

Roztok meziproduktu 104 /398 mg/ v ethylformátu /10 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin v prostředí dusíku: Roztok se zkoncentruje ve vakuu a produkt se izoluje chromatografií za eluování systémem B /1 : 4/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé gumy.

t.l.c. systém B /1 : 4/, Rf 0,2

Meziprodukt 108

/~/~1-/~/~3-Brom-2-/~2-/~2_/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl_7methyl_7močovina

Tetraisokyanát křemíku /35 mg/ se přidá do roztoku meziproduktu 104 /505 mg/ v suchém toluenu a míchá se při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Po 10 minutách se roztok zahřeje na teplotu 100 °C. Po 30 minutách se směs ochladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Přidá se isopropanol /9 ml/ a voda /1 ml/ a roztok se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 30 minut. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje se ve vakuu. Chromatografií a eluováním ethylacetátem se získá bílá pěna, která se trituruje s etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /171 mg/.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,2

Meziprodukt 109

1-/2-Brom-4-methyl/fenyl-2,2-dimethylpropanoát

Roztok 2-brom-4-methylfenolu /9,14 g/ v suchém dichlormethanu se ochladí v ledové lázni v prostředí dusíku a zpracuje se 2,2-dimethylpropanoylchloridem /2,95 ml/ a DMAP /17,8 g/. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje přes noc. Reakční směs se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 8% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a vysuší se.

Filtrací a odpařením se získá bledě žlutý olej /17,19 g/. Čištěním sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 20/ se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvého olej /8,07g/.

t.l.c. systém A /1 : 2/, Rf 0,8

Meziprodukt 110

1-/2-Hydroxy-4-methyl/fenyl-2,2-dimethylpropan-1-on

Roztok meziproduktu 109 /18,3 g/ v suchém tetrahydrofuranu /540 ml/ a suchého etheru /96 ml/ se ochladí na -100 °C a po kapkách se přidává s-butyllithium /90 ml/. Po přibližně 30 minutách se teplota nechá stoupnout na -78 °C a v míchání při této teplot se pokračuje přes noc. Do reakční směsi se pak přidá chlorid amonný ve formě nasyceného vodného roztoku a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje etherem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá žlutooranžový olej /14,4 g/. Čištěním sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 20/ se získá žádoucí sloučenina ve formě žlutého oleje /10,32 g/.

t.l.c. hexan, Rf 0,35

Meziprodukt 111

2-/3-terc.-Butyl-5-methyl-2-benzofurenyl/benzonitril

Roztok meziproduktu 110 /9,23 g/ v suchém dimethylformamidu /200 g/ se zpracovává hydridem sodíku /1,59 g/ za míchání v prostředí dusíku po dobu 30 minut. Přidá se další dimethylformamid /75 ml/ a pak α-brom-o-tolunitril /9,41 g/. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje po dobu dalších 1,5 hodin. Přidá se další ekvivalent hydridu sodného /1,59 g/a roztok se zahřeje na teplotu 80 °C. Při teplotě 80 °C se míchá přes noc. Objem rozpouštědla se sníží na zbytek se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem a spojené organické extrakty se promyjí vodou a solankou. Vysušením, filtrací a od-

pařením se získá hnědý olej /19,76 g/. Čištěním chromatografií a eluováním systémem A /1 : 9/ se získá žádaná sloučenina ve formě bledě oranžové pevné hmoty /3,09 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,45

Meziprodukt 112

2-/5-/Bromethyl-3-/1,1-/dimethylethyl/2-benzofuranyl/-benzonitril

Roztok meziproduktu 111 /1,98 g/ v tetrachlormethanu /40 ml/ se zpracovává NBS /1,35 g/ za použití benzoylperoxidu jako radikálového iniciátoru způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 3, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,96 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,35

Meziprodukt 113

2-/5-/2-Butyl-4-chlor-5-/oxomethyl/-1H-imidazol-1-yl/-methyl-3-/1,1-/dimethylethyl/-2-benzofuranyl/benzonitril

Roztok meziproduktu 112 /0,95 g/ a meziproduktu 16 /0,479 g/ v suchém dimethylformamidu /10 ml/ se zpracovává uhličitanem draselným /0,373 g/ způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 17. Čištěním sloupcovou chromatografií za eluování sysémem A /1 : 1/ se získá bílá pěna /0,806 g/. Dalším čištěním chromatografií za eluování systémem B /1 : 10/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,731 g/.

t.l.c. systém A /1 : 9/, Rf 0,3

Meziprodukt 114

1-/2-/3-/1,1-Dimethylethyl/-2-/kyanofenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok meziproduktu 113 /0,8 g/ v tetrahydrofuranu /10 ml/, terc.-butanolu /10 ml/ a 2-methylbut-2-enu /10,14 ml/ se zpracovává roztokem chloritanu sodného /1,52 g/ a natrium-

dihydroganfosfátem /1,52 g/ ve vodě /10 ml/. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje přes noc. Objem rozpouštědla se sníží a zbytek se rozdělí mezi 1N chlorovodíkovou kyselinu a ethylacetát. Vodná fáze se extrahuje dalším ethylacetátem a spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žluté pevné látky /0,68 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,5

Meziprodukt 115

2-[5-[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]-methyl]3-[1,1-/dimethylethyl/]-2-benzofuranyl]benzonitril

Roztok meziproduktu 114 /0,29 g/ v methanolu /8 ml/ se zpracovává borhydridem sodným /0,025 g/ za míchání v prostředí dusíku. Po jedné hodině se rozpouštědlo odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem B /1 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé krystalické pevné hmoty /0,256 g/.

t.l.c. systém B /1 : 10/, Rf 0,25

Meziprodukt 116

3-Chlor-5-methyl-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]benzofuran

Po kapkách se přidá n-butyllithium /1,67M roztok v hexanu, 1,5 ml/ do míchaného roztoku meziproduktu 14 /0,98 g/ v tetrahydrofuranu /35 ml/ při teplotě -73 °C v prostředí dusíku. Po 5 minutách se přidá po kapkách roztok hexachlorethanu /1,15 g/ v tetrahydrofuranu /10 ml/, Za 10 minut se přidá solanka /1 ml/ před odstraněním chladicí lázně. Po ohřátí na teplotu místnosti se směs rozdělí mezi ethylacetát /40 ml/ a vodu /40 ml/. Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá bílá pevná látka /1,28 g/. Čištěním chromatografií za eluování systémem A /1 : 4/ se získá žádaná sloučenina /0,9 g/ ve formě bílé pevné látky.

t.l.c. systém A /1 : 9/ /1 : 3/, Rf 0,7

Meziprodukt 117

1-/5-/3-Chlor-2-/2-/2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl/-fenyl/benzofuranyl/methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Přidá se NBS /0,35 g/ do teplého /65 °C/ roztoku meziproduktu 116 /0,9 g/ v tetrachlormethanu /30 ml/ a pak se přidá dibenzoylperoxid /0,05 g/. Suspenze se pak míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin za ozařování 250 W žárovkou. Světle žlutá suspenze se zfiltruje a roztok se pak zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá oranžová pevná látka /0,99 g/, která se zpracuje meziproduktem 116 /0,27 g/ a uhličitanem draselným /0,32 g/ v dimethylformamidu /30 ml/ způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 36. Čištěním chromatografií za eluování systémem A /1 : 7/ až /1 : 1/ se získá žlutá polotuhá hmota /0,325 g/. Opakovaným čištěním chromatografií za eluování systémem C /300 : 8 : 1/ se získá žádaná sloučenina /0,107 g/ jako téměř bezbarvý olej.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,3

Meziprodukt 118

1-/5-/3-Chlor-2-/2-/2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl/-fenyl/benzofuranyl/methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /80%, 0,49 g/ a natriumdihydrogenortofosfátu /0,51 g/ ve vodě /10 ml/ se přidá do míchaného roztoku meziproduktu 117 /0,46 g/ v terc.-butanolu /10 ml/ a tetrahydrofuranu /10 ml/ obsahujícího 2-methylbut-2-en /2M roztok v tetrahydrofuranu , 3 ml/. Směs se intenzivně míchá po dobu 16 hodin, načež se většina rozpouštědla odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát /50 ml/ a vodu 50 ml/. Oddělená organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /0,38 g/ ve formě žlutého viskozního oleje.

t.l.c. systém A /1 : 1/ Rf 0,15

Meziprodukt 119

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-formyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Oxid osmičelý /10 mg/ se přidá do roztoku meziprodukt 34 /780 mg/ a jodistanu sodného /819 mg/ v 10% vodném dioxanu a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Přidá se metahydrogensiřičitan sodný až do vzniku bezbarvé směsi. Vzniklá směs se extrahuje do ethylacetátu /3 x 50 ml/, organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /697 mg/ ve formě krémové pevné hmoty.

t.l.c. petroleumether/ether, Rf 0,55

Meziprodukt 120

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-but-1/Z/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Přidá se terc.-butoxid sodný /64 mg/ do míchané suspenze n-propyltrifenylfosfoniumbromidu /2325 mg/ při teplotě 0 °C v tetrahydrofuranu /3 ml/ a vzniklá oranžová směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 20 minut před přidáním meziproduktu 119 /235 mg/ v tetrahydrofuranu /5 ml/ v průběhu 30 sekund. Vzniklá bílá suspenze se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a teplota se nechá zvýšit na teplotu místnosti a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Přidá se další n-propyltrifenylfosfoniumbromid /100 mg/ a terc.-butoxid draselný /30 mg/ a vzniklá směs se míchá po dobu 4,5 hodin. Přidá se nasycený vodný roztok chloridu amonného /5 ml/ a oddělená vodná fáze se extrahuje do ethylacetátu /2 x 5 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem petroleumether:ether /4 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /100 mg/.

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/, Rf 0,57

Meziprodukt 121

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-pent-1/Z/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Meziprodukt 119 /455 mg/ v tetrahydrofuranu /10 ml/ se zpracovává terc.-butoxidem draselným /196 mg/ a butyltrifenylfosfoniumbromidem /682 mg/ v tetrahydrofuranu /10 ml/ způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 120, čímž se získá žádaná sloučenina /102 mg/ ve formě bílé pevné látky.

t.l.c. petroleumether:ether /1:1, Rf 0,57

Meziprodukt 122

2-[[5-[[2-Butyl-4-chlor-5-formyl-1H-imidazol-1-yl/methyl]-3-methoxy-2-benzofuranyl]benzonitril

Aktivovaný oxid manganičitý /1,2 g/ se přidá do míchané suspenze meziproduktu 29 /1 g/ v dichlormethanu /10 ml/ a 1,4-dioxanu /5 ml/ a vzniklá směs se zahřívá a udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Reakční směs se pak zfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu a zbylý olej se čistí chromatografií za eluování etherem. Bílá látka se vysráží ze žlutého roztoku a trituruje se dále a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina /0,46 g/ o teplotě tání 118 až 120 °C.

Meziprodukt 123

2-Butyl-4-chlor-1-[[2-/2-kyanofenyl/-3-methoxy-5-benzofuranyl]methyl]-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Přidá se roztok chloritanu sodného /0,8 g, 80%/ a natriumdihydrogenfosfátu /0,3 g/ ve vodě /5 ml/ do směsi meziproduktu 122 /0,4 g/ v terc.-butynolu /10 ml/, 2-methyl-2-buten /5,4 ml, 2M v tetrahydrofuranu/ a tetrahydrofuranu /10 ml/ a směs se zpracovává způsobem popsaným v případu přípravy meziproduktu 18, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /0,4 g/ o teplotě tání 158 až 160 °C.

Meziprodukt 124

2-Methoxy-1-methylethyl-1-[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Po kapkách se přidá DEAD /0,75 ml/ do roztoku meziproduktu 18 /2,00 g/, trifenylfosfinu /1,30 g a /±/-1-methoxy-2- propanolu /360 mg/ a míchá se při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Po 16 hodinách se roztok zkoncentruje ve vakuu. Chromatografií za eluování trichlormethanem se získá žádaná sloučenina jakožto bílá pěna /2,02 g/.

t.l.c. trichlormethan, Rf 0,2

Meziprodukt 125

Ethyl-1-[[3-brom-2-/2-kyanofenyl/-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-5-chlor-1H-imidazol-4-karboxylát

Směs ethyl-2-butyl-5-chlor-1H-imidazol-4-karboxylátu /494 mg/, meziproduktu 10 /838 mg/ a uhličitanu draselného /326 mg/ v suchém dimethylformamidu /20 ml se udržuje na teplotě 70 °C po dobu tří hodin. Ochlazená směs se rozdělí mezi ethylacetát /50 ml/ a směs solanky a vody /1 : 1/ /3 x 25 ml/. Organický extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem ether: petroleumether /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /151 mg/.

t.l.c. ether/petroleumether /1 : 1/, Rf 0,15

Meziprodukt 126

1-[[3-Brom-2-/2-kyanofenyl/-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-5-chlor-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 125, ethanolu /1,10 ml/, hydroxidu draselného /31,2 mg/ a vody /0,247 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin a pak se přidá další množství ethanolu /1,10 ml/, hydroxidu draselného /31,2 mg/ a vody /0,247 ml/. Za 4 hodiny se přidají další dva ekvivalenty všech reakčních složek a reakční směs se míchá při tep-

lotě místnosti po dobu 6 hodin. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a zbytek se zředí vodou 5 ml/ před okyselením na hodnotu pH 3 /2N kyselinou chlorovodíkovou/. Vodná fáze se extrahuje do ethylacetátu /3 x 10 ml/ a spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /91 mg/ ve formě bílé pevné látky.

NMR δ /250 MHz/, 0,88 /3H, t/, 1,30 /2h sex/, 1,80 /2H, pent/, 2,80 /2H, t/, 5,35 /2H, s/, 7,1 /1H, d/, 7,26 /1H, s/, 7,5 /2H, m/, 7,65 /1H, t/, 7,8 /1H, d/ 8,0 /1H, d/.

Meziprodukt 127

2-/3-Brom-5-methyl-2-benzofuranyl/benzoová kyselina

Roztok meziproduktu 5 /2,20 g/ v methanolu /20 ml/ se zpracovává hydroxidem sodným /přibližně 3 ml/. Roztok se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se zředí vodou. Vodná fáze se promyje etherem /3 x 30 ml/ a pak se okyselí na hodnotu pH přibližně 2 za použití 2N kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se bílá suspenze. Extrahuje se etherem /4 x 20 ml/ a spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté látky /1,93 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,7

Meziprodukt 128

1,1-Dimethylethyl-/2-/3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl/fenyl/-karbamát

Roztok meziproduktu 127 /1 g/ v suchém dioxanu /25 ml/ se zpracovává difenylfosforylazidem /0,65 ml/, triethylaminem /0,42 ml/ a terc.-butanolem /0,5 ml/ a pak se udržuje na teplotě zpětného toku v prostředí dusíku. Po šesti hodinách se reakční směs ochladí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá oranžový olej. Čištěním sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 10/ se získá žádaná sloučenina ve formě krémové pevné látky /0,67 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,8

Meziprodukt 1 29

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[[1,1-dimethylethoxy/karbonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 128 /2,20 g/ v tetrachlormethanu /50 ml/ se zpracovává NBS /1,02 g/ a dibenzoylperoxidem /230 mg/ a udržuje se na teplotě zpětného toku za ozařování 250 W wolframovou žárovkou. Po dvou hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnoti a zfiltruje se. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se, čímž se získá oranžový olej. Tento olej se rozpustí v dimethylformamidu a po kapkách se přidá při teplotě 0 °C do roztoku ethyl-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylátu [imidazol /1,26 g/ + hydrid sodný /60%, 0,218 g/ v dimethylformamidu] a míchá se při teplotě místnosti v prostředí dusíku přes noc. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se, zfiltruje se a odpaří se, čímž se získá hnědý olej /3,90 g/. Čistí se sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě žluté pěny /0,832 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,50

Meziprodukt 139

Ethyl-1-[[2-/2-aminofenyl/-3-brom-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 129 /0,124 g/ v ethanolu /6 ml/ se zpracovává po kapkách 2N kyselinou chlorovodíkovou /2 ml/. Míchá se při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodin. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku a míchá se po dobu další hodiny. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a neutralizuje se na hodnotu pH za použití 2N roztoku hydroxidu sodného. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu /30 ml/ a ethylacetát /30 ml/. Vodná fáze se dále extrahuje ethylacetátem /2 x 15 ml/ a spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě hnědého oleje /0,089 g/.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,30

Meziprodukt 131

Ethyl-2-/hydroxyimino/-3-oxohexanoát

Roztok dusitanu sodného /2,94 g/ ve vodě /7 ml/ se přidá v průběhu 1,5 hodin při teplotě 25 až 30 °C do míchaného roztoku ethyl-3-oxohexanoátu /5,0 g/ v ledové kyselině octové /6 ml/. Oranžová směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodin, pak se zředí vodou /2 x 20 ml/ a spojené extrakty se promyjí vodou /20 ml/, 8% hydrogenuhličitanem sodným /2 x 20 ml/ a nasyceným roztokem chloridu sodného /20 ml/. Žlutý roztok se pak suší a odpaří se ve vakuu, čímž se získá mobilní žlutý olej /4,95 g/.
NMR δ /$CDCl_3$/ 94 /1H, brs/, 4,30 - 4,44 /2H, 2 x q/, 2,68 - 2,82 /2H, 2xt/, 1,6 - 1,78 /2H, 2xm/, 1,3 - 1,4 /3H, 2xt/, 0,9 - 1,1 /3H, 2xt/

Meziprodukt 132

Ethyl-2-amino-3-oxohexanoáthydrochlorid

Roztok meziproduktu 131 /55,0 g/ v ethanolu /600 ml/, obsahující koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou /30 ml/, se přidá do předredukovaného 5% oxidu palladia na uhlí jakožto katalyzátoru /4,0 g/. Směs se míchá v prostředí vodíku po dobu 20 hodin. Katalyzátor se pak odfiltruje přes kysele /kyselinou chlorovodíkovou/ promytý celit a odpaří se za vzniku oleje, který se suší azeotropickou destilací s ethanolem. Získaná pevná látka se promyje 10% ethanolem v etheru, oddělí se a vysuší se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /43,75 g/.

NMR δ /$CDCl_3$ $DMSOd_6$/ 250 MHz 9,18 /3H, br s/, 5,08 /1H, s/, 4,33 /2H, q/, 2,82 /2H, t/, 1,6 - 1,75 /2H, m/, 1,36 /3H, t/, 0,95 /3H, t/

Meziprodukt 133

Ethyl-2-butyl-4-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Rezavý uhličitan draselný /13,8 g/ se přidá do míchaného roztoku meziproduktu 132 /10,5 g/ a methylpentanimidátu

/8,2 g/ v ethanolu /250 ml/. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a pak se odpaří k suchu. Zbytek se čistí chromatografií sloupcovou za eluování etherem. Žádaná sloučenina se získá ve formě čirého viskozního žlutého oleje, 3,0 g.

NMR δ /$CDCl_3$ 250 MHz/ 10,1 a 10,8 /1H, 2 x v br s/, 4,32 /2H, q/, 2,87 /2H, br t/, 2,7 /2H, t/, 1,6 - 1,8 /4H, m/, 1,3 - 1,45 /5H, m + t/, 0,82 - 1,0 /6H, 2 x t/

Meziprodukt 134

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Bezvodý uhličitan draselný /0,4 g/ se přidá do směsi meziproduktu 133 /0,71 g/ a meziproduktu 15 /2,86 g/ v suchém dimethylformamidu při teplotě místnosti. Směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a pak se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 24 hodin. Ochlazená reakční směs se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá olejovitá pevná hmota, která se vlije do vody. Směs se extrahuje dichlormethanem a etherem /vždy 2 x 100 ml/ a spojené extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá viskozní olej /2,9 g/, který se čistí sloupcovou chromatografií za eluování etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě viskozního, čirého, nepohyblivého oleje /0,93 g/.

NMR δ /$CDCl_3$ 250 MHz/ 8,18 - 8,22 /1H, m/, 7,66 - 7,71 /1H, m/, 7,3 - 7,62 /2H, m/, 7,22 - 7,32, 7,1 - 7,18, 6,82 - 6,98 /25H, 3 x m/, 7,06 /1H, br, s/, 6,93 /1H, d/, 6,77 /1H, dd/, 5,63 /2H, s/, 4,18 /2H, q/, 2,9 /2H, br t/, 2,61 /2H, br t/, 1,62 - 1,78 /4H, m/, 1,3 - 1,4 /2H, m/, 1,27 /3H, t/, 1,0 /3H, t/, 0,87 /3H, t/

Meziprodukt 135

5-

2-[3-Brom-5-[[2-butyl-4-chlor-/oxomethyl/-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2-benzofuranyl]benzonitril

Roztok meziproduktu 10 /9,8 g/, meziproduktu 16 /4,8 g/ a uhličitanu draselného /5 g/ v dimethylformamidu /250 ml/ se zpracovává způsobem popsaným v případě přípravy meziproduktu 17. Čištěním chromatografií za eluování systémem petroleumether:ether /1 : 1/ se získá žádaná sloučenina /6,2 g/ ve formě bílé pevné hmoty.

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/ Rf 0,35

Meziprodukt 136

1-/¯/¯3-Brom-2-/2-kyanofenyl/-5-benzofuranyl_/methyl_/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného 8,7 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /8,8 g/ ve vodě /50 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 135 /4,8 g/ v terc.-butanolu /100 ml/, 2-methyl-2-butenu /2M v tetrahydrofuranu, 60 ml/ a tetrahydrofuranu /100 ml/. Směs se zpracovává způsobem, popsaným v případě meziproduktu 36, čímž se získá bílá pěna, která se trituruje s ehterem a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina /3,75 g/ ve formě bílého prášku.

t.l.c. ether,Rf 0,30

Příklad 1

2-/¯5-/¯/2-Butyl-1H-imidazol-1-yl/methyl_/-2-benzofuranyl_/-benzoová kyselina

Roztok meziproduktu 4 /0,236 g/ v methanolu /3 ml/ se zpracovává 2N roztokem hydroxidu sodného /1 ml/, přičemž se roztok zakalí. Přidá se další methanol /přibližně 1 ml/ až do vyčeření roztoku a roztok se pak udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a methanol se odstraní ve vakuu. Zbytek se zředí vodou /přibližně 5 ml/ a neutralizuje se na hodnotu pH 7 přidáváním 2N kyseliny chlorovodíkové po kapkách. Směs se extrahuje ethylacetátem /3 x 20 ml/ a spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se

získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého prášku /0,085 g/ o teplotě tání 153 až 157 °C.

hplc /podmínky jako v příkladu 7/ retenční doba 16,87 minut

Příklad 2

2-[3-Brom-5-[/2-butyl-1H-imidazol-1-yl/methyl]-2-benzofuranyl]benzoová kyselina

Roztok meziproduktu 7 /0,135 g/ v methanolu /3 ml/ se zpracovává 2N roztokem hydroxidu sodného /1 ml/, přičemž se roztok zakalí. Přidá se další methanol /přibližně 1 ml/ až do vyčeření roztoku. Roztok se pak udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Reakční směs se ochladí a methanol se odpaří. Zbytek se zředí vodou /přibližně 5 ml/ a neutralizuje se na hodnotu pH 7 po kapkách přidávaným 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá suspenze se extrahuje ethylacetátem /3 x 20 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá žádaná sloučenina jakožto bílý prášek /0,076 g/, o teplotě tání 138 až 145 °C.

$C_{23}H_{21}BrN_2O_3$

nalezeno	C	61,05	H	4,9	N 6,2 %
vypočteno	C	60,90	H	4,6	N 6,2 %

Příklad 3

5-[2-[3-Brom-5-[[2-butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2-benzofuranyl]fenyl]tetrazol

Meziprodukt 11 /0,5 g/ se přidá do tri-n-butyl-cínazidu /3 g/ při teplotě 160 °C za míchání v prostředí dusíku. Směs se míchá při teplotě 160 °C po dobu jedné hodiny. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti a pak se alkalizuje 5N roztokem hydroxidu sodného. Vzniklá pevná látka se rozpustí v methanolu a okyselí se na hodnotu pH 2 za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem /3 x 20 ml/. Spojené organické fáze

se vysuší a odpaří se, čímž se získá oranžová pevná látka /0,35 g/, která se čistí reverzní vysokotlakou kapalinovou chromatografií /h.p.l.c./ /systém acetonitril/voda/TFA/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,125 g/ ve formě bílého prášku o teplotě tání 193 - 197 °C.

$C_{24}H_{22}BrClN_6O_2 0,1 C_2HF_3O_2$

nalezeno	C	52,2	H	3,9	N 15,0 %
vypočteno	C	52,5	H	4,0	N 15,2 %

Příklad 4

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl /fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 17 /180 mg/, vody /5 ml/, tetrahydrofuranu /10 ml/ a koncentrované chlorovodíkové kyseliny /0,1 ml/ se míchá přes noc, načež se přidá další koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,2 ml/. V míchání se pokračuje po dobu tří dnů, přidá se koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,2 ml/ a míchá se další dva dny, pak se přidá /2N/ roztok hydroxidu sodného k úpravě hodnoty pH roztoku na přibližně 12. Většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se zředí vodou a extrahuje se etherem. Vodná fáze se pak okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na hodnotu pH přibližně 3 a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu za vzniku bílé pěny /121 mg/. 100 mg se čistí preparativní HPLC, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /60 mg/ o teplotě tání 122 - 124 °C.

t.l.c. ether:kyselina octová /100 : 1, Rf 0,7

Příklad 5

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 18 /2,9 g/, methanolu /50 ml/ a kon-

centrované kyseliny chlorovodíkové /0,5 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodin, načež se přidá /2N/ roztok hydroxidu sodného k úpravě hodnoty pH na přibližně 12. Většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se zředí vodou a extrahuje se ethrem. Vodná fáze se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na hodnotu pH přibližně 3 a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá bílá pěna, která se trituruje s etherem, čímž se získá ethanolový solvát žádané sloučeniny ve formě bílé pevné hmoty /1,22 g/ o teplotě tání 183 až 185 °C.

I.Č /Nujol mull, cm^{-1}/ 1709, 1529, 1464, 1420, 1377, 1364, 1265, 1142, 1069, 1059, 1043, 780

Sloupcovou chromatografií získané sloučeniny za eluování systémem E /75 : 25 : 1/ se získá nesolvatovaná žádená sloučenina ve formě bílé pevné hmoty.
IČ /Nujol mull, cm^{-1}/ 1709, 1520, 1466, 1452, 1370, 1359, 1281, 1261, 1248, 1222, 1145, 1090, 1072, 999, 985, 775, 767, 748

Příklad 6

5-[2-[3-Brom-5-[2-butyl-1H-imidazol-1-yl/methyl]-2-benzofuranyl]fenyl]-1H-tetrazol

Suspenze meziproduktu 19 /1,4 g/ v methanolu /80 ml/ se zpracovává koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou /0,8 ml/ a směs se míchá po dobu 18 hodin. Hodnota pH reakční směsi se pak upraví na přibližně 10 2N roztokem hydroxidu sodného a pak se methanol odstraní ve vakuu. Zbytek se zředí vodou a promyje se etherem. Vodná fáze se neutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a pak se extrahuje ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí solankou, vysuší se a zkoncentrují se, čímž se získá žádená sloučenina ve formě bílé látky /322 mg/.

$C_{23}H_{24}BrN_5O.0,7H_2O$

vypočteno C 56,4 H 4,8 N 17,19 %
nalezeno C 56,4 H 4,3 N 16,85 %

Příklad 7

5-[2-[5-[[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]methyl-2-benzofuranyl]fenyl]-1H-tetrazol

Suspenze meziproduktu 21 /0,27 g/ v tri-n-butylcínazidu /2,5 g/ se zahřeje na teplotu přibližně 150 °C. Po 1,5 hodinách se vzniklý tmavý roztok ochladí na teplotu místnosti a zředí se vodným roztokem hydroxidu sodného /1M, 50 ml/ a pak se dále zředí vodou za vzniku oranžového roztoku. Roztok se promyje ethrem /5 x 50 ml/ a pak se okyselí na hodnotu pH přibližně 2 za použití 2N kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá suspenze se extrahuje do dichlormethanu /4 x 50 ml/ a spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá oranžová guma /0,38 g/. Čištěním reverzní fázovou HPLC se získá žádaná sloučenina ve formě slabě oranžové pevné látky /0,117 g/, o teplotě tání 220 až 225 °C.

HPLC, Dynamax C_{18} 6 nm 8 µm, 25 cm x 41,4 kolona o vnitřním průměru, mobilní fáze acetonitril/voda /obsahující 0,1 % TFA/, 9 až 81 % acetonitrilu ne 25 min. Detekce λ 230 nm
retenční doba 17,3 minut

Příklad 8

2-[3-Brom-5-[2-butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]2-benzofuranyl]benzoová kyselina

Roztok meziproduktu 22 /270 mg/ v roztoku hydroxidu sodného /2N, 2 ml/ a methanolu /10 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 42 hodin. Reakční směs se zředí vodou, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH přibližně 7 a sraženina se oddělí a vysuší se ve vakuové pícee při teplotě 50 °C přes noc. Žádaná sloučenina se získá ve formě krémové pevné hmoty /210 mg/ o teplotě tání 145 °C.

t.l.c. ether/kyselina octová 100 : 1, Rf 0,59

Příklad 9

5-[2-[[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-methyl-2-benzofuranyl]fenyl]-1H-tetrazol

Roztok meziproduktu 26 /0,63 g/ v methanolu /10 ml/ se

zpracovává 2N kyselinou chlorovodíkovou /5 ml/ a míchá se při teplotě místnosti po dobu přibližně 60 hodin. Reakční směs se neutralizuje na hodnotu pH 7 2n roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem /4 x 15 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá oranžová guma. Ta se dále čistí HPLC, čímž se získá žádaná sloučenina /0,02 g/ ve formě bílého prášku.
HPLC /podmínky jako podle příkladu 7/, retenční doba 18,1 minut

NMR /DMSO/ 7,8 δ /1H,brd/, 7,7 - 7,8 δ /2H, m/, 7,7 δ /1H, ddd/, 7,3 - 7,4 δ /2H, 2 x d/, 7,0 δ /1H, brd/, 5,3 δ /2H,s/, 4,35 δ /2H, s/, 2,5 δ /2H,T/, 1,9 δ /3H,s/, 1,45 δ /2H, m/, 1,2 δ /2H, m/, 0,8 δ /3H, t/.

Příklad 10

5-[2-[5-[[2-Butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-methoxy-2_benzofuranyl]fenyl]-1H-tetrazol

Směs tri-n-butylcínazidu /0,37 g/ a meziproduktu 29 /0,23 g/ se udržuje na teplotě 100 °C po dobu jedné hodiny. Zbytek se vyjme do methanolu /4 ml/ a pak se přidá do roztoku hydroxidu sodného /2N, 20 ml/. Vodná fáze se promyje etherem /2 x 20 ml/ a pak se okyselí na hodnotu 1 koncentrovanou kyselinou chlrovodíkovou. Smě se extrahuje dichlormethanem /3 x 20 ml/ a spojené extrakty se vysuší a odpaří se, čímž se získá pevný hnědá hmota. Pevná hmota se čistí HPLC, čímž se získá bílá pevná látka /30 mg/ o teplotě tání 179 až 181 °C /za rozkladu/.

NMR /$CDCl_3$+ 1 kapka DMSO/ 7,9 δ /1H, brd/, 7,7 - 7,8 δ /2H, m/, 7,65 δ /1H, brt/, 7,6 δ /1H, brs/, 7,4 δ /1H, d/, 7,1 δ /1H, brd/, 5,4 δ /2H,s/, 4,4 δ /2H,s/, 3,7 δ /3H,s/, 2,55 δ /2H, t/, 1,45 δ /2H, m/, 1,3 δ /2H, m/, 0,8 δ /3H,t/

Příklad 11

Methyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Meziprodukt 30 /350 mg/ se vnese do methanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,1 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin; přidá se další koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,1 ml/ a v míchání se pokračuje po další jednu hodinu. Přidá se hydroxid sodný /2N/ do hodnoty pH přibližně 12 a většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ether a vodná vrstva se dále extrahuje etherem, okyselí se kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na přibližně 4, a extrahuje se vinylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu za získání bílé pěny. Tato pěna se čistí chromatografií za eluování systémem E /100 : 5 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /204 mg/ ve formě bílé pěny o teplotě tání 110 až 112 °C.

t.l.c. systém E /100 : 5 : 1/, Rf 0,31

Příklad 12

Ethyl-1_/~/~3-brom-2-/~2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofurenyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs meziproduktu 31 /0,5 g/, ethanolu /15 ml a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,15 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a pak se přidá roztok hydroxidu sodného /2N/ do nastavení hodnoty pH směsi na přibližně 9. Většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu a zbytek se zředí vodou a extrahuje se etherem. Vodná fáze se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na hodnotu pH přibližně 3 a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu za vzniku bílé pěny /272 mg/. Tato pěna se čistí chromatografií za eluování systémem E /100 : 5 : 1/ čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /181 mg/ o teplotě tání 99 až 101 °C.

t.l.c. systém E /100 : 5 :1/, Rf 0,32

Příklad 13

Butyl-1-/~/~3-brom-2-/~2-/- /1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofurenyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Meziprodukt 32 /470 mg/ se vnese do n-butanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,2 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří dnů. Přidá se uhličitan draselný /1N/ do hodnoty pH přibližně 10 a většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ether. Přidá se kyselina chlorovodíková /2N/ k upravení hodnoty pH vodné vrstvy na přibližně 2. Organická vrstva se oddělí a vnese se do vody obsahující 1N roztok uhličitanu sodného k nastavení hodnoty pH přibližně 12. Vodná vrstva se okyselí na hodnotu přibližně pH 3 kyselinou chlorovodíkovou /2N/ a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /263 mg/ o teplotě tání 88 až 90 °C.

t.l.c. syytém E /100 : 5 : 1/, Rf 0,48

Příklad 14

2-Butyl-4-chlor-1-[[2-[/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]5-benzofuranyl]methyl]-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok meziproduktu 18 /0,517 g/ v suchém tetrahydrofuranu /20 ml/ se ochladí na teplotu -70 °C a zpracuje se po kapkách n-butyllithiem /0,86 ml, 1,51 M/. Míchá se při teplotě -70 °C po dobu 20 minut, načež se přidá methanol /více než 5 ml/. Roztok se ohřeje na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi masycený vodný roztok chloridu amonného /50 ml/ a ethylacetát /25 ml/ a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem /3 x 20 ml/. spojené organické fáze se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá pěna /0,46 g/. Tato pěna se rozpustí v methanolu /10 ml/ a zpracuje se koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou /0,25 ml/. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin před alkalizací na hodnotu pH přibližně 12 a odpaří se rozpouštědlo. Vzniklá vodná fáze se promyje etherem / 3 x 20 ml/ a pak se okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH přibližně 2. Vzniklá suspenze se extrahuje do ethylace-

tátu /3 x 20 ml/ a spojené organické fáze se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá bílý prášek. Prášek se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /0,14 g/ o teplotě tání 209 až 210 °C.

$C_{24}H_{21}ClN_6O_3$

nalezeno	C	60,45	H	4,45	N	17,4 %
vypočteno	C	60,4	H	4,4	N	17,6 %

Příklad 15

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofurenyl]methyl]-2-but-1/E/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Do roztoku meziproduktu 34 v ethanolu /10 ml/ a tetrahydrofuranu /5,0 ml/ se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,1 ml/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se hydrogenuhličitan sodný /1% vodný roztok/ do hodnoty pH 8,5 a směs se extrahuje do etheru /35 ml/ a organická vrstva se vysuší, zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem E /100 : 10 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /45,5 mg/ ve formě bílé pevné látky.

t.l.c. systém E /100 : 10 : 1/, Rf 0,72

NMR δ /250 $CDCl_3$/ 0,92 /3 H, t/, 2,0 /2H, kvin/, 4,2 /2H,q/, 5,57 /2H,s/, 5,91 /1H,d/ 6,68 /1H,dt/, 7,0 /1H,dd/, 7,08/1H, s/, 7,2 /1H,d/, 7,62 /2H,m/, 7,88 /1H,dd/, 8,0 /1H,dd/

Příklad 16

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofurenyl]methyl]-2-but-1/E/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok hydroxidu draselného /8,7 mg/ v ethanolu /310 µl/ se přidá do produktu podle příkladu 15 /45,0 mg/ ve vodě /69 µl/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu

18 hodin. Přidá se kyselina chlorovodíková /2N vodná/ do hodnoty pH 2,5 a pak voda /2 ml/ a vzniklá směs se extrahuje do ethylacetátu /2 x 3 ml/. Organické fáze se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné hmoty /16,6 mg/.

t.l.c. systém E /100 : 10 : 1/, Rf 0,5

NMR δ /250 MHz, MeOD/ 0,95 /3H,t/, 2,18 /2H,dvkin/, 5,70 /2H,s/, 6,35 /1H,dt/, 6,79 /1H,dt/, 7,05 /1H,dd/, 7,11 /1H,s/, 7,25 /1H,d/, 7,62 /1H,m/, 7,8 /2H,m/

Příklad 17

1-[[3-Brom-2-[(2-1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Suspenze meziproduktu 36 /380 mg/ v methanolu /40 ml/ se zpracovává koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou /0,3 ml/ a směs se míchá po dobu 4 hodin. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na přibližně 10 2N roztokem hydroxidu sodného a pak se methanol odstraní ve vakuu. Zbytek se zředí vodou a vodný roztok se extrahuje etherem. Tyto extrakty se vyhodí. Vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 1 zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí solankou, vysuší se a zkoncentrují se, čímž se získá bílá pěna. Překrystalováním z ethanolu se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /163 mg/ o teplotě tání 167 až 171 °C.

t.l.c. ether:kyselina octová /100 : 1/, Rf 0,5

Příklad 18

Diethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol-4,5-dikarboxylát

Hydrid sodný /60% disperze, 140 mg/ se vnese do roztoku meziproduktu 38 /951 mg/ v dimethylformamidu /40 ml/ a získaná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 minut a pak se přidá meziprodukt 19 /3g/ ve třech podílech v průběhu

20 minut a získaná směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu /30 ml/ a vodě /30 ml/. Oddělená vodná fáze se extrahuje do ethylacetátu /2 x 20 ml/ a spojené organické fáze se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním chromatografií za eluování petroleumetherem:etherem /9 : 1/ a pak 10% methanolem v etheru se získá surový adukt, který se překrystaluje z 15% vodného ethanolu a chromatografuje se za eluování systémem E, čímž se získá žádaná sloučenina /137 mg/.

t.l.c. systém E, Rf 0,51
NMR /250 MHZ, $DCCl_3$/ 0,82 /3H,t/, 1,20 /6H,t/, 1,27 /2H, sex/, 1,52 /2H, kvin/, 2,3 /2H,t/, 4,09 /2H,q/, 4,19 /2H,q/, 5,4 /2H,s/, 6,93 /1H,dd/, 7,13 /1H,s/, 7,30 /1H,d/, 7,65 /2H, m/, 7,82 /1H,dd/, 8,1 /2H,dd/

Příklad 19

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-1H-imidazol-4,5-dikarboxylová kyselina

Směs produktu podle příkladu 18 /117 mg/, hydroxidu draselného /31,6 mg/, ethanolu /1,14 ml/ a vody /153 µl/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, pak se okyselí na hodnotu pH 4 /2N kyselinou chlorovodíkovou/. Vzniklá směs se extrahuje do ethylacetátu /3 x 10 ml/ a spojené organické fáze se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /73 mg/ ve formě bílé pevné hmoty.

t.l.c. systém E /100 : 10 : 1/, Rf 0,05

NMR δ /250 MHz, MeOD/ 0,80 /3H,t/, 1,35 /4H,m/, 3.0 /2H,m/, 6,1 /2H,s/, 7,25 /1H,q/, 7,4 /2H,m/, 7,71 /2H,m/, 7,85 /1H, m/, 7,92 /1H,dd/.

Příklad 20

5-[[3-[[3-Brom-5-[[[2-butyl-4-chlor-5-/methoxymethyl/-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2-benzofuranyl]fenyl]-1H-tetrazol

Směs produktu podle příkladu 3 /780 mg/, koncentrované kyseliny sírové /1,5 ml/ a methanolu /20 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku přes noc. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se zředí vodou, přidá se roztok hydroxidu sodného /2N/ do hodnoty pH 3 a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu a žlutavě zabarvená pevná látka se trituruje s ethrem a překrystaluje se z ethanolu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /217 mg/ o teplotě tání 213 až 215 °C.

t.l.c. dichlormethan:methanol /10 : 1/, Rf 0,47

Příklad 21

1-/[2-/1H-Tetrazol-5-yl/fenyl]-3-/trifluormethyl/-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok meziproduktu 46 /0,5 g/ v methanolu /15 ml/ se zpracovává koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou /0,25 ml/ a roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Přidá se 2N roztok hydroxidu sodného do hodnoty pH přibližně 12 a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi vodu /50 ml/ a ether /50 ml/ a vodný roztok se promyje dalším etherem /4 x 25 ml/ před okyselením na hodnotu pH přibližně 2 za použití 2N kyseliny chlorovodíkové. Mléčná suspenze se extrahuje ethylacetátem /3 x 30 ml/ a spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří, čímž se získá bílá pěna. Opětným odpařením ze systému A /1 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /0,32 g/ o teplotě tání 149 až 151 °C /za rozkladu/.

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 28,83 minut

Příklad 22

1-/[2-/2-Brom-6-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 50 /426 mg/ a tri-n-butylcínazidu /500

mg/ se míchá při teplotě 160 °C po dobu dvou hodin v prostředí dusíku. Hnědý roztok se nechá ochladit na teplotu 60 °C a pak se přidá vodný roztok hydroxidu sodného /0,5M, 30 ml/. Směs se míchá až do rozpuštění hnědé gumovité pevné hmoty a pak se promyje ethylacetátem /2 x 50 ml/. Zakalený roztok se zfiltruje a okyselí se vodnou chlorovodíkovou kyselinou /do hodnoty pH 1, 2M, 10 ml/. Produkt se oddělí filtrací a vysuší se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /213 mg/, o teplotě tání 150 až 160 °C /za rozkladu/.

NMR δ /D_6-DMSO/ 8,07 /1H,dd/, 7,91 /1H,dd/, 7,69 /1H,t/, 7,50 /1H,d/, 7,23 /1H,d/, 7,05 /1H,dd/, 6,92 /1H,s/, 5,69 /2H,s/, 2,66 /2H,t/, 1,55 /2H,m/, 1,29 /2H,m/, 0,80 /3H,t/

Příklad 23

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl-7benzofuran-5-yl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina /acetyloxy/methyl/ester

Do suspenze meziproduktu 51 /400 mg/ v ethanolu /30 ml/ se přidá koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,1 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Reakční směs se alkalizuje zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak se extrahuje etherem. Tyto etherové extrakty se vyhodí. Vodná fáze se neutralizuje roztokem chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí solenkou, vysuší se a zkoncentrují se za vzniku bezbarvého oleje. Tento olej se trituruje etherem a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /72 mg/ o teplotě tání 136 až 140 °C.

t.l.c. ether, Rf 0,4

Podobně se připraví:

Příklad 24

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl-7benzofuran-5-yl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina,

ethyl
1-/acetyloxy/ester ve formě bezbarvé pěny /233 mg/

t.l.c. ether, Rf 0,5

Jako výchozí látky použito meziproduktu 52 /0,484 g/ v ethanolu /30 ml/ obsahující koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinu /0,1 ml/.

Příklad 25

Benzoyloxymethyl-1-[[3-brom-2-[2/ 1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Meziprodukt 53 /1,0 g/ se rozpustí v 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu a vzniklý roztok se nechá při teplotě místnosti po dobu 22 minut. Pak se vlije do roztoku hydrogenuhličitanu sodného /8%, 20 ml/, promyje se etherem /1 x 50 ml/, 2 x 25 ml/ a vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 3 2N kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje vinyacetátem /1 x 50 ml, 2 x 25 ml a spojené extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /488 mg/.
IČ 3200 - 2300 cm^{-1} /NH, široké/, 1737 cm^{-1} /ester CO/
NMR δ /$CDCl_3$/ 8,07 /1H,m/, 7,94 /2H,dd/, 7,84 /1H,m/, 7,67 /2H,m/, 7,55 /1H,t/, 7,39 /2H,t/, 7,23 /1H,d/, 6,99 /2H,m/, 6,03 /2H,s/, 5,54 /2H,s/, 2,26 /2H,t/, 1,48 /2H,m/, 1,20 /2H,m/, 0,80 /3H,t/

Podobně se připraví:

Příklad 26

1-/Ethoxykarbonyloxy/ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol/-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevné hmoty /450 mg/
IČ 3400 - 3400 cm^{-1} /NH/, 1768 cm^{-1} /karbonátový CO/
NMR δ /$CDCl_3$/ 8.06 /1H,dd/, 7,87 /1H,dd/, 7,66 /2H,m/, 7,30 /1H,d/, 7,08 /1H,d/, 6,96 /1H,dd/, 6,80 /1H,q/, 5,63 a 5,50 /2H,AB syst.m/, 4,14 /2H,q/, 2,54 /2H,t/, 1,54 /3H,d/, 1,52

/2H,m/, 1,35 /3H,t/, 1,24 /2H,m/ 0,82 /3H,t/

Jako výchozích látek použito meziproduktu 54 /1,0 g/ a 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu /10 ml/.

Příklad 27

4-/Aminokarbonyl/fenyl/methyl-1-/3-brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofurenyl/methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevné látky /70 mg/ o teplotě tání 152 až 156 °C

$C_{32}H_{27}BrClN_7O_4$

nalezeno	C	54,22	H	3,90	N 13,44 %
vypočteno	C	55,70	H	3,95	N 14,2 %

Jako výchozích látek použité meziproduktu 55 a 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu /5 ml/.

Příklad 28

2-/N,N-Dimimethylaminoethyl/-1-/3-brom-2-/2-[illegible]-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofurenyl/methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 56 /904 mg/ v methanolické kyselině chlorovodíkové /1M, 10 ml/ se ponechá při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Přidá se voda /50 ml/ a ethylacetát /50 ml/ a vodná fáze se extrahuje, promyje se ethylacetátem /50 ml/ a nasyceným roztokem chloridu amonného /70 ml/ se přidá do produktu. Hodnota pH roztoku se upraví na 6 vodným roztokem hydroxidu sodného /2M, přibližně 5 ml/ a extrahuje se ethylacetátem /50 ml/. Organický extrakt se vysuší, zfiltruje a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá pěna, která se trituruje s etherem /10 ml/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /115 mg/ o teplotě tání 65 až 70 °C /za rozkladu/.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,09 proužek

Příklad 29

2,3-Dihydroxypropyl-1-/~/~3-brom-2-/~2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7 -5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bledě žluté pěny /457 mg/

t.l.c. ether:kyselina trifluoroctová /100 : 1/, Rf 0,1

IČ 3600 - 2600 cm^{-1} /NH,OH/, 1707 cm^{-1} /esterový CO/

Jako výchozích látek použito meziproduktu 57 /1,98 g/ a 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu /20 ml/.

Příklad 30

2-Methoxyethyl-1-/~/~3-brom- -2-/~2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5_benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,1 ml/ se přidá do roztoku meziproduktu 58 /251 mg/ v 2-methoxyethanolu /4 ml/ a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Roztok se čistí chromatografií na oxidu křemičitém /Sorbsil 60/ za eluování systémem dichlormethan/methanol /30 : 1/, čímž se získá žádená sloučenina ve formě bezbarvé pěny /0,12 g/.

$C_{27}H_{25}BrClN_6O_4$

nalezeno	C 52,4	H 4,3	N 13,1	%
vypočteno	C 52,9	H 4,1,	N 13,7	%

t.l.c. dichlormethan/methanol /30 : 1/ Rf 0,2

Příklad 31

1-Methylethyl-1-/~/~3-brom-2-/~2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7_2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Do meziproduktu 59 /770 mg/ se přidá propan-2-ol /15 ml/ a koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,3 ml/. Míchá se po dobu tří hodin a pak se přidá další množství isopropanolu /5 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,1 ml/ a v míchání se pokračuje přes noc. Přidá se roztok uhličitanu sodného /1N/ k nastavení hodnoty pH přibližně 11 a většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Zbytek se roz-

dělí mezi vodu a ether. Vodná vrstva se dále extrahuj etherem, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na hodnotu pH přibližně 1 a pak se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá bledě žlutá guma. Čistí se chromatografií na eluování systémem E /100 : 5 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /273 mg/ o teplotě tání 105 až 106 °C.

t.l.c. systém E /100 : 5 : 1/, Rf 0,24

Příklad 32

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxamid

Do meziproduktu 60 /240 mg/ se přidá methanol /10 ml/ a koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,2 ml/. Míchá se při teplotě místnosti po dobu tří hodin, přidá se roztok hydroxidu sodného /2N/ do hodnoty pH přibližně 12 a většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ether. Vodná vrstva se dále extrahuje etherem, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na hodnotu pH přibližně 2 a pak se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá bílá pěna. Pěna se čistí chromatografií za eluování systémem E /75 : 25 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /131 mg/ o teplotě tání 131 až 133 °C.

t.l.c. systém E /75 : 25 : 1/, Rf 0,26

Příklad 33

1-[[7-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]karbonyl]-pyrrolidin

Do meziproduktu 61 /1,2 g/ se přidá methanol /40 ml/ a koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,1 ml/. Míchá se při

teplotě místnosti po dobu 4 hodin, přidá se hydroxid sodný /2N/ až do hodnoty pH přibližně 12 a většina rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ether. Vodná vrstva se dále extrahuje etherem, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2N/ na hodnotu pH 1 a pak se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se solankou, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /834 g/ o teplotě tání 120 až 122 °C.

t.l.c. systém E /75 : 25 : 1/, Rf 0,25

Podobně se připraví

Příklad 34

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-N-methyl_-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pěny /915 mg/ o teplotě tání 218 až 220 °C

t.l.c. systém E /75 : 25 : 1/, Rf 0,34

Jakožto výchozích látek použito meziproduktu 62 /1,32 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /1 ml/ v methanolu /40 ml/.

Příklad 35

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-N,N-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pěny /754 mg/ o teplotě tání 216 až 218 °C.

t.l.c. systém E /75 : 25 : 1/, Rf 0,28

Jakožto výchozích látek použito meziproduktu 63 /1,15 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu /40 ml/.

Příklad 36

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-N methyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pevné látky /70,7 mg/

t.l.c. ether:methanol /98:2/, Rf 0,10

NMR /250 MHz, $CDCl_3$/ 0,85 /3H,t/, 1,20 /2H,t/, 1,50 /2Ht/, 2,40 /2H,t/, 2,55 /3H,d/, 3,28 /2H,s/, 5,20 /2H,s/, 5,75 /1H,q/, 6,90 /1H,dd/, 7,02 /1H,s/, 7,25 /1H,m/, 7,65 /1H,m/, 7,85 /1 H,m/, 8,10 /1H,m/

Jakožto výchozích látek použito meziproduktu 64 /111 mg/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /0,1 ml/ v methanolu /5 ml/.

Příklad 37

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pevné látky /655 mg/

t.l.c. ether, Rf 0,17

$C_{26}H_{25}N_7O_2ClBr$

nalezeno	C	53,4	N	4,5	N 16,95 %
vypočteno	C	53,6	N	4,3	N 16,8 %

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 65 /1,0 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /0,5 ml/ v methanolu /30 ml/

Příklad 38

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7_5-benzofuranyl_7-methyl_7-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina ve formě bílé pevné látky /507 mg/ o teplotě tání 158 až 160 °C

t.l.c. systém E /75 : 25 : 1/ Rf 0,25

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 70 /1,0 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /0,6 ml/ v methanolu /30 ml/.

Příklad 39

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-4-chlor-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid /225 mg/

t.l.c. ether, Rf 0,13

IČ /Nujol/ 3200 - 2730, 1652, 1546 a 1462 cm^{-1}

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 71 /440 mg/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /0,4 ml/ v methanolu /20 ml.

Příklad 40

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl-7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina /106 mg/ o teplotě tání 182 až 184 °C.

t.l.c. dichlormethan/methanol/kyselina octová /10 : 1 : 1/, Rf 0,33

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 75 /430 mg/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /0,4 ml/ v methanolu /15 ml/.

Příklad 41

1-[[3-Brom-2-[-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina ve formě žlutavě zbarvené pevné látky /186 mg/ o teplotě tání 170 až 172 °C

t.l.c. dichlormethan:methanol:kyselina octová /10 : 1 : 1/, Rf 0,31

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 76 /420 mg/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /0,4 ml/ v methanolu /15 ml/.

Příklad 42

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-4-chlor-2-propyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pevné hmoty /880 mg/ o teplotě tání 109 až 116 °C

t.l.c. ether:kyselina octová /100 : 1/, Rf 0,36

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 77 /1,4 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové /1 ml/ v methanolu /60 ml/.

Příklad 43

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-

methyl_7 2-butyl-4-chlor-N-isopropyl-1H-imidazol-5-karboxamid /0,74 g/

t.l.c. ether Rf 0,17

$C_{27}H_{27}N_7O_2ClBr$

nalezeno	C	54,3	H	4,6	N 16,4 %
vypočteno	C	54,3	H	4,5	N 16,1 %

Příklad 44

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-jod-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina ve formě bílého prášku /350 mg/ o teplotě tání 184 až 189 °C

t.l.c. ether, Rf 0,1

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 82 /1,0 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,1 ml) v methanolu /30 ml/

Příklad 45

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7_5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-trifluormethyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina ve formě bílé pevné hmoty /12 mg/ o teplotě tání 144 až 149 °C

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/, Rf 0,1

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 84 /210 mg/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové (0,1 ml) v ethanolu /20 ml/.

Příklad 46

1-/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina ve formě hydrochloridu /1 : 1/ jakožto bledě žlutý prášek 0,119 g/ o teplotě tání 179 až 181 °C

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ doba prodlevy 16,87 minut

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 86 /0,25 g/ v roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu /10 ml/.

Příklad 47

3-Brom-5-/2-butyl-4,5-dichlor-1H-imidazol-1-yl/methyl-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/benzofurantrifluoroctová kyselina ve formě soli

Meziprodukt 88 se suspenduje v množství 0,85 g v methanolu /25 ml/ a zpracovává se 2N kyselinou chlorovodíkovou /5 ml/. Přidá se tetrahydrofuran /10 ml/ a suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 62 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a tak se získá pevné bílá hmota, která se rozdělí mezi vodu /25 ml/ a dichlormethan /4 x 15 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá bílá pevná hmota, která se rozpustí v acetonitrilu /10 ml/ a trifluoroctová kyselina /2 kapky/se přidá do směsi. Vzniklá sraženina se odfiltruje, čímž se získá žádaná sloučenina /0,256 g/ ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 197 až 199 °C.

NMR /DMSOd$_6$/ δ 7,75 - 8,0 /m,4H/, 7,58 /d,1H/, 7,27 /d,1H/, 7,13 /dd,1H/, 5,42 /brs,2H/, 2,69 /t,2H/, 1,55 /m,2H/, 1,3 /m,2H/, 0,85 /t,3H/

Příklad 48

1-/2-/3-Brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-octová kyselina

Směs meziproduktu 97 /130 mg/ a ledové kyseliny octové a koncentrované kyseliny chlorovodíkové v poměru 1 : 1 /5 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 2,5 hodin. Roztok se alkalizuje na hodnotu pH 10 /5N, roztok hydroxidu sodného/ a extrahuje se do etheru /3 x 15 ml/. Vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 5 /2N kyselinou chlorovodíkovou/ a pak se extrahuje do ethylacetátu a spojené organické extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /83 mg/ ve formě světle krémové pevné hmoty.

t.l.c. petroleumether:ether:kyselina octová:methanol /50 : 50 : 1 : 1/, Rf 0,07

NMR δ /250 MHz, DMSO-d$_6$/ 0,35 /3H,t/, 1,26 /2H,kvin/, 1,51 /2H, sex/, 2,55 /2H,t/, 3,55 /2H,s/, 7,35 /2H,s/, 7,07 /2H,dd/,

7,2 /1H,d/, 7,5 /1H,d/, 7,78 /2H,m/, 7,9 /1H,dd/, 7,98 /1H,m/

Příklad 49

Ethyl-1-[[3-Brom-2-[2 -/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-acetát

Roztok produktu podle příkladu 48 /100 mg/ v ethanolu /10 ml/ a v koncentrované kyselině chlorovodíkové /1 kapka/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin, načež se přidá bezvodý síran hořečnatý /200 mg/ a reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 7 hodin. Pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan:ethanol:kyselina octová /96 : 2 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvého skla /14 mg/.

t.l.c. dichlormethan:methanol /98 : 2/, Rf 0,55

NMR δ /$CDCl_3$ 250 MHz/ 0,78 /3H,t/, 1,12 /3H,t/, 1,3 /4H,c/, 2,0 /2H,t/, 3,33 /2H,s/, 4,0 /2H,q/, 5,15 /2H,s/, 6,95 /2H,m/, 7,30 /1H,m/, 7,65 /2H,t/, 7,88 /1H,dd/, 8,0 /1H,dd/

Příklad 50

1-[[6-[[3-Brom-2-[2 -/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 94 /0,5 g/ a tri-n-butylcínazidu /0,7 g/ se míchá při teplotě 160 °C po dobu 1,5 hodin. Po ochlazení se viskozní guma rozdělí mezi 1N roztok hydroxidu sodného /20 ml/ a ether/15 ml/. Oddělená vodná fáze se dále promyje etherem /20 ml/, pak se okyselí na hodnotu pH 1 2N chlorovodíkovou kyselinou. Vzniklá pevná látka se odfiltruje a vysušením se získá žádaná sloučenina ve formě pevné hmoty /383 mg/ o teplotě tání 132 až 140 °C.

NMR δ /DMSO/ 7,95 /m, 1H/, 7,88 /m, 1H/, 7,75 /m, 2H/, 7,52 /d,1H/, 7,33 /brs, 1H/, 7,03 /dd,1H/, 5,72 /brs, 2H/, 2,64 /t,2H/, 1,55 /m, 2H/, 1,3 /m,2H/, 0,92 /t,3H/

Příklad 51

1-[[3-Brom-2-[2-/ethoxykarbonyl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /5,6 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /5,6 g/ ve vodě /30 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 102 /3,364 g/, 2-methyl-2-butenu /2N, 37 ml/ a terc.-butanolu /40 ml/ v tetrahydrofuranu /40 ml/ při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Směs se míchá po dobu dvou a půl hodiny a pak se organické rozpouštědlo odpaří. Zbytek se extrahuje ethylacetátem /3 x 50 ml/, spojené organické extrakty se promyjí solankou /1 x 100 ml/a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem E /200 : 25 : 1/, čímž se získá pěna, která se rozpustí v ethanolu /10 ml/. Žádaná sloučenina vykrystaluje ve formě bezbarvých mikrokrystalů /2,7 g/ o teplotě tání 148 až 150 °C,

t.l.c. systém E /200 : 25 : 1/, Rf 0,50

Příklad 52

1-[[3-Brom-2-/2-karboxyfenyl/-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Hydroxid sodný /89 mg/ ve vodě /0,2 ml/ se přidá do suspenze produktu podle příkladu 51 /0,5 g/ v ethanolu /5 ml/. Roztok se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin, ochladí se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vodě /5 ml/ a kyselině chlorovodíkové /2N, 1 ml/ se přidá po kapkách , čímž se vytvoří sraženina žádané sloučeniny, která se odfiltruje, promyje se vodou /2 x 5 ml/ a vysuší se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pevné hmoty /391 mg/ o teplotě tání 148 až 152 °C.

t.l.c. systém E /25 : 5 : 0,2/, Rf 0,45

Příklad 53

N-[[1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]methyl]-acetamid

Roztok meziproduktu 105 /375 mg/ v methanolické kyselině chlorovodíkové /1M, 10 ml/ se ponechá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Přidá se vodný roztok hydroxidu sodného /2M, 6 ml/ a voda /20 ml/. Směs se promyje etherem /2 x 30 ml/ a pak se okyselí vodnou chlorovodíkovou kyselinou /2M, 10 ml/. Kelný roztok se extrahuje ethylacetátem /20 ml/ a extrakt se vysuší, zfiltruje se a odpaří se ve vakuu. Triturováním s etherem se získá bílý prášek /218 mg/, o teplotě tání 148 až 150 °C /za rozkladu/.

h.p.l.c. Dynamax-60A rozpouštědlo A:voda /0,05 % TFA/, rozpouštědlo B:acetonitril:voda /9 : 1 + 0,05 % TFA/

gradient 10 až 90 % B v 25 min
doba retence 18,65 minut

Podobně se připraví:

Příklad 54

Methyl-[[1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]methyl]-karbamát ve formě bílého prášku /275 mg/ o teplotě tání 183 až 185 °C

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 21,72 minut

Jakožto výchozí látky použito roztoku meziproduktu 106 /403 mg/ v methanolické kyselině chlorovodíkové /1M, 10 ml/

Příklad 55

N-[[1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl]methyl]-formamid ve formě bílé pevné hmoty /91 mg/ o teplotě tání 149 až 152 °C

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 19,02 minut

Jakožto výchozí látky použito roztoku meziproduktu 107 /397 mg/ v metanolické kyselině chlorovodíkové /1M, 10 ml/.

Příklad 56

/-/-1-/-/-3-Brom-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-yl_7methyl_7-močovina ve formě bílého prášku /91 mg/ o teplotě tání 206 až 210 °C

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 17,0 minut

Jakožto výchozí látky se používá roztoku meziproduktu 108 /154 mg/ v methanolické kyselině chlorovodíkové /1M, 6 ml/.

Příklad 57

1-/-/-3-/1,1-Dimethylethyl/-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Suspenze meziproduktu 114 /0,56 g/ v n-butylcínazidu /4 g/ se zpracovává způsobem, popsaným v příkladu 3, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žlutého prášku /0,24 g/ o teplotě tání 129 až 132 °C

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 25,39 minut

Příklad 58

5-/-2-/-5-/-2-butyl-5-chlor-4-/hydroxymethyl/-1H-imidazol-1-yl_7-3-/-1,1-/dimethylethyl/_7-2-benzofuranyl_7fenyl_7tetrazol

Suspenze meziproduktu 115 /0,25 g/ v n-butylcínazidu /3 g/ se zpracovává způsobem, popsaným v příkladu 3. Triturováním s hexanem se získá žádaná sloučenina ve formě žlutého prášku /0,087 g/ o teplotě tání 124 až 127 °C

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 21,10 minut

Příklad 59

1-/5-/3-Chlor-2-/2 -/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková /1,5 ml/ se přidá po kapkách do míchané směsi meziproduktu 118 /0,76 g/ v methanolu /40 ml/. Míchá se po dobu 4,5 hodin, roztok se pak alkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného k dosažení hodnoty pH 12, promyje se etherem /2 x 80 ml/. Oddělená vodná vrstva se opatrně okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a pak se extrahuje ethylacetátem /2 x 80 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší a koncentrují se ve vakuu, čímž se získá žlutý olej, který se azeotropuje s toluenem /3 x 50 ml/ a vysuší se ve vakuu 55 °C v průběhu šesti hodin, čímž se získá žádaná sloučenina /0,265 g/ ve formě bledě žluté pevné látky o teplotě tání 117 až 121 °C.

NMR /DMSO/ δ 7,78 - 7,98 /m, 3H/, 7,55 /d,1H/, 7,08 - 7,3 /m, 3H/, 5,74 /brs,2H/, 2,68 /t, 2H/, 1,55 /m, 2H/, 1,3 /m,2H/, 0,83 /t,3H/

Příklad 60

Ethyl-1-/5-/3-brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-but-1/E/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 120 /100 mg/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,05 ml/ v ethanolu /5 ml/ a v tetrahydrofuranu /2 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Přidá se 1% vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného až po dosažení hodnoty pH 9 a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Surový izolovaný produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem B /100 : 10 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /25 mg/ ve formě bílé tuhé hmoty.

t.l.c. petroleumether:ether:kyselina octová:methanol /100 : 100 : 1 : 1/, Rf 0,59

NMR δ /$CDCl_3$, 250 MHz/ 0,90 /3H,t/, 1,21 /3H,t/, 2,0 /2H, kvin/, 4,7 /2H, q/, 6,37 /1H, d, J=16Hz/, 6,69 /1H,dt,J= 16,7 Hz/, 7,0 /1H,dd/, 7,09 /1H,s/, 7,25 /1H,m/, 7,62 /2H,q/ 7,85 /1H,dd/, 8,0 /1H, dd/

Podobně se připraví

Příklad 61

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-pent-1/Z/-enyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě pevné bílé hmoty /37 mg/

NMR δ/$CDCl_3$, 250 MHz/ 0,9 /3H,t/, 1,30 /3H,t/, 1,42 /2H,sex/, 2,59 /2H,dq/, 4,27 /2H,q/, 5,7 /2H,s/, 6,11 /1H,dt,J=12,7 Hz/, 6,3 /1H,dt,J=12,1Hz/, 7,0 - 8,0 /c,7H/

t.l.c. petroleumether:ether:kyselina octová:methanol /100 : 100 : 1 : 1/, Rf 0,61

Jakožto výchozí látky použito meziproduktu 121 /100 mg/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,05 ml/ v ethanolu /5 ml/ a tetrahydrofuranu /2 ml/.

Příklad 62

1-[[3-Methoxy-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 123 /390 mg/ a tri n-butylcínazidu /0,6 g/ se zpracovává způsobem, popsaným v příkladu 3, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /180 mg/ o teplotě tání 140 - 144 °C

$C_{25}H_{23}N_6O_4Cl$ 0,84 H_2O

nalezeno	C 57,23	H 4,56	N 15,83 %
vypočteno	C 57,51	H 4,76	N 16,10 %

Vody nalezeno 2,91 % to znamená 0,84 mol H_2O

Příklad 63

/±/2-Methoxy-1-methylethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 124 /751 mg/ v /±/-1-methoxypropan-2-olu /10 ml/ a v koncentrované kyselině chlorovodíkové /5 kapek/ se

nechá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Přidá se vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného /1%, 50 ml/ a směs se promyje etherem /2 x 30 ml/ a pak se okyselí kyselinou chlorovodíkovou /2M, pH 1/. Zkalený roztok se pak extrahuje ethylacetátem /20 ml/ a organický extrakt se promyje chlorovodíkovou kyselinou /2M, 3 x 50 ml/, vysuší se a zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá bílá pěna /441 mg/.

NMR /d_5DMSO/ δ 7,77 /8,0 /4H,2xm/, 7,55 /1H,d/, 7,20 /1H,d/, 7,10 /1H,dd/, 5,71 /2H,s/, 5,15 /1H,m/, 3,4 /2H + H_2O,d/, 3,22 /3H,s/, 2,7 /2H,t/, 1,58 /2H,m/, 1,31 /2H,m/, 1,18 /3H, d/, 0,85 /3H/

h.p.l.c. Dynamax -60A

Rozpouštědlo A: voda /0,05 % TFA/, rozpouštědlo B: CH_3CN:H_2O /9 : 1 + 0,05%TFA/ 10 - 90 % B v 25 min; 90 - 100 % B v k_1 100-10 B v 5 min; retenční doba 28,95 minut

Příklad 64

1-[[3-Brom-2-[[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl-]-2-butyl- -5-chlorimidazol-4-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 126 /91 mg/ a tri-n-butylcínazidu /1,353 g/ se zpracovává způsobem podle příkladu 3, čímž se získá žádaná sloučenina /42 mg/ ve formě bílé pevné látky

t.l.c. dichlormethan:ethanol:kyselina octová /96 : 2 : 2/, Rf 0,08

NMR δ /250 MHz $CDCl_3$+ DMSO d_6/ 0,88 /3H,t/, 1,32 /2H,sex/, 1,75 /2H/, 2,75 /2H,t/, 5,28 /2H,s/, 6,8 - 8,0 /7H,m/

Příklad 65

Ethyl-1-[[3-brom-2-[[2-[[/trifluormethyl/sulfonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 130 /0,15 g/ a triethylaminu /0,082

ml/ v suchém dichlormethanu /10 ml/ se ochladí v ledové lázni na teplotu -80 °C a zpracuje se po kapkách 1M roztokem triflikanhydridu v dichlormethanu /0,42 ml/. Po jedné hodině se přidá další triethylamin /0,082 ml/ a triflikanhydrid /0,42 ml/ a pokračuje se v míchání při teplotě -70 °C. Po další půlhodině je reakce ukončena. Reakční směs se rychle ochladí vodou /3 ml/ při teplotě -70 °C a ohřeje se na teplotu místnosti. Organická fáze se oddělí, vysuší se, zfiltruje a odpaří se, čímž se získá oranžová guma /0,226 g/. Čistí se sloupcovou chromatografií za eluování systémem A /1 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě pevné krémové hmoty /0,153 g/ o teplotě tání 158 až 159 °C.

t.l.c. systém A /1 : 1/, Rf 0,40

Příklad 66

1-/[3-Brom-2-/[2-/[/trifluormethyl/sulfonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok produktu podle příkladu 65 v methanolu se zpracovává 2N roztokem hydroxidu sodného a udržuje se na teplotě zpětného toku. Zahřívání pokračuje po dobu dvou hodin, pak se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se okyselí na hodnotu pH 2 za použití 2N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší, zfiltrují a odpaří se, čímž se získá bílá pevná hmota /0,098 g/. Tato hmota se překrystaluje z vodného methanolu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě krémové pevné látky /51 mg/ o teplotě tání 161 až 162 °C.

$C_{24}H_{20}BrClF_3N_3O_5S$

nalezeno	C	45,4	H	3,2	N 6,4 %
vypočteno	C	45,4	H	3,2	N 6,6 %

Příklad 67

Ethyl-1-/[3-brom-2-/[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Kyselina chlorovodíková /1M v methanolu/ se přidá do

roztoku meziproduktu 134 /0,85 g/ v ethanolu /3 ml/. Roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut, načež se vlije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se promyje etherem /3 x 30 ml/ po 15 minutách a pak se okyselí na hodnotu pH 4 až 5 přidáním 2N chlorovodíkové kyseliny. Směs se pak extrahuje ethylacetátem / 3 x 30 ml/. Spojené extrakty se vysuší, zfiltrují se a odpaří se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě čiré viskozní žluté gumy /0,30 g/.

h.p.l.c. sloupec Dynamax/60 A C_{18}

Rozpouštědlo A voda + 0,05 % TFA
Rozpouštědlo B acetonitril + voda /9 : 1/ + 0,05 % TFA
Gradient elucvání 10 - 90 % B v 25 min retenční doba 21,1 minut

NMR δ /250 MHz, $CDCl_3$/ 8,05 - 8,13 /1H,m/, 7,88 - 7,93 /1H,m/, 7,66 - 7,73 /2H,m/, 7,3 /1H,d/, 6,89 - 6,95 /2H,m/, 5,49 /2H, s/, 4,12 /2H,q/, 2,38 - 2,48 /2H,m/, 1,83 - 1,92 /2H,m/, 1,0 - 1,42 /9H,m/, 0,75 /3H,t/, 0,6 /3H,t/

Příklad 68

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Produkt podle příkledu 67 /220 mg/ se rozpustí v methanolu /10 ml/. Přidá se 2N vodný roztok hydroxidu sodného /10 ml/ a pak methanol /přibližně 1 ml/ k dosažení dokonalého rozpuštění. Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin, zředí se vodou /20 ml/ promyje se etherem /3 x 20 ml/ a okyselí se na hodnotu pH 4 po kapkách přidávanou kyselinou 2N chlorovodíkovou; vzniklá sraženina se oddělí, promyje se vodou na filtračním koláči a vysuší se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě amorfní pevné hmoty /0,16 g/.

h.p.l.c. /podmínky jako podle příkladu 67/ retenční doba 17,82 minut

NMR δ /DMSO d_6 250 MHz/ 7,8 - 7,9 /1H,m/, 7,7 - 7,8 /1H,m/, 7,48 - 7,6 /2H,m/, 7,19 /1H,d/, 7,0 /1H,br s/, 6,88 /1H,dd/, 5,58 /2H,s/, 2,76 - 2,97 /2H,t/, 2,6 - 2,7 /2H,t/, 1,5-1,7 /4H,m/, 1,2 - 1,34 /2H,m/, 0,72 - 0,9 /6H,2xt/

Příklad 69

1-[[3-Brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Směs meziproduktu 136 /6 g/, azidu sodného /4,5 g/ a triethylaminhydrochloridu /8 g/ v dimethylformamidu /50 ml/ se míchá při teplotě 130 °C po dobu tří hodin. Směs se ochladí, zředí se vodou / 100 ml/ a roztok se promyje ethylacetátem /50 ml/. Vodný extrakt se okyselí na hodnotu pH 3,5 4M chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem /75 ml/. Vodná vrstva se extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného /60 ml/. Alkalický extrakt se promyje ethylacetátem /3 x 30 ml/ a pak se okyselí na hodnotu pH 3,2 4M chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem /75 ml/. Organický extrakt se promyje vodou /2x 30 ml/ a rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá pevný zbytek. Pevný zbytek se překrystaluje z methanolu/voda /3 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina /5,13 g/ ve formě monohydrátu o teplotě tání 182 °C.

NMR δ /DMSO-d_6/ 0,82 /t,J=7Hz,3H/, 1,29 /m,2H/, 1,58 /m,2H/, 2,65 /T,J=7Hz ,2H/, 5,71 /S,2H/, 7,08 /dd,J=8,1Hz,2H/, 7,2 /d,J=2Hz,1H/, 7,49 /D,J=8Hz,1H/, 7,70 - 8,00 /m,komplex,4H/.

Sloučeniny podle vynálezu se zkoušejí in vitro se zřetelem na angiotensin II antagonism. Aortické proužky se získají od samečků novozélandských bílých králíků a připraví se pro zaznamenávání isometrických kontrakcí v odezvě ke kumulativnímu přidávání angiotensinu II. Potence zkoušených antagonistů se posuzují měřením jejich schopnosti ovlivnění křivky odezvy angiotensin II kumulativní koncentrace. Používá se způsobu popsaného v publikaci Ackerly a kol., Proc. Natl. Acad, Sci., 74 /12/, str. 5725 - 5729 /1977/ s tou výjimkou, že konečné složení roztoku fysiologické soli je podle následující tabulky:

Tabulka

Složka	Množství /mM/	Složka	Množství /mM/
Na^+	143,4	SO_4^{2-}	0,6
K^+	5,9	HCO_3^-	25,0
Mg^{2+}	0,6	glukosa	11,1
Ca^{2+}	1,3	indomethacin	0,005
Cl^-	124,5	kyselina askorbová	0,1
HPO_4^-	1,2		

Na tkáň se nejdříve působí K^+/80 mM/ a pak se promyje 0, 5, 10 a 15 minut po odezvě na K^+. Po dalších 45 minutách se konstruuje angiotensin II kumulativní křivka odezvy /0,1 nM až 0,1 /uM v 10 násobných přírustcích/ a tkáně se promyjí, jako shora uvedeno. Konstruuje se druhá, třetí a čtvrtá angiotensin II kumulativní křivka odezvy /0,1 nM až 0,1 /uM v trojnásobných přírustcích/ v hodinových intervalech /15 minutové promytí po každé křivce s následným 45 minutovým vyvážením/. Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I /30 /uM/ se zkouší se zřetelem na angiotensin II antagonismus podáním 45 minut před konstrukcí čtvrté křivky pro angiotensin II. Třetí a čtvrtá křivka pro angiotensin II se vyjadřuje graficky a koncentrační poměr /CR/ se vypočte dělením angiotensin II EC_{50} hodnoty, získané v přítomnosti zkoušeného antagonistu /to je čtvrtá křivka/ hodnotou angiotensin II EC_{50}, získanou v nepřítomnosti zkoušeného antagonistu /to je třetí křivka/.

Potence zkoušeného antagonistu se vyjadřuje jakožto pKb, která se vypočte z následující rovnice

$$Pkb = -Log \left[\frac{CR-1}{[antagonist]} \right]$$

což je přeskupení rovnice IV, popsané v publikaci Furchgott, Handbook of Exp. Pharmacol. /Příručka experimentální farmakologie/, 44, str. 290, 1972 /vyd. Blaschkott a Muscholl/.

Sloučeniny podle vynálezu žádoucně vykazují hodnotu pKb v oboru 5 až 12; sloučeniny podle vynálezu inhibují pů-

sobení hormonového angiotensinu II a jsou proto užitečné v ošetřování stevů, kdy je žádoucí ihnibovat účinnost angiotensinu II. Shora uvedeným způsobem se obzvláště zkoučely sloučeniny podle příkladů a vykázely žádanou účinnost.

Vynález se proto týká také použití sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I nebo jejich fysiologicky vhodných solí, solvátů nebo metabolicky labilních esterů k ošetřování stavů souvisících s nadměrnou nebo neřízenou činností angiotensinu II.

Vynález se také týká použití sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I, jejich fysiologicky vhodných solí, solvátů a metabolicky labilních esterů pro výrobu terapeutických prostředků pro ošetřování stavů souvisejících s nadměrnou nebo neřízenou činností angiotensinu II.

Vynález se tedy týká také ošetřování stavů souvisejících s nadměrnou nebo neřízenou činností angiotensinu II v případě savců včetně lidí, které je založeno na podávání účinného množství jedincům, kteří takové ošetřní potřebují, sloučeniny obecného vzorce I nebo její fysiologicky vhodné soli, solvátu nebo metabolicky labilního esteru.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky podle vynálezu. Výrazem "účinná látka" se zde míní vždy sloučenina obecného vzorce I.

Orální tableta A	
účinná látka	700 mg
natriumglykolát škrobu	10 mg
mikrokrystalická celulóza	50 mg
stearát hořečnatý	4 mg

Účinná látka a mikrokrystalická celulóza se prosijí sítem o velikosti ok 290 µm a promísí se ve vhodné míchačce. Natriumglykolát škrobu a stearát hořečnatý se prosijí sítem o průměru ok 76 µm a přidají se do předchozí práškové směsi a smísí se k vytvoření homogenní směsi. Směs se slisovává na tabletovacím stroji. Tablety se mohou povlékknout tenkým povlakem polymeru, naneseným o sobě známým způsobem pro

pracovníky v oboru. Filmový povlak může být pigmentován.

Orální tablety B

účinná látka	500 mg
laktosa	100 mg
kukuřičný škrob	50 mg
polyvinylpyrrolidon	3 mg
natriumglykolát škrobu	10 mg
stearát hořečnatý	4 mg
hmotnost tablety	667 mg

Účinná látka se prosévá sítem o průměru ok 290 /um podobně jako laktosa a kukuřičný škrob a promísí se ve vhodné mísičce. Připraví se vodný roztok polyvinylpyrrolidonu /5 až 10 % hmotnost/objem/. Tento roztok se přidá do směsi prášků a mísí se až do vytvoření granulí; granule se protlačí sítem o průměru otvorů 810 /um a granule se usuší ve vhodné pícce nebo sušičce s fluidizovanou vrstvou. Zbylé složky se prosejí sítem o průměru ok 810 /um a smísí se s vysušenými granulemi. Směs se zpracuje na tabletovacím stroji; tablety se dále upraví popřípadě jako tablety A.

Inhalační prostředek

účinná látka	1 mg
laktosa	24 mg

Účinná látka se mísí ke snížení velikosti částic na velmi jemný prášek /hmotnostní střední průměr částic přibližně 5 /um/ s laktosou ve vhodné mísičce a plní se do želatinových tvrdých kapslí č. 3. Podává se za použití práškového inhalátoru.

Prostředek pro vstřikování

účinná látka	1,00 %	/hmotnost/objem/
voda pro vstřikování B.P. do	100,00 %	"

Přidá se chlorid sodný k nastavení tonicity roztoku a hodnota pH se nastaví k dosažení maximální stability a/nebo k usnadnění zřeďkní rozpuštění účinné látky za použití

zředěné kyseliny nebo zředění alkálie nebo přidáním vhodných pufrovacích solí. Mohou se také přidat antioxidanty a kovová chelatační činidla.

Roztok se připraví, vyčeří se a plní se do vhodných ampulí, uzavíraných zatavením skla. Sterilizuje se v autoklávu nebo se roztok může sterilovat filtrací a plnit do sterilních ampulí za aseptických podmínek. Roztok se může plnit v inertním prostředí dusíku.

Dalšími, podle vynálezu výhodnými, jsou následující sloučeniny:

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5karboxylová kyselina, dvojdraselná sůl;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5- benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-ethyl-1H-imidazol -5karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-ethyl- N-isopropyl-1H-imidazol -5karboxamid ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-propyl-1H-imidazol -5karboxylát ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl-5-methyl-1H-imidozol -4-karboxylát ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-methyl-1H-imidazol -5karboxylát ;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol -5karboxylát hydrochlorid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-N-methyl-1H-imidazol -5karboxamid hydrochlorid ;

butyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -

2-ethyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina,

ethyl-1-[5-[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl] benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol -5karboxylová kyselina, hydrochlorid;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2,4-dimethyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2,4-dimethyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

ethyl-1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino] fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino] fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino] fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

a jejich fysiologicky vhodné soli, solváty a metabolicky labilní estery.

Tyto sloučeniny se mohou připravit následujícím způsobem:

Meziprodukt 137

Ethyl-1-/-/-3-brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 70 /0,50 g/ a 1,1'-karbonyldiimidazolu /0,31 g/ v tetrahydofuranu /12,5 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a pak se přidá ethanol /0,38 ml/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 6 hodin, načež se přidá další ethanol /760 ml/ a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem ether:petroleumether /1 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /283 mg ve formě bílé pěny.

t.l.c. ether, Rf 0,90

Podobně se připraví:

Meziprodukt 138

1-/-/-3-Brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-chlor-2-ethyl-N-isopropyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě slabě růžové pevné hmoty /316 mg/.

t.l.c. ether, Rf 0,77

Jakožto výchozích látek se použije meziproduktu 70 /0,5 g/ ve formě roztoku a 1,1'-karbonyldiimidazolu /0,31 g/ v tetrahydrofuranu /12,5 g/ za přidání isopropylaminu /0,551 g/.

Meziprodukt 139

Ethyl-1-/-/-3-brom-2-/-2-/-2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevné hmoty /810 mg/

t.l.c. ether:petroleumether /1 : 1/, Rf 0,71

Jakožto výchozích látek se použije meziproduktu 36 /1,0 roztoku

g/ a 1,1´-karbonyldiimidazolu /610 mg/ v tetrahydrofuranu /25 ml/ s přísadou ethanolu /720 µl/.

Meziprodukt 140

Butyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevné látky pěnové /349 mg/

t.l.c. ether, Rf 0,93

Jakožto výchozí látky se použije roztoku meziproduktu 70 /0,50 g/ a 1,1´-karbonyldiimidazolu /0,31 g/ v tetrahydrofuranu /12,5 g/ za přidání dvou podílů n-butanolu /0,592 a 1,00 ml/.

Meziprodukt 141

Ethyl-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Ethyl-2-amino-3-oxobutanoáthydrochlorid /10 g/ se přidá do míchaného roztoku ethylbutanimidátu /83,5 g/ v ethanolu /800 ml, čerstvě destilovaného z magnesiumethoxidu/ a triethylaminu /85 ml/ a vzniklá žlutá směs se míchá při teplotě místnoti po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se zředí vodou /500 ml/ a extrahuje se do ethylacetátu /3 x 200 ml/. Kombinované organické extrakty se promyjí vodou /2 x 100 ml/, vysuší se a zkoncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí triturováním s etherem /5 x 50 ml/ a tak se po vysušení získá žlutavá pevná látka jakožto žádaný produkt /4,05 g/.

t.l.c. ether, Rf 0,31

Meziprodukt 142

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs meziproduktu 141 /1,5 g/, meziproduktu 15 /6,4 g/

a uhličitanu draselného /1,45 g/ se udržuje na teplotě 70 °C po dobu 6,5 hodin v dimethylformamidu /150 ml/. Reakční směs se nechá ochladit na teplotu místnosti přes noc a pak se rozdělí mezi vodu /500 ml/, roztok chloridu amonného /vodný nasycený, 500 ml/ a ethylacetát /500 ml/. Oddělené organické extrakty se promyjí vodou /2 x 200 ml/, solankou /100 ml/, vysuší se a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá surový produkt. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan:hexan:kyselina octová /50 : 50 : 1/ a pak methanolem, čímž se získá obohacený produkt. Tento produkt se dále čistí chromatografií za eluování systémem dichlormethan:ether:ethanol:kyselina octová /95 : 5 : 2 : 1/, čímž se získá mnohem obohacenější vzorek produktu a nakonec se čistí chromatografií za eluování systémem ether: petroleumether /3 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /350 mg/.

t.l.c. ether:petroleumether /3 : 1/, Rf 0,31

Podobně se připraví

Meziprodukty 143 a 144

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl] -4-methyl]-1H-imidazol-5-karboxylát /375 mg/

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/ + 4 % methanolu + 2 % kyseliny octové, Rf 0,30

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-5-methyl]-2H-imidazol-4-karboxylát /100 mg/

t.l.c. petroleumether:ether /1 : 1/ + 4 % methanolu + 2 % kyseliny octové, Rf 0,20

Z roztoku meziproduktu 15 /1,47 g/, ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylátu /320 mg/ a uhličitanu draselného /350 mg/ v suchém dimethylformamidu /40 ml/ se získají uvedené produkty za čištění sloupcovou chromatografií za použití sys-

tému petroleumether:ether /1 : 1/ + 4 % methanolu + 2 % kyseliny octové.

Meziprodukt 145

2-Ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-methanol

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková /75 ml/ se přidá do roztoku 2-ethyl-4-methyl-1H-imidazolu /21 g/ a vodného formaldehydu /37%, 14 ml/ ve vodě /100 ml/ a směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 48 hodin. Ochlazená směs se alkalizuje na hodnotu pH 10 roztokem hydroxidu sodného /5N/ a extrahuje se systémem chloroform/isopropanol /4 : 1/ /3 x 100 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí solankou /1 x 200 ml/ a vysuší se. Roztok se zfiltruje a odpaří se, čímž se získá bledě žlutá guma /18 g/, která se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem chloroform/methanol/amoniak /90 : 10 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pěny /12,6 g/.

t.l.c. chloroform:methanol:amoniak/90 : 10 : 2/, Rf 0,3

Meziprodukt 146

2-Ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Aktivovaný oxid manganičitý /20 g/ se přidá do suspenze meziproduktu 145 /7,0 g/ v dichlormethan/dioxanu /2 : 1/ /200 ml/ a směs se zpracovává způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 16. Čištěním sloupcovou chromatografií za eluování etherem se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé krystalické pevné hmoty /4,0 g/.
t.l.c. ether, Rf 0,2

Meziprodukt 147

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 146 /2,0 g/, meziproduktu 15 /11,24 g/

a uhličitanu draselného /2,4 g/ v suchém dimethylformamidu /100 ml/ se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 5 hodin. Ochlazená směs se rozdělí mezi vodu /300 ml/ a ethylacetát /3 x 300 ml/. Spojené organické extrakty se promyjí systémem solanka/voda /1 : 1/ /3 x 300ml/ a vysuší se. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá bledě žlutá guma, která se čistí sloupcovou chromatografií za eluování etherem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pěny /4,15 g/.

t.l.c. ether Rf 0,25

Meziprodukt 148

1-[[3-Brom-2-[2-[2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok chloritanu sodného /80%, 4,86 g/ a natriumdihydrogenfosfátu /4,86 g/ ve vodě /20 ml/ se přidá do směsi meziproduktu 147 /3,94 g/, 2-methyl-2-butenu /2M, 26 ml/ a terc.-butanolu /40 ml/ v tetrahydrofuranu /40 ml/. Směs se intenzivně míchá po dobu 24 hodin a pak se organické rozpouštědlo odstraní odpařením . Zbytek se zfiltruje, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky /3,3 g/.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,2

Meziprodukt 149

2-Methyl-1H-imidazol-5-methanol

Amoniak se kondenzuje do tříhrdlé baňky o obsahu 1 l na získání přibližně 250 ml kapaliny. Po částech se přidá dihydroxyaceton /966,7 g/, načež se přidá/po dávkách methylethanimidát-hydrochlorid /66,7 g/. Suspenze se převede do autoklávu, ochladí se v lázni aceton/suchý led v prostředí dusíku, autokláv se pak utěsní a zahřeje se na teplotu 90 °C za míchání. Po 18 hodinách se autokláv ochladí na teplotu místnosti a pak se dále ochladí na teplotu -50 °C. Víko autoklávu se odstraní a obsah se vlije do studeného /-50 °C/ methanolu /300 ml/. Tmavý roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se

odpaří, čímž se získá červený olej /140,2 g/. Sraženina, vytvořená stáním, se odfiltruje a promyje se dichlormethanem /2 x 300 ml/ a filtrát se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá hnědý olej /58,7 g/. Čištěním chromatografií za eluování systémem C /50 : 8 : 1/ se získá žádená sloučenina ve formě žluté pevné hmoty /32,5 g/.

t.l.c systém C /25 : 8 : 1 /, Rf 0,46

Meziprodukt 150

4-Chlor-2-methyl-1H-imidazol-5-methanol

N-Chlorsukcinimid /28,04g/ se přidá do roztoku meziproduktu 149 /18,27 g/ v suchém dioxanu /230 ml/ a v suchém 2-methoxyethanolu /230 ml/ při teplotě 20 °C a zpracovává se způsobem, popsaným v případě přípravy meziproduktu 67. Čištěním chromatografií za eluování systémem C /100 : 8 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě žluté pevné hmoty /4,9 g/.

t.l.c. systém C /100 : 8 : 1/, Rf 0,23

Meziprodukt 151

4-Chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Oxid manganičitý /1,89 g/ se přidá do roztoku mezi produktu 150 /579 mg/ v systému dichlormethan:dioxan /1 : 2/ /30 ml/. Suspenze se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 5 hodin, pak se ochladí a zfiltruje. Filtrát se zkoncentruje ve vakuu, čímž se získá žlutá pevná hmota /538 mg/, která se čistí chromatografií za eluování systémem C /150 : 8 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné hmoty /449 mg/.

t.l.c. systém C /100 : 8 : 1/ Rf 0,38

Meziprodukt 152

1-[[3-Brom-2-[2 - [2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

Směs meziproduktu 151 /2,09 g/, meziproduktu 15 /14,17 g/ a uhličitanu draselného /2,90 g/ v suchém dimethylformamidu /150 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Reakční směs se ochladí a vlije se do vody /600 ml/. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem /3 x 60 ml/ a spojené extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá hnědý olej /25,40 g/. Čištěním chromatografií za eluování systémem ether:petroleumether /5 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bledě žluté pevné hmoty /9,8 g/.

t.l.c. ether:petroleumether /5 : 1/, Rf 0,48

Meziprodukt 153

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/¯2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-chlor-2-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok manganistanu draselného /1,14 g/ ve vodě /60 ml/ se přidá v průběhu 5 minut do míchaného roztoku meziproduktu 152 /4,00 g/ v acetonu /100 ml/ při teplotě 70 °C. Suspenze se míchá při teplotě 70 °C po dobu 1,5 hodin, přidá se další manganistan draselný /550 mg/ ve vodě /30 ml/ a v míchání při teplotě 70 °C se podračuje po dobu dalších tří hodin. Přidá se roztok natriummetahydrogensiřičitanu /5%, 100 ml/ a směs se extrahuje ethylacetátem /3 x 40 ml/. Spojené extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá bledě žlutá pěna /2,237 g/. Čištěním chromatografií za eluování dichlormethanem:methanolem /10:1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /500 mg/.

t.c.l. dichlormethan:methanol /10 : 1/, Rf 0,50

Meziprodukt 154

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2/¯2-/¯2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7fenyl-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-chlor-2-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát

1,1'-Karbonylimidazol /272 mg/ se přidá do míchaného roztoku meziproduktu 153 /490 mg/ v suchém tetrahydrofuranu

/5 ml/ při teplotě 20 °C. Roztok se míchá po dobu 8 hodin, pak se přidá ethoxid sodný /265 mg/ a v míchání se pokračuje po dobu 12 hodin. Přidá se voda /20 ml/ a směs se extrahuje ethylacetátem /3 x 30 ml/; spojené extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se získá žlutá guma /777 mg/. Čištěním chromatografií za eluování systémem ether:petroleumether /5 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /117 mg/.

t.l.c. ether:petroleumether /5 : 1/, Rf 0,47

Meziprodukt 155

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/¯2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7benzofuranyl_7methyl_7-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát

1,1´-Karbonyldiimidazol /0,324 g/ se přidá do roztoku meziproduktu 148 /0,5 g/ v suchém tetrahydrofuranu /15 ml/ při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Směs se míchá po dobu jedné hodiny a přidá se ethoxid sodný /30 mg/ a směs se míchá po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování ethylacetátem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pěny /242 mg/.

t.l.c. ethylacetát, Rf 0,75

Meziprodukt 156

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/¯2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-ethyl-4-methyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid

1,1´-Karbonyldiimidazol /324 mg/ se přidá do roztoku meziproduktu 148 /0,5 g/ v suchém tetrahydrofuranu /15 ml/ při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Směs se míchá po dobu jedné hodiny, pak se přidá vodný methylamin /40%, 0,3 ml/ a směs se míchá po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování ethylacetátem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pěny /0,3 g/.

t.l.c. ethylacetát/methanol /5 : 1/, Rf 0,85

Meziprodukt 157

Ethylhexanimidáthydrochlorid

Chlorovodík se probublává míchaným roztokem hexannitrilu /50 g/ v ethanolu /35,9 ml/ ochlazeným na -10 °C po dobu tří hodin. Roztok se nechá stát při teplotě -5 °C po dobu 7 dní a pak se zkoncentruje ve vakuu. Vzniklý olej se nalije do etheru /800 ml/ a roztok se ochladí na teplotu -40 °C a míchá se po dobu 10 minut. Vzniklá pevná látka se odfiltruje v prostředí dusíku a vysuší se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /81 g/ ve formě bílé pevné hmoty.

Meziprodukt 158

Ethyl-5-methyl-2-pentyl-1H-imidazol-4-karboxylát

Ethyl-2-amino-3_ketobutenoáthydrochlorid /3,0 g/ se přidá po částech do roztoku meziproduktu 157 /30 g/ a triethylaminu /26 ml/ v ethanolu /500 ml/ v prostředí dusíku. Vzniklý roztok se nechá stát při teplotě 22 °C po dobu 72 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, pak se zbytek rozpustí v ethylacetátu /200 ml/ a promyje se vodou /200 ml/. Vodná vrstva se dále extrahuje ethylacetátem /200 ml/. Spojené organické extrakty se vysuší, zkoncentrují se ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem A /8 : 2/, čímž se získá žádaná sloučenina /3,05 g/ jakožto bledě žlutá pevná látka o teplotě tání 89 až 90 °C.

Meziprodukt 159

Ethyl-1-/[3-brom-[2-/2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs meziproduktu 15 /3,1 g/, meziproduktu 158 /0,5 g/ a uhličitanu draselného /0,367 g/ v dimethylformamidu /50 ml/ se míchá při teplotě 22 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se zředí ethrem /50 ml/ a promyje se vodou /50 ml/. Fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem /50 ml/. Spojené extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu, čímž se

získá žlutý olej, který se čistí chromatografií za eluování systémem A /6 : 4/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,8 g/ ve formě bílé pevné hmoty o teplotě tání 89 až 90 °C.

Meziprodukt 160

Ethyl-2,4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Ethyl-2-amino-3-oxobutonoáthydrochlorid /5 g/ se přidá po částech do roztoku ethylethanimidátu /34 g/ a triethylaminu /42 ml/ v ethanolu /500 ml/ a získaný žlutý roztok se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi vodu /200 ml/ a ether /200 ml/. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se dále extrahuje etherem /2 x 200 ml/. Vysušené organické extrakty se odpaří ve vakuu a zbytek se promyje studeným ethrem a zfiltruje se, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné látky /1,1 g/ o teplotě tání 165 až 166 °C.

Meziprodukt 161

Ethyl-/~/~3-Brom-2-/~2-/~2-/trifenylmethyl/-2H-tetrazol-5-yl_7-fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2,4_dimethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Meziprodukt 15 /7,6 g/ se přidá do roztoku meziproduktu 160 /0,9 g/ a uhličitanu draselného /0,9 g/ v dimethylformamidu /100 ml/ a vzniklá směs se míchá po dobu tří dnů. Směs se vlije do vody /300 ml/ a extrahuje se ethylacetátem /5 x 150 ml/. Organické extrakty se promyjí vodou /150 ml/, solankou /150 ml/, 2% vodným roztokem chloridu lithného /100 ml/ a vysuší se. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem ether:ethanol /3 %/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /2,1 g/ o teplotě tání 98 až 100 °C.

Meziprodukt 162

1,1-Dimethyl-[2-[3-brom-[5-brommethyl/-2-benzofuranyl]fenyl]-karbamát

Roztok meziproduktu 128 /4,29 g/ a benzoylperoxidu /30 mg/ v suchém tetrachlormethanu /100 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku za ozařívání 200W žárovkou po dobu 1,5 hodin. Směs se filtruje a filtrát se promyje vodou /2 x 100 ml/. Organický roztok se vysuší, zfiltruje a odpaří, čímž se získá žádaná sloučenina /5 g/.

Meziprodukt 163

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-[[/1,1-dimethylethyl/karbonyl]-amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 141 /0,51 g/ a hydridu sodného /0,11 g, 60% disperze v oleji/ v suchém dimethylformamidu /6 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin. Směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a přidá se meziprodukt 162 /1,25 g/. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C stoupající na teplotu místnosti po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v etheru /100 ml/. Etherový roztok se promyje vodou /100 ml/, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného /8%, 100 ml/, vodným roztokem chloridu lithného /10%, 50 ml/, vysuší se a odpaří se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,2 g/.

t.l.c. systém B /2 : 25/, Rf 0,65

Meziprodukt 164

Ethyl-1-[[2-/2-aminofenyl/-3-brom-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 163 /0,19 g/ ve směsi dichlormethanu /3 ml/ a kyseliny trifluoroctové /1 ml/ se míchá při teplotě 0 °C až při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Rozpouš-

tědlo se odpaří ve vakuu a přidá se ethanol /5 ml/ a amoniak /1 ml/ a roztok se opět odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan/methanol /20 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,136 g/ ve formě žluté pěny o teplotě tání 135 až 136 °C.

Příklad 70

1-/[/3-Brom-2-/2-/1H-tetrazol- 5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina, dvojdraselná sůl

Ethanolický hydroxid draselný /1,0 M/ se přidá do míchaného roztoku produktu podle příkladu 3 /1,23 g/ v ethanolu /34 ml/. Roztok se zkoncentruje na objem 5 ml, pak se pomalu přidává ether /40 ml/ a dojde k vysrážení. Sraženina se nechá usadit, supernatant se slije. Sraženina se míchá v suchém etheru a dekantuje se /2 x 10 ml/. Pevná hmota se rozpustí v ethanolu /8 ml/, pak se vysráží etherem /2 x 20 ml/ a vysuší se, čímž se získá bílá pevná hmota /1,445 g/ o teplotě tání 58 až 62 °C /za měknutí/.

$C_{24}H_{18}Br_2ClK_2N_6O_3$

nalezeno	C	40,8	H	2,3	N	11,9	K 10,9 %
vypočteno	C	40,5	H	2,55	N	11,8	K 11,0 %

Příklad 71

Ethyl-1-/[/3-brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 137 /283 mg/ v ethanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,2 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodin a pak se hodnota pH nastaví na 9 /2N roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě/. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě /80 ml/ a extrahuje se do ethylacetátu /3 x 30 ml/. Vodná fáze se okyselí na hodnotu pH 5 /2N kyselinou chlorovodíkovou/ a extrahuje se do ethylacetátu /3 x 30 ml/. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší a zkoncentrují se ve

vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé sklovité látky /141 mg/ o teplotě tání 106 až 108 °C.

t.l.c. ether, Rf 0,12

Podobně se připraví

Příklad 72

1-/2-/3-Brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-4-chlor-2-ethyl-N-isopropyl-1H-imidazol-5-karboxamid ve formě bílé pevné hmoty /184 mg/ o teplotě tání 108 až 110 °C

t.l.c. ether, Rf 0,16

Jakožto výchozí látky se použije roztoku meziproduktu 138 /10 ml/ v ethanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,2 ml/.

Příklad 73

Ethyl-1-/2-/3-brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě žluté pevné hmoty /180 mg/

t.l.c ether:petroleumether, Rf 0,09

NMR δ /250 MHz, $CDCl_3$/ 0,79 /3H,t/, 1,22 /3H,t/, 1,45 /2H,sex/, 2,22 /2H,t/, 4,2 /2H,q/, 5,58 /2H,s/, 7,0 /2H,d+s/, 7,27 /1H, m/, 7,65 /2H,m/, 7,89 /1H,m/, 8,0 /1H,m/

Jakožto výhozí látky se použije roztoku meziproduktu 139 /460 mg/ v tetrahydrofuranu /20 ml/, ethanolu /30 ml/ a koncentrovené kyseliny chlorovodíkové /0,3 ml/.

Příklad 74

Ethyl-1-/2-/3-brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevné hmoty /181 mg/

t.l.c. ether:petroleumether, Rf 0,05

NMR δ /250 MH_2, $CDCl_3$/ 0,6 /3H,t/, 1,2 /2H,t/, 1,31 /2H,sex/,

2,0 /5H,s+t/, 4,1 /2H,q/, 5,5 /2H,s/, 6,91 /1H,s/, 7,0 /1H,dd/, 7,28 /1H,m/, 7,68 /2H,m/, 7,90 /1H,m/, 8,1 /1H,m/

Jakožto výchozích látek se použije roztoku meziproduktu 142 /350 mg/ v ethanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,2 ml/.

Příklad 75

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát /100 mg/ o teplotě tání 192 °C

t.l.c. ether:petroleumether:ethanol:kyselina octová /80 : 20 : 2 : 2/, Rf 0,16

Jakožto výchozích látek se použije meziproduktu 143 /200 mg/ v ethanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,2 ml/.

Příklad 76

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-5-methyl_7-1H-imidazol-4-karboxylát /30 mg/ o teplotě tání 183 až 185 °C

t.l.c. ether:petroleumether:ethanol:kyselina octová /80 : 20 : 2 : 2/, Rf 0,09

Jakožto výchozích látek se použije roztoku meziproduktu 144 /50 mg/ v ethanolu /5 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,1 ml/.

Příklad 77

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-chlor-2-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát /74 mg/ o teplotě tání 205 až 208 °C

t.l.c. dichlormethan:methanol /10:1/, Rf 0,042

Jakožto výchozích látek se použije roztoku meziproduktu 154 /110 mg/ v ethanolu /2 ml/, tetrahydrofuranu /0,5 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,1 ml/.

Příklad 78

Ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxyláthydrochlorid /101 mg/ o teplotě tání 160 až 165 °C

t.l.c. dichlormethan:ethanol /10 : 1/, Rf 0,45

Jakožto výchozích látek se použije roztoku meziproduktu 155 /230 mg/ v ethanolu /15 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,1 ml/.

Příklad 79

1-[[3-Brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamidhydrochlorid ve formě bezbarvé pevné hmoty /84 mg/ o teplotě tání 190 až 195 °C

t.l.c. ethylacetát:methanol /5 : 1/, Rf 0,2

Jakožto výchozích látek se použije roztoku meziproduktu 156 /0,3 g/ v methanolu /5 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,2 ml/.

Příklad 80

Butyl-1-[[3-brom-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát ve formě bílé pevné hmoty /62 mg/ o teplotě tání 197 až 199 °C

Jakožto výchozích látek se použije roztoku meziproduktu 140 /349 mg/ v n-butanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /0,25 ml/. Čištění se provádí rozpuštěním produktu v roztoku hydrogenuhličitanu sodného /1% vodný roztok, 80 ml/ a extrakcí do etheru /3 x 30 ml/.

Příklad 81

1-[[3-brom-1-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok produktu podle příkladu 74 /140 mg/ a hydroxidu draselného /71 mg/ v ethanolu /1,92 ml/ a vodě /0,48 ml/ se

míchá při teplotě místnosti po dobu 6 hodin a pak se přidá další hydroxid draselný /120 mg/ a vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se okyselí na hodnotu pH 5 a extrahuje se do ethylacetátu /3 x 10 ml/. Spojené ethylacetátové fáze se vysuší a zkoncentrují se ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z 10% systému methanol/ethylacetát, čímž se získá žádaná sloučenina /11 mg/ ve formě bílé pevné hmoty.

t.l.c. dichlormethan:ether:ethanol:kyselina octová /95 : 5 : 5 : 1/, Rf 0,29

NMR δ/250 MHz, MeOD/, 0,9 /3H,t/, 1,20 /2H,sex/, 2,5 /3H,s/ 5,92 /3H,s/; 7,1 - 7,4 /5H,m/, 7,68 /1H,m/, 7,88 /1H,m/

Příklad 82

1-/-/-3-Brom-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_/-5-benzofuranyl_/-methyl_/-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina

5-methyl

Roztok produktu podle příkladu 75 /60 mg/, hydroxid draselný /15,1 mg/, ethanol /0,54 ml/ a voda /0,12 ml/ se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se zředí vodou /15 ml/. Po okyselení na hodnotu pH 4 /2N vodná kyselina chlorovodíková/ se vodná vrstva extrahuje do ethylacetátu /3 x 15 ml/. Spojené organické frakce se vysuší a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /40 mg/ o teplotě tání 248 °C.

t.l.c. dichlormethan:Ether:ethanol:kyselina octová /95 :5 : 2:1/, Rf 0,58

Příklad 83

Ethyl-1-/-/-3-brom-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_/-5-benzofuranyl_/methyl_/-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 86 /200 mg/ v methanolu /4 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /2 ml/ se míchá při teplotě místnosti přes noc. Opatrně se přidá hydrogenuhličitan sodný /10 ml/ do zásadité reakce. Směs se extrahuje

ethylacetátem /3 x 15 ml/ a spojené extrakty se vysuší a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií za eluování etherem, pak systémem ether:10% kyselina octová, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /130 mg/ o teplotě tání 101 až 105 °C.

t.l.c. ether:octová kyselina /10 : 1/, Rf 0,4

Příklad 84

1-/3-Brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-4-chlor-2-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok manganistanu draselného /57 mg/ ve vodě /3 ml/ se vnese do míchaného roztoku meziproduktu /152 /200 mg/ v acetonu /5 ml/ při teplotě 70 °C. Roztok se míchá při teplotě 70 °C po dobu jedné hodiny, přidá se další manganistan draselný /57 mg ve 3 ml vody/ a v míchání při teplotě 70 °C se pokračuje po dobu dalších dvou hodin. Přidá se roztok natriummeta hydrogensiřičitanu /5%, 15 ml/ a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem /3 x 30 ml/. Spojené extrakty se vysuší a koncentrují se ve vakuu, čímž se získá bílá pěna /200 mg/. Čištěním chromatografií za eluování systémem dichlormethan:methanol /10 : 1/ se získá žádaná sloučenina ve formě bílého prášku /84 mg/ o teplotě tání 263 °C.

t.l.c. dichlormethan:methanol /10 : 1/ Rf 0,16

Příklad 85

1-/3-Brom-2-/2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-karboxylová kyselina, hydrochlorid

Koncentrovaná kyselina chlorovodíková /0,2 ml/ se přidá do suspenze meziproduktu 148 /1g/ v methanolu /30 ml/ při teplotě místnosti v prostředí dusíku. Směs se míchá po dobu 4 hodin, pak se alkalizuje na hodnotu pH 12 2N roztokem hydroxidu sodného. Methanol se odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu /75 ml/ a ether /3 x 50 ml/. Vodná fáze se okyselí

na hodnotu pH 1 2N kyselinou chlorovodíkovcu, čímž dojde k vysrážení bezbarvé pevné hmoty, která se odfiltruje, promyje se vodou /2 x 10 ml/ pak etherem /2 x 10 ml/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bezbarvé pevné hmoty /0,4 g/ o teplotě tání 180 až 185 °C.

IČ /Nujol/ 3650 - 2200, 1717, 1250, 761 cm^{-1}.

Příklad 86

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 159 /0,3 g/ v methanolu /6 ml/ a koncentrovaná kyselina chlorovodíková /3 ml/ se míchá při teplotě 22 °C po dobu 16 hodin. Suspenze se alkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného do hodnoty pH 8 a exterahuje se ethylacetátem /2 x 30 ml/. Spojené extrakty se vysuší a koncentrují se ve vakuu, čímž se získá žlutý olej, který se čistí chromatografií za eluování systémem ether:kyselina octová /95 : 5/, čímž se získá žádaná sloučenina /0,12 g/ ve formě slabě žluté pěny o teplotě tání 103 až 104 °C.

t.l.c. ether:kyselina octová /9 : 1/, Rf 0,68

Příklad 87

1-/¯/¯3-Brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok produktu podle příkladu 86 /0,2 g/ a vodný roztok hydroxidu sodného /2M, 2 ml/ v ethanolu /10 ml/ se míchá při teplotě zpětného toku po dobu jedné hodiny. Roztok se zkoncentruje ve vakuu, pak se zředí vodou /10 ml/ a extrahuje se ethylacetátem /10 ml/. Fáze se oddělí a vodná vrstva se okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1. Pevná, vytvořená hmota se odfiltruje, promyje se vodou /10 ml/ a vysuší se ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina /0,18 g/ ve formě bílé pevné hmoty o teplotě tání 189 až 190 °C / za rozkladu/.

t.l.c. ether:kyselina octová /9 : 1/ Rf 0,34

Příklad 88

Ethyl-1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2,4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 161 /500 mg/ v methanolu /10 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /5 ml/ se míchá při teplotě místnosti přes noc. Pevná hmota, která vykrystaluje z reakční směsi, se odfiltruje a do filtrátu se kontinálně přidává roztoku hydrogenuhličitanu sodného /8%, 25 ml/. Směs se extrahuje dichlormethanem /3 x 25 ml/ a organické extrakty se spojí, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií za eluování systémem ether:ethanol /10 : 1/, pak systémem ether:ethanol:kyselina octová /10 : 1 : 1/, čímž se získá produkt ve formě tmavé pevné hmoty /200 mg/. Pevná hmota se promyje chloroformem a nerozpuštěný materiál se odfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě slabě zelené pevné hmoty /130 mg/ o teplotě tání 116 až 120 °C.

t.l.c. ethanol:ether:kyselina octová /1 : 10 : 1/, Rf 0,5

Příklad 89

1-/¯/¯3-brom-2-/¯2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2,4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok meziproduktu /161 /4 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /2 ml/ se míchá při teplotě místnosti přes noc. Přidá se voda /2 ml/ a pak se roztok alkalizuje 2N roztokem hydroxidu sodného. Zásaditá směs se extrahuje ethylacetátem /2 x 10 ml/ a odpaří se ve vakuu a zbytek se udržuje na teplotě zpětného toku v roztoku ethanolu /6 ml/ a 2N roztoku hydroxidu sodného /4 ml/ po dobu 3 hodin. Směs se zředí vodou, zkoncentruje se ve vakuu a okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou. Vytvořená nerozpustná pevná látka se odfiltruje a promyje se ethrem, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /60 mg/ o teplotě tání 185 až 190 °C /za rozkladu/.

h-p-l-c- /podmínky jako podle příkladu 53/ retenční doba 14,80 minut

Příklad 90

Ethyl-1-[3-brom-2-[2-[[/trifluormethyl/sulfonyl]amino]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok meziproduktu 163 /0,133 g/ a suchého triethylaminu /33 mg/ v suchém dichlormethanu /5 ml/ se při teplotě -85 °C zpracovává roztokem trifluormethansulfonylanhydridu v suchém dichlormethanu /0,33 ml, 1M/. Směs se míchá při teplotě -85 až -75 °C po dobu tří hodin a přidá se voda /5 ml/. Produkt se extrahuje dichlormethanem /20 ml/. Organický extrakt se promyje kyselinou chlorovodíkovou /2M, 20 ml/, vysuší se, zfiltruje a odpaří se ve vakuu. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan:methanol /50 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /0,135 g/ o teplotě tání 123 až 125 °C.

t.l.c. dichlormethan:methanol /35 : 1/, Rf 0,45

Příklad 91

1-[3-Brom-2-[2-[[/trifluormethyl/sulfonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina

Roztok produktu podle příkladu 90 /0,13 g/ ve směsi methanolu /6 ml/ a vodného roztoku hydroxidu sodného /2M, 2 ml/ se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Přidá se kyselina chlorovodíková /2M, 2 ml/ do ochlazené směsi a vzniklá sraženina se oddělí filtrací. Pevná hmota se překrystaluje z methanolu a vody, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pevné hmoty /0,06 g/ o teplotě tání 168 až 170 °C.

$C_{24}H_{21}BrF_3N_3O_5S \cdot H_2O$

vypočteno	C 47,3	H 3,6	N 6,9	%
nalezeno	C 47,3	H 3,5	N 6,6	%

Příklad 92

1-/[3-Brom-2-/[2-/[/trifluormethyl/sulfonyl_7amino_7fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid

Roztok produktu podle příkladu 65 /0,17 g/ v methylaminu /10 ml/ se udržuje na teplotě 50 °C po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se nechá odpařit. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu /50 ml/ a promyje se kyselinou chlorovodíkovou /2M, 50 ml/. Organický roztok se čistí sloupcovou chromatografií za eluování systémem dichlormethan/methanol /20 : 1/, čímž se získá žádaná sloučenina ve formě bílé pěny /0,136 g/ o teplotě tání 89 až 92 °C.

$C_{25}H_{23}BrClF_3N_4O_4S$

nalezeno	C	46,1	H	3,6	N	8,35 %
vypočteno	C	46,35	H	3,6	N	8,65 %

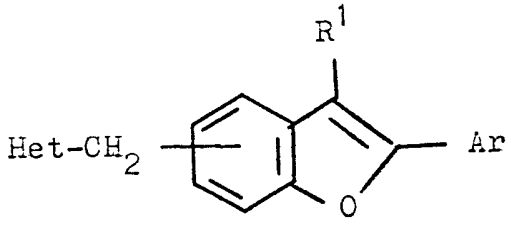
Průmyslová využitelnost

Deriváty benzofuranu, připravené způsobem podle vynálezu, jsou použitelné pro ošetřování a profylaxi hypertenze a onemocnění souvisejících s poruchami vědomí.

PŘÍL. ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY 29. V. 91 PV 2933-90 A3

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát benzofuranu obecného vzorce I

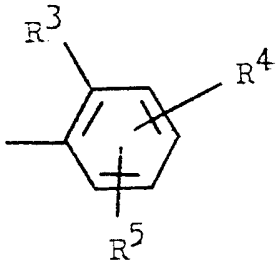


/I/

nebo jeho fysiologicky vhodná sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester, přičemž znamená

R^1 atom vodíku nebo atom halogenu nebo skupinu alkylovou a 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, akupinu vzorce -CHO, CO_2H nebo $-CCR^2$,

Ar skupinu obecného vzorce



R^2 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu,

R^4 a R^5 které jsou stejné nebo různé vždy na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu popřípadě substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alenylovou skupinou s 2 až 6

atomy uhlíku, nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, imidazolylovou skupinu popřípadě substituovanou v poloze 4 a 5 jedním nebo dvěma dalšími substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu nebo skupinu ze souboru zahrnujícího kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

$-/CH_2/_m R^6$, $-/CH_2/_n COR^7$ nebo $-/CH_2/_p NR^8COR^9$

R^6 hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^7 atom vodíku nebo skupinu ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^9 atom vodíku nebo skupinu ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} které jsou stejné nebo odlišné vždy na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $-NR^{10}R^{11}$ vytvářejí nasycenou heterocyklickou skupinu, která má 5 nebo 6 členů v kruhu a obsahuje popřípadě v kruhu jeden atom kyslíku,

m celé číslo 1 až 4, například 1 nebo 2 a s výhodou 1,

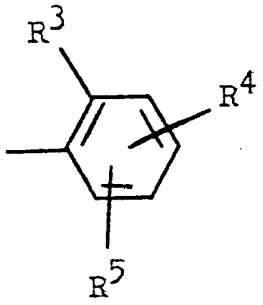
n celé číslo 0 až 4, například 0, 1, nebo 2 a s výhodou 0 nebo 1 a

p celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2.

2. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároku 1 obecného vzorce I nebo jeho fysiologicky vhodná sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester, kde znamená

R^1 atom vodíku nebo atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou s 2 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce -CHO, CO_2H nebo $-COR^2$,

Ar skupinu obecného vzorce



R^2 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo přes atom uhlíku vázabou tetrazolylovou skupinu,

R^4 a R^5 které jsou stejné nebo různé na sobě nezávisle atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, imidazolylovou skupinu popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma dalšími substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-/CH_2/_mR^6$,

$-/CH_2/_nCOR^7$ nebo $-/CH_2/_pNR^8COR^9$,

R^6 hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^7 atom vodíku nebo skupinu ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^{10}R^{11}$,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^9 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} které jsou stejné nebo různé, na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina vzorce $-NR^{10}R^{11}$ vytváří nasycenou heterockylickou skupinu s 5 až 6 členy v kruhu a obsahuje popřípadě v kruhu atom kyslíku,

m celé číslo 1 až 4,

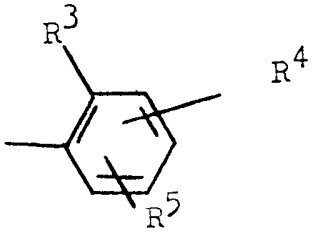
n celé číslo 0 až 4 a

p celé číslo 1 až 4.

3. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároky 1 a 2 obecného vzorce I, nebo jeho fysiologicky vhodná sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester, kde znamené

R^1 atom vodíku nebo halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-CHO$, $-CO_2H$ nebo $-COR^2$,

Ar skupinu obecného vzorce



R^2 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-NR^{10}R^{11}$,

R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu,

R^4 a R^5 které jsou stejné nebo různé na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu, substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku nebo lakylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, imidazolylovou skupinu popřípadě dále substituovanou jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, perfluoralkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

$-/CH_2/_mR^6$ $-/CH_2/_nCOR^7$ nebo $-/CH_2/_pNR^8COR^9$,

R^6 hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^7 atom vodíku, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^8 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^9 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} které jsou stejné nebo různé na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-NR^{10}R^{11}$ vytváří nasycenou he - terocyklickou skupinu s 5 nebo 6 členy v kruhu a obsahující popřípadě atom kyslíku v kruhu,

m celé číslo 1 až 4,

n celé číslo 0 až 4,

p celé číslo 1 až 4.

4. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároky 1 obecného vzorce I, kde znamená Het přes atom dusíku zázanou imidazolylovou skupinu substituovanou v poloze 2 atomem dusíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, s výhodou ethylovou skupinou, nebo alkenylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, s výhodou but-1-enylovou skupinou, a ostatní symboly mají v bodu 1 uvedený význam.

5. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároky 1 až 4 obecného vzorce I, kde znamená Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, například skupinou n-propylovou nebo s výhodou n-butylovou a ostatní symboly mají v bodu 1 až 3 uvedený význam.

6. Derivát benzofuranu podle bodu 1 až 5 obecného vzorce I, kde znamená Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu, která je substituována jedním nebo dvěma dalšími substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu obecného vzorce $-/CH_2/_mR^6$, $-/CH_2/_nCOR^7$ a alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a ostatní symboly mají v bodu 1 až 5 uvedený význam,

7. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároky 6 obecného vzorce I, kde znamená Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, s výhodou chloru a ostatní symboly mají v bodu 6 uvedený význam.

8. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároky 6 a 7 obecného vzorce I, kde znamená Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu, substituovanou skupinou obecného vzorce $-/CH_2/_mR^6$, kde znamená R^6 například alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo

butoxyskupinu, s výhodou methoxyskupinu nebo R^6 znamená s výhodou hydroxyskupinu a m znamená s výhodou 1 nebo 2; nebo sustituovanou skupinou obecného vzorce $-/CH_2/_nCCR^7$, kde znamená R^7 například atom vodíku nebo hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propxyskupinu nebo butoxyskupinu, nebo skupinou obecného vzorce $-NR^{10}R^{11}$, kde znamená R^{10} a R^{11} na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž R^7 znamená s výhodou atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu a n s výhodou znamená 0,1 nebo 2, a ostatní symboly mají v bodu 6 a 7 uvedený význam

9. Derivát benzofuranu podle nároku 8 obecného vzorce I, kde znamená skupina obecného vzorce $-/CH_2/_mR^6$ skupinu $-CH_2CH$ nebo $-CH_2OCH_3$ a skupina obecného vzorce $-/CH_2/_nCCR^7$ skupinu vzorce $-CHO$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_2CH_3$ nebo $-CCNH_2$ nebo skupina obecného vzorce $-/CH_2/_nCOR_7$ znamená skupinu vzorce $-CO_2CH_3$ nebo $-CONHCH_3$, a ostatní symboly mají v bodu 8 uvedený význam.

10. Derivát benzofuranu podle bodu 1 až 9 obecného vzorce I, kde znamená Het-CH_2 skupinu vázanou v poloze 5 nebo 6 na benzofuranové jádro, s výhodou v poloze 5 na benzofuranové jádro.

11. Derivát benzofuranu podle nároků 1, 2 nebo 4 až 10 obecného vzorce I, kde znamená R^1 atom vodíku nebo halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou však atom halogenu a především atom bromu a ostatní symboly mají v bodu 1 a 2 nebo 4 až 10 uvedený význam.

12. Derivát benzofuranu podle nároků 1 až 11 obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-CO_2H$ nebo přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu a ostatní symboly mají v bodu 1 až 11 uvedený význam.

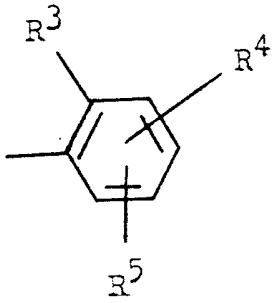
13. Derivát benzofuranu podle bodu 1 až 12 obecného vzor-

ce I, kde znamená R^4 a R^5 na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo atom halogenu, s výhodou vždy atom vodíku a ostatní symboly mají v bodu 1 až 12 uvedený význam.

14. Derivát benzofuranu podle nároku 1 obecného vzorce I, nebo jeho fysiologicky vhodná sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester, přičemž znamená

R^1 atom vodíku nebo halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ar skupinu obecného vzorce



R^3 skupinu vzorce $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo přes atom uhlíku vázanou tetrazolylovou skupinu,

R^4 a R^5 na sobě nezávisle atom vodíku nebo halogenu,

Het přes atom dusíku vázanou imidazolylovou skupinu popřípadě substituovanou v poloze 2 alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinou s 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž je imidazolylová skupina popřípadě substituována v poloze 4 a 5 jedním nebo dvěma dalšími substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu a skupinu obecného vzorce

$-/CH_2/_mR^6$, $-/CH_2/_nCOR^7$ a $-/CH_2/_pNR^8COR^9$

R^6 hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^7 atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-NR^{10}R^{11}$

R^8 atom vodíku

R^9 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$,

R^{10} a R^{11} na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina obecného vzorce

$-NR^{10}R^{11}$

vytváří pyrrolidinový kruh,

m celé číslo 1 až 4,

n celé číslo 0 až 4 a

p celé číslo 1 až 4.

15. Derivát benzofuranu podle ~~bodu~~ nároky 1, obecného vzorce I, kterým je sloučenina volená ze souboru zahrnujícího

5-/2-/3-brom-5-/2-butyl-4-chlor-5-/hydroxymethyl/-1H-

imidazol-1-yl]methyl]-2-benzofuranyl] fenyl]tetrazol ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxaldehyd ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;
5-[2-[3-brom -5-[(2-butyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-benzofuranyl] fenyl]-1H-tetrazol ;
2-[3-brom -5-[2-butyl-4-chlor -5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]-2-benzofuranyl]benzoová kyselina;
5-[2-[5-[[2-butyl-4-chlor -5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-methyl-2-benzofuranyl] fenyl]-1H-tetrazol ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-but-1(E)-enyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol -4,5-dikarboxylová kyselina;
5-[2-[3-brom -5-[[2-butyl-4-chlor -5-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-2-benzofuranyl] fenyl]-1H-tetrazol ;
2-butyl-4-chlor -1-[[2-[(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-3-(trifluoromethyl)-5-benzofuranyl]methyl]-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]benzofuran-5-yl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina, (acetyloxy)methyl ester;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]benzofuran-5-yl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina, 1-(acetyloxy)ethyl ester;

1-(ethoxykarbonyloxy)ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ;

2-methoxyethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol-5-yl]karbonyl]pyrrolidin ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N,N-dimethyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N-ethyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-ethyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor -2-propyl-N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N-isopropyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-jod -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina, hydrochlorid (1:1);

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazole-5-octová kyselina;

ethyl 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazole-5-acetat ;

1-[[3-brom -2-[2-(ethoxycarbonyl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-(2-karboxy fenyl)-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

methyl [[1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol-5-yl]methyl]karbamát ;

1-[5-[3-chlor -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-methoxy-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

2-methoxy-1-methylethyl 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino] fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-2-butyl-4-chlor -1H-imidazol -5-karboxylová kyselina, dvojdraselná sůl;

ethyl 1-[[3-brom -2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-

benzofuranyl] methyl]-4-chlor -2-ethyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-chlor -2-ethyl- N-isopropyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-chlor -2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-5-methyl-1H-imidazol -4-karboxylát ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-chlor -2-methyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
ethyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylát hydrochlorid ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-2-ethyl-4-methyl-N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid hydrochlorid ;
butyl - 1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-chlor -2-ethyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;
ethyl - 1-[5-[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl] benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;
1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-chlor -2-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina, hydrochlorid ;

ethyl -1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-4-methyl-2-pentyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

ethyl -1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-2,4-dimethyl-1H-imidazol -5-karboxylát ;

1-[[3-brom -2-[2-(1H-tetrazol-5-yl) fenyl]-5-benzofuranyl] methyl]-2,4-dimethyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

ethyl -1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluoromethyl)sulfonyl] amino] fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylat ;

1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluor methyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol -5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom -2-[2-[[(trifluor methyl)sulfonyl]amino]fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor -N-methyl-1H-imidazol -5-karboxamid ;

a jejich fysiologicky vhodné soli, solváty a metabolicky labilní estery.

16. Derivát benzofuranu podle nároku I obecného vzorce I, kterým je sloučenina volená ze souboru zahrnujícího

1-/-/-3-brom-2-/-2-/1-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5_karboxylová kyselina;

ethyl-1-/-/-3-brom-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7methyl_7-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylát;

1-/-/-3-brom-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_7-5-benzofuranyl_7-methyl_7-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;

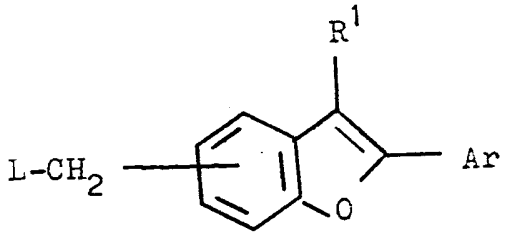
1-/-/-3-brom-2-/-2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl_75-benzofuranyl_7-methyl_7-2-butyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid;

1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,
1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina,
1-[[3-brom-2-[2-1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina, hydrochlorid /1 : 1/;
1-[[3-brom-2-/2-karboxyfenyl/-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;
1-[[3-chlor-2-[2-1H-tetrazol-5-yl/fenyl]benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;
1-[[3-brom-2-[2-[[trifluormethyl/sulfonyl]amino]-fenyl]-5-benzofuranyl]-2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;
ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát;
ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-chlor-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát;
ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylát;
ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát;
ethyl-1-[[3-brom-2-[2-/1H-terazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát, hydrochlorid;
1-[[3-brom-2[2-/1Htetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofuranyl]-methyl]-2-methyl-4-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;
ethyl-1-[5-[3-brom-2-[-/1H-tetrazol-5-yl]fenyl]benzofuranyl]-methyl]-2-butyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát;
1-[[3-brom-2-[2-/1H-tetrazol-5-yl/fenyl]-5-benzofurenyl]-methyl]-2-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina, hydrochlorid;
1-[[3-brom-2-[2-[[trifluormethyl/sulfonyl]amino]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-4-methyl-2-propyl-1H-imidazol-5-karboxylová kyselina;

1-[[3-brom-2-[2-[[/trifluormethyl/sulfonyl]amino]-fenyl]-5-benzofuranyl]methyl]-2-butyl-4-chlor-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxylát,
a jejich fysiologicky vhodné soli, solváty a metabolicky labilní estery.

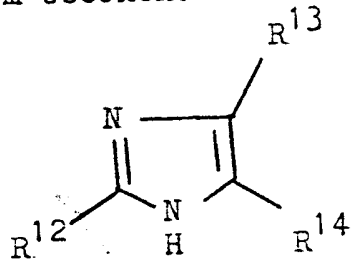
17. Způsob přípravy derivátu benzofuranu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají význam uvedený v bodu 1 až 14, podle ~~bodu~~ nároku 1 až 16, vyznačený tím, že

A/ nechává se reagovat benzofuran obecného vzorce II



/II/

kde znamená L uvolňovanou skupinu,
s imidazolem obecného vzorce III



/III/

kde znamená

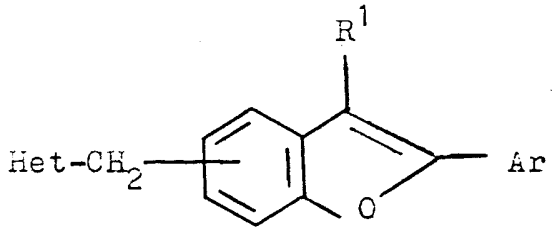
R^{12} atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{13} a R^{14} na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo halogenu nebo kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

$-(CH_2)_mR^6$, $-(CH_2)_nCCR^7$, $-(CH_2)_pNR^8CCR^9$

a popřípadě se odstraní jakákoliv chránící skupina, nebo

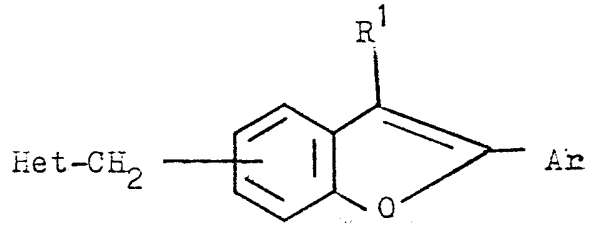
B/ se odstraní chránící skupiny z chráněného meziproduktu obecného vzorce IV



/IV/

kde je alespoň jedna reaktivní skupina chráněna chránící skupinou, nebo

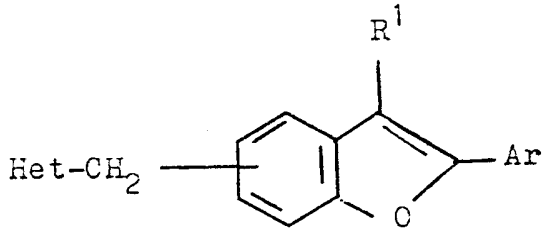
C/ nechává se reagovat sloučenina obecného vzorce Ia



/Ia/

kde znamená R^3 ve skupině Ar nitrilovou skupinu, s azidem, načež se popřípadě odstraní všechny případné chránící skupiny, nebo

D/ převádí se sloučenina obecného vzorce Ib



/Ib/

kde R^3 ve skupině Ar znamená aminoskupinu, na sloučeninu obecného vzorce I, kde R^3 znamená skupinu vzorce

$-NHSO_2CF_3$

přičemž všechny symboly mají shora uvedený význam,

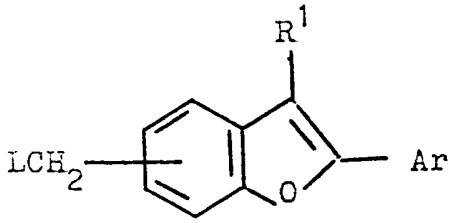
a v případě, kdy se získá sloučenina obecného vzorce I ve formě směsi enantiomerů se popřípadě směs dělí k získání žádaného enantiomeru,

a/nebo se popřípadě převádí získaná sloučenina obecného vzor-

ce I na svoji fysiologicky vhodnou sůl, solvát nebo na metabolicky labilní ester.

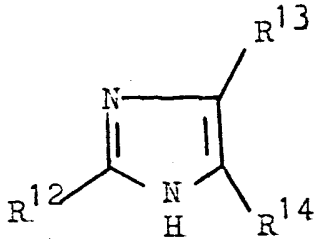
18. Způsob podle ~~bodu~~ nároky 17, vyznačený tím, že

A/ se nechává reagovat benzofuran obecného vzorce II



/II/

kde znamená L uvolňovanou skupinu,
s imidazolem obecného vzorce III



/III/

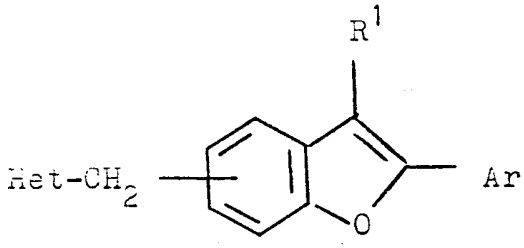
kde znamená

R^{12} atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^{13} a R^{14} na sobě nezávisle vždy atom vodíku nebo halogenu, nebo kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, fluoralkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-/CH_2/_mR^6$, $-/CH_2/_nCOR^7$, $-/CH_2/_pNR^8COR^9$

a popřípadě se přítomné chránící skupiny odštěpí,

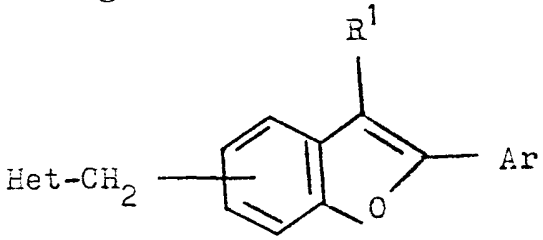
B/ odstraní se chránící skupiny z meziproduktu chráněného obecného vzorce IV



/IV/

kde je alespoň jedna reaktivní skupina blokována chránící skupinou nebo

C/ se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce Ia



/Ia/

kde zanmená R^3 v podíle Ar nitrilovou skupinu,
s azidem, načež se popřípadě odstraní případné chránící skupiny

přičemž jednotlivé symboly mají v bodu 17 uvedený význam,
a v případě, kdy se získá sloučenina obecného vzorce I ve formě směsi enantiomerů, se popřípadě směs dělí k získání žádaného enantiomeru,
a/nebo se popřípadě převádí získaná sloučenina obecného vzorce I na svoji fysiologicky vhodnou sůl, solvát nebo na metabolicky nestálý ester.