

3560/93

1040069704

3-(Kinolin-6-il-metil)-4H-imidazol-4-on-származékok ^{eljárás}
előállításukra és ~~gyógyászati alkalmazásuk~~

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, Franciaország

A bejelentés napja: 1993. 12. 13.

Elsőbbsége: 1992. 12. 14. (9215038) Franciaország

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A példány tárgya az
(I) általános képletű 3-(kinolin-6-il-metil)-4H-
imidazol-4-on-származékok, ^{kepezik} ahol

R¹ jelentése 2-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú
alkilcsoport,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5
szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport
vagy egy $((CH_2)_n\text{-aril})$ -csoport, amelyben n értéke 0 és 3
közötti szám, vagy

R² és R³ az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 széna-
tomos)-alkil-csoportot alkot,

és gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal alkotott
addíciós sóik.

A vegyületek ~~gyógyszerként alkalmazhatók.~~ az angiotenzin II
antagonistái

Képviselő:

DANUBIA Kft.

3560/93

18488

A

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

VSZ06: C07D 401/14

AG1K 31/47

3-(Kinolin-6-il-metil)-4H-imidazol-4-on-származékok, eljárás
előállításukra és gyógyászati alkalmazásuk

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, Franciaország

Feltalálók:

CREMER Gérard, Morangis,

MULLER Jean-Claude, Morsang S/Orge, Franciaország

A bejelentés napja: 1993. 12. 13.

Elsőbbsége: 1992. 12. 14. (9215038) Franciaország

78359-3708 BÉ/Pk

A találmány tárgya 3-(kinolin-6-il-metil)-4H-imidazol-4-on-származékok, eljárás előállításukra és gyógyászati alkalmazásuk.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képletel írhatók le, ahol

R^1 jelentése 2-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy egy $(CH_2)_n$ -aryl-csoport, amelyben n értéke 0 és 3 közötti szám, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szénatomos)-alkil-csoportot alkot.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében

R^1 jelentése 2-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szénatomos)-alkil-csoportot alkot.

A találmány szerinti vegyületek közül a legelőnyösebbek azok, amelyek képletében

R^1 jelentése butilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szénatomos)-alkil-csoportot alkot.

A találmány szerinti vegyületek előfordulhatnak szabad formában vagy gyógyászatilag alkalmazható szerves vagy szervetlen só formájában.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Az eljárást úgy végezzük, hogy 4-metil-anilint (paratoluilidin) egy (II) általános képletű benzaldehiddel reagáltatunk, ahol X jelentése brómatom vagy jódatom, katalizátor, például 4-metil-benzolszulfonsav (paratoluolszulfonsav) jelenlétében, benzolos oldatban. Lehűlés után a reakcióelegyhez propiolsavat adunk és azt visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, és így (III) általános képletű vegyületet állítunk elő. Ezután a (III) általános képletű vegyület és réz-cianid elegyét forraljuk oldószerben, például piridinben, és így (IV) képletű 2-(6-metil-kinolin-2-il)-benzonitrilt állítunk elő, amelyet szerves fém-aziddal, például trimetil-ón-aziddal, vagy fém-aziddal, például nátrium-aziddal reagáltatunk, majd a kapott vegyületen sósavgázt vezetünk át, és így a (V) képletű kinolint kapjuk. Az első reakciót oldószerben, például xilolban végezzük az elegy forráspontjának hőmérsékletén, a második reakciót oldószerben, például toluol-tetrahidrofurán elegyében végezzük szobahőmérsékleten.

Ezután az (V) képletű kinolin tetrazolcsoportját egy R^4 -gyel jelölt védőcsoporttal védjük, ahol R^4 jelentése egy $C-R^5-R^6-R^7$ általános képletű csoport, amelyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-2 szénatomos alkil- vagy arilcsoport; ebben a lépésben az (V) általános képletű vegyületet egy védőreagenssel, például tritil-kloriddal reagáltatjuk szobahő-

mérsékleten, oldószerben, például diklór-metánban, bázis, például N-metil-morfolin vagy trietil-amin jelenlétében, és így olyan (VI) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése a fenti. Ezután a (VI) általános képletű kinolinszármazék 6-os helyzetű metilcsoportját reakcióképesse t tesszük, oly módon, hogy egy L kilépőcsoportot, például brómatomot viszünk be a vegyületbe, és egy (VII) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése a fenti. Ezt a reakciót a reakcióelegy forráspontján végezzük, oldószerben, például szén-tetrakloridban, iniciátor, például benzoil-peroxid vagy α, α' -azobiszizobutiro-nitril jelenlétében. Végül a (VII) általános képletű vegyületet egy (VIII) általános képletű imidazolonnal - ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti - kondenzáltatjuk dimetil-formamidban 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, bázis, például kálium-hidroxid vagy kálium-karbonát jelenlétében. A reakcióval egy (IX) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyből azután a védőcsoportot eltávolítjuk.

A (IX) általános képletű vegyületek, ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti, újak és szintén találmányunk tárgyát képezik.

A kiindulási vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a szakirodalomból ismertek vagy a szakirodalomban ismertett eljárásokkal vagy szakember számára ismert eljárásokkal előállíthatók.

Így például a (VIII) általános képletű imidazolonok előállíthatók a Jacquier és munkatársai, Bull. Soc. Chim. France, 1971, 3, 1040-1051 irodalmi helyen leírt eljárással oly módon,

hogy egy alkil-imidátot és egy aminosav-észtert, például az 1-amino-1-ciklopropil-karbonsav-metil-észtert kondenzáltatunk. Az 1-amino-1-ciklopropil-karbonsav-metil-észtert ugyancsak ismert eljárással (lásd Valdyanathan, J. Org. Chem., 1989, 54, 1810-1815) állítjuk elő.

A (VII) általános képletű vegyületeket a bejelentő 0540500. számú európai szabadalmi bejelentésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

Találmányunkat a következőkben példákkal illusztráljuk.

Az elemanalízis, valamint az IR és NMR spektrumok igazolják a kapott vegyületek szerkezetét.

1. példa

5-Butil-6-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-4,6-diazaspiro[2,4]hept-4-én-7-on

1.1. 6-Bróm-metil-2-[2-[1-(vagy 2)-trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin

1.1.1. 2-(2-Bróm-fenil)-6-metil-kinolin

Dean-Stark készülékkel ellátott lombikban 50 g (270 mmól) 2-bróm-benzaldehydet, 29,5 g (276 mmól) paratoluidint és 0,5 g paratoluolszulfonsavat forralunk 1 l benzolban oldva. Amikor a vízelválasztás befejeződik (kb. 5 ml), az előzetesen 50 °C körüli hőmérsékletre lehűtött reakcióelegyhez 8,3 ml (135 mmól) propiolsavat adunk. Jelentős szén-dioxid fejlődést figyelünk meg és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakció előrehaladását vékonyrétegkromatográfiás eljárással követjük diklór-metán/hexán 70:30 térfogatarányú

elegyét használjuk eluensként. Az említett kísérleti körülmények mellett egy további 20 % propiolsavat kellett még adagolnunk, majd egy órán keresztül forralást végeztünk a reakció teljessé tételéhez. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metán/hexán 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. 22 g kívánt vegyületet kapunk kristályos formában. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 2,55 (s, 3H), 7,25-7,70 (m, 7H), 8,02-8,15 (m, 2H).

Ugyanilyen módon állítjuk elő 2-jód-benzaldehydből a 2-(2-jód-fenil)-6-metil-kinolint. Ennek olvadáspontja 77-77,5 °C.

1.1.2. 2-(6-Metil-kinolin-2-il)-benzonitril

15 g (50 mmól) előző lépésben előállított vegyület és 5 g (56 mmól) réz-cianid 60 ml piridinnel készített elegyét 12 órán keresztül argon atmoszférában 160 °C-on melegítjük. A reakció előrehaladását vékonyrétegkromatográfiás eljárással követjük diklór-metánban. A piridint ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot diklór-metánnal felvesszük. A szerves fázist többször mossuk vizes ammónium-hidroxid oldattal mindaddig, míg a vizes fázis színtelenné válik. Egy utolsó vizes mosás után a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot petrol-éterrel vesszük fel. 9,6 g vegyületet kapunk, o.p.: 157 °C, kitermelés: 78 %.

1.1.3. 6-Metil-2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin - klór-hidrát

110 ml xilolhoz hozzáadunk 9,6 g (39,3 mmól) előző 1.2.2. példa szerint előállított nitrilt és 14,96 g (72,7 mmól) dimetil-ón-azidot. A reakcióelegyet 15 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, a szilárd anyagot leszűrjük és 115 ml toluol és 7 ml tetrahidrofuran elegyében szuszpendáljuk. Az elegyet jeges fürdőn lehűtjük, majd 2 órán keresztül sósavgázt buborékoltatunk át rajta. Az oldhatatlan részeket szűréssel elválasztjuk, majd toluollal és vízzel mossuk. 13 g vegyületet kapunk.

1.1.4. 6-Metil-2-[1(vagy 2)-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin

1 l diklór-metánhoz szobahőmérsékleten hozzáadunk 80,5 g (219 mmól) előző 1.1.3. példa szerint előállított vegyületet, 60 ml (547 mmól) N-metil-morfolint és 73,1 g (262 mmól) trietil-kloridot. Az oldatot éjszakán át keverjük, majd vízzel felvesszük, a szerves fázist kétszer mossuk vízzel és megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot minimális mennyiségű dietil-éterből kristályosítjuk. 119 vegyületet kapunk, o.p.: 176-177 °C; kitermelés: 87 %.

1.1.5. 6-Bróm-metil-2-[2-[1(vagy 2)-(trifenil-metil)-1(vagy 2)-H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin

300 ml szén-tetrakloridhoz hozzáadunk 10 g (189 mmól) előző 1.1.4. példa szerint előállított vegyületet és az elegyet 60 °C-ra melegítjük a teljes oldódásig. Ezen a hőmérsékleten egyszerre hozzáadunk 3,7 g (20,8 mmól) N-bróm-szukcinimidet és 60 mg (0,37 mól) α,α' -azobiszizobutironitrilt. Az

elegyet visszafolyató hűtő alatt 2-3 órán keresztül forraljuk, az N-bróm-szukcinimid eltűnéséig. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, hozzáadunk 100 ml vizet és 300 ml diklór-metánt. A szerves fázist többször mossuk vízzel, majd megszárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot diizopropil-éterrel eldörzsöljük. 90 %-os tisztaságú terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez. 10,3 g vegyületet kapunk.

1.2. 5-Butil-4,6-diazaspiro[2,4]hept-4-én-7-on-hidroklorid

15,6 g (121 mmól) etil-pentán-imidát és 13,5 g (117,4 mmól) 1-amino-1-ciklopropil-karbonsav-metil-észter 150 ml xilollal készített oldatát, amelyhez előzetesen 20 csepp ecetsavat is adtunk, visszafolyató hűtő alatt 8 órán keresztül forraljuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük és 12 n sósavval savanyítjuk. A képződött csapadékot leszűrjük.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,6-2,0 (tömött, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,0 (t, 2H).

1.3. 5-Butil-6-[[2-[2-[1(vagy 2)-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-4,6-diazaspiro[2,4]hept-4-én-7-on

0,35 g (1,73 mmól) 1.2. lépésben előállított hidrokloridhoz hozzáadunk 1 g (7,24 mmól) kálium-karbonátot és 1,42 g (1,87 mmól) előző 1.1. példa szerint előállított vegyületet, amely 80 %-os tisztaságú, valamint 6 ml dimetil-formamidot. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel

felvesszük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist kinyerjük, az oldószert ledesztilláljuk és vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként toluol/etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk.

1.4. 5-Butil-6-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil-4,6-diazaspiro[2,4]hept-4-én-7-on

0,5 g előző lépésben előállított vegyületet feloldunk 20 ml ecetsav-metanol 90:10 térfogatarányú oldószerelegyen és azt 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a kapott gumyszerű anyagot oszlop-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként etil-acetát/metanol/ecetsav 100:5:0,5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott terméket vízből kristályosítjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,77 (t, 3H), 1,17-1,4 (m, 2H), 1,42-1,75 (m, 6H), 2,5 (t, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,5-8 (m, 8H), 8,3 (d, 1H), 16,2-16,6 (tömött, 1H).

1.5. 5-Butil-6-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-4,6-diazaspiro[2,4]hept-4-én-7-on-dihidroklorid

Az 1.3. példa szerint előállított vegyületet minimális mennyiségű dietil-éterben feloldjuk, hozzáadunk 2 ekvivalens 4 n sósavat és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A hidroklorid kikristályosodik a reakcióelegyből. Leszűrjük és dietil-éterrel mossuk. O.p.: 128 °C (bomlik).

2. példa

2-Butil-3-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on

2.1. 2-Butil-3-[[2-[2-[1-(vagy 2)-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on

2.1.1. 2-Butil-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on -hidroklorid

A 2-butyl-3-[[2-[2-[1- (vagy 2)-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on-hidrokloridot az 1.2. lépésében leírt eljárással állítjuk elő 1-amino-1-ciklopentil-karbonsav-etil-észterből kiindulva.

2.1.2. 2-Butil-3-[[2-[2-[1(vagy 2)-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il]-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on

0,35 g (1,52 mmól) előző lépésben előállított hidroklorid 6 ml dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadunk 1 g (7,24 mmól) kálium-karbonátot és 1,25 g (1,64 mmól) előző 1.1. példa szerint előállított 80 %-os tisztaságú vegyületet. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel felvesszük és toluollal extraháljuk. A szerves fázist kinyerjük, az oldószert ledesztilláljuk és vízmentes magnézium-szulfát felett megszárítjuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként toluol/etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,8 g kívánt

vegyületet kapunk.

2.2. 2-Butil-3-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on

20 ml metanol/ecetsav 90:10 térfogatarányú oldószerkelegben feloldunk 0,8 g előző 2.1. lépésben előállított vegyületet és az oldatot 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószerkelet vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. 0,3 g kívánt vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,8 (t, 3H), 1,17-1,37 (m, 2H), 1,38-1,62 (m, 2H), 1,62-2 (m, 8H), 2,4 (t, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,6-8 (m, 6H), 3,5 (d, 1H), 16,2-16,6 (tömör, 1H).

3. példa

2-Butil-3-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,5]dec-1-én-4-on

3.1. 2-Butil-3-[[2-[2-(1(vagy 2)H-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,5]-dec-1-én-4-on

3.1.1. 2-Butil-1,3-diazaspiro[4,5]dec-1-én-4-on

11,3 g (8,8 mmól) etil-pentán-imidát és 11,56 g (6,7 mmól) 1-amino-1-ciklohexán-karbonsav-etil-észter 100 ml xilollal készített oldatát, amelyhez 0,6 ml ecetsavat is adunk, 8 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, az oldhatatlan részeket eltávolítjuk és az

oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A kapott terméket dietil-éterből átkristályosítjuk. O.p.: 124-125 °C.

3.1.2. 2-Butil-3-[[2-[2-(1(vagy 2)H-(trifenil-metil)-1(vagy 2)H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,5]-dec-1-én-4-on

25 ml N,N-dimetil-formamidhoz hozzáadunk 1,64 g (7,88 mmól) előző lépésben előállított vegyületet, 3 g (21,7 mmól) kálium-karbonátot és 5 g (7,47 mmól) 1. példa első lépése szerint előállított 90 %-os tisztaságú vegyületet. A reakcióelegyet éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml vízre öntjük, leszűrjük és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként toluol/etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 2,3 g kívánt vegyületet kapunk gumi formájában.

3.2. 2-Butil-3-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,5]-dec-1-én-4-on

0,59 g (0,8 mmól) előző lépésben előállított vegyület 20 ml metanol/ecetsav 90:10 térfogatarányú oldószerelegyével készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 5 órán keresztül forraljuk. A oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. 0,2 g kívánt vegyületet kapunk. O.p. 122-123 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,8 (g, 3H), 1,17-1,37 (m, 2H), 1,37-1,88 (tömött, 12H, 2,4 (t, 2H), 4,9 (s, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,6-8 (m, 6H), 8,35 (d, 1H).

Az 1. táblázatban feltüntetjük néhány találmány szerinti vegyület szerkezetét és fizikai tulajdonságait.

1. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

Vegyület-szám	R ¹	R ²	R ³	Só	O.p. (°C)	NMR spektrum
1.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-		d 0,77 (t,3H), 1,15-1,42 (m,8H), 1,5 (m,2H), 2,38 (m,2H), 4,9 (s,2H), 7,6 (d,2H), 7,6-8 (m,6H), 8,37 (d,1H), 16,2-16,6 (tömött,1H)
2.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-		d 0,62 (t,6H), 0,85 (t,3H), 1,22-1,42 (m,2H), 1,45-1,6 (m,2H), 1,67 (q,4H), 2,48 (t,2H), 4,9 (s,2H), 7,5-8 (m,8H), 8,3 (d,1H).
3.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		-		d, 0,77 (t,3H), 1,17-1,4 (m,2H), 1,42-1,75 (m,6H), 2,5(t,2H), 4,98 (s,2H), 7,5-8 (m,8H), 8,3 (d,1H), 16,2-16,6 (tömött, 1H).
4.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		2 HCl		
5.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		-	128 (bom- lik)	d 0,8 (t,3H), 1,17-1,37 (m,2H), 1,38-1,62 (m,2H), 1,62-2 (m,8H), 2,4 (t,2H), 4,95 (s,2H), 7,55 (d,2H), 7,6-8 (m,6H), 3,5 (d,1H), 16,2-16,6 (tömött, 1H).
6.	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-(CH ₂) ₅ -		-	122- 123	d 0,8 (t,3H), 1,17-1,37 (m,2H), 1,37-1,88 (tömött,12H), 2,4(t,2H), 4,9 (s,2H), 7,5(d,2H), 7,6-8 (m, 6H), 8,35 (d,1H).

Jelmagyarázat:

A "Só" oszlopban 2 HCl dihidrokloridot jelöl.

Az ¹H-NMR spektrumot 200 MHz-en dimetil-szulfoxidban mértük.

A találmány szerinti vegyületeket farmakológiai vizsgálataknak vetettük alá, amelyekből kiderült, hogy a vegyületek az angiotenzin II antagonistái.

[³H]-angiotenzin II kapcsolódásának vizsgálata
nyúl mellékvesekérgéhez

2-3 kg-os Fauves de Borgogne hímnemű nyulakat használunk. A nyulakat nyaki kitekeréssel leöljük, majd kivesszük a mellékvesemirigyeket és a kérgét egy jéggel hűtött tenyésztőedénybe vágjuk. Az edényt 10 ml 1 mmólos trisz(hidroximetil)-amino-metán jéggel hűtött pufferoldatba helyezzük, amely 0,33 mól szacharózt és 1 mmól etilén-diamin-tetraecetsavat is tartalmaz, és amelynek a pH-ját sósavval 7,4-re állítjuk be. A szövetet elektromos Potter készülék segítségével homogenizáljuk a dugattyú 13 oda-vissza járatásával, percnenként 12000 fordulat sebességgel. A preparátum térfogatát 25 ml-re egészítjük ki trisz-szacharóz pufferral, majd 15 percig 1075 g-vel centrifugáljuk. A felülúszót megőrizzük. Az üledéket 10 ml trisz-szacharóz pufferban szuszpendáljuk, majd ismét homogenizáljuk elektromos Potter készülékkel, majd a fentiekben ismertett körülmények között centrifugáljuk. A kapott felülúszót egyesítjük az előzővel, majd 30 percig 47800 g-vel centrifugáljuk. Végül az üledékeket 150 térfogatrész (vagyis 100 mg szövet 15 ml pufferban) 50 mmólos trisz-HCl pufferral felvesszük, amely puffer 150 mmól NaCl-t, 5 mmól etilén-diamin-tetraecetsavat, 1,25 µg/ml bacitracint, 100 µmól fenil-metilszulfonil-fluoridot és 0,2 % szarvasmarha szérumalbumin tar-

talmaz (a pH 25 °C-on 2,4).

Ez a szuszpenzió tartalmazza a mellékvesekéreg mikroszómáit, ezt az alábbiakban ismertetett vizsgálatokhoz további kezelés nélkül használjuk.

100 μ l alikvot mennyiségű szuszpenziókat inkubálunk [3 H]-angiotenzin II (New England Nuclear, fajlagos aktivitása 61 Ci/mmól) jelenlétében 1 ml végső térfogatú trisz-HCl pufferban, amelynek összetételét az előzőekben ismertettük. Az inkubálást 30 percig végezzük 25 °C-on, majd a mikroszómákat 0,45 μ m-es, előzetesen 1 %-os szarvasmarha szérumalbumin oldatban való áztatással kondicionált Millipore HAWP cellulóz nitrát szűrőn leszűrjük. A szűrleteket háromszot 5 ml jéghideg trisz-HCl pufferral mossuk. A szövethez kapcsolódó és a szűrőkön visszamaradó radioaktivitás mennyiségét szcintillációs spektrométerrel mérjük.

A [3 H]-angiotenzin II nem specifikus kötődését úgy mérjük, hogy a vizsgálandó mintát 1 μ mól nem radioaktív angiotenzin II jelenlétében inkubáljuk. Ez a nem specifikus kapcsolódás a szűrőhöz rögződő radioaktivitás összes mennyiségének 5-10 %-át teszi ki. A specifikus kapcsolódás a szűrőn kapott összes radioaktivitás és a nem specifikus radioaktivitás különbsége. Megmérjük a [3 H]-angiotenzin II kapcsolódását a vizsgálandó vegyületek különböző koncentrációi jelenlétében és grafikusán meghatározzuk a CI_{50} -et, amely a vizsgált vegyület azon koncentrációja, amely a [3 H]-angiotenzin II specifikus kötődését 50 %-osan gátolja.

A találmány szerinti vegyületek CI_{50} értéke <50 nmól.

Angiotenzin II patkány vérnyomására gyakorolt
hatásának gátlása

Hímnemű, 250-280 gramm tömegű patkányokat (Sprague-Dawley, Charles River France) használunk, amelyeket nátrium-pentobarbitállal (55 mg/kg i.p.) érzéstelenítünk és mesterséges lélegeztetés alatt tartunk (Harvard lélegeztető készülék, 70 ml/perc légzési frekvencia, 1 ml/100 g testtömeg levegő térfogat). Az állatokba egy fémtüskét szúrunk, a jobb szemüregén keresztül vezetjük be, végig a gerincoszlopon. Kivágjuk a jobb és baloldali kóboridegeket (bivagotómia); lekötjük a jobboldali fej-erőeret, a baloldali fej-erőeret katéterezzük annak érdekében, hogy a vérnyomást egy nyomásmérő cellával (Statham P23Db típus) mérjük. Egy combi vénát katéterezzünk annak érdekében, hogy a különböző vegyületeket azon keresztül adagoljuk.

Megmérjük az átlagos vérnyomásváltozásokat, amelyeket az intravénásan adagolt angiotenzin vált ki (0,5 μ g/kg dózisban) a találmány szerinti vegyületek adagolása előtt, valamint ezeket a változásokat, amelyeket ugyanilyen körülmények között az 5 perccel a találmány szerinti vegyületek intravénás adagolása után és 30 perccel a vegyületek orális adagolása után adagolt angiotenzin vált ki. A találmány szerinti vegyületeket 0,01-100 mg/kg dózisban adagoljuk.

Az angiotenzinre adott összehasonlító reakció gátlásának százalékát használjuk annak megállapítására, hogy mekkora a találmány szerinti vegyületek angiotenzin II antagonistahatása.

A találmány szerinti vegyületeket vagy megfelelő sóikat különféle magas vérnyomással, szív-, vese- vagy tüdőelégtelenséggel kapcsolatos patológias állapotok, valamint glaukóma kezelésére lehet használni.

A találmány szerinti vegyületek vagy megfelelő sóik használhatók továbbá egyéb szív-érrendszeri hatású hatóanyagokkal, például diuretikumokkal, α -blokkolókkal, β -blokkolókkal, kalcium-antagonistákkal vagy az angiotenzin I konverziós enzim inhibitoraival kombinálva.

A találmány szerinti vegyületek vagy megfelelő sóik kiszerezhetők bármely olyan alkalmas gyógyszerészeti készítmény formájában, amely orális, parenterális, intramuszkuláris vagy rektális adagolásra megfelel, így például tabletta, kapszula, lágy kapszula, steril oldat vagy szuszpenzió, kúp vagy hasonló formájában.

Glaukóma kezeléséhez a találmány szerinti vegyületeket kiszerezhetjük tabletta, kapszula, injektálható oldat vagy helyileg alkalmazandó szemkészítmény formájában.

A találmány szerinti vegyületeket a betegeknek naponta betegenként 1-1000 mg dózisban adhatjuk egyszerre vagy több részre elosztva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű 3-(kinolin-6-il-metil)-4H-imidazol-4-on-származékok, ahol

R^1 jelentése 2-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy egy $(CH_2)_n$ -aryl-csoport, amelyben n értéke 0 és 3 közötti szám, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szénatomos)-alkil-csoportot alkot, és gyógyászatilag alkalmazható savakkal és bázisokkal alkotott addíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyek képletében

R^1 jelentése 2-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szénatomos)-alkil-csoportot alkot.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek közül azok, amelyek képletében

R^1 jelentése butilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szén-

tomos)-alkil-csoportot alkot.

4. 5-Butil-6-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-4,6-diazaspiro[2,4]hept-4-én-7-on.

5. 2-Butil-3-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-on.

6. 2-Butil-3-[[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-kinolin-6-il]-metil]-1,3-diazaspiro[4,5]dec-1-én-4-on.

7. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti - és sóik előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy (VII) általános képletű vegyületet, ahol L jelentése kilépőcsoport és R^4 jelentése egy $CR^5R^6R^7$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-2 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, egy (VIII) általános képletű imidazolonnal reagáltatunk, ahol R^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 2-5 szénatomos alkilcsoport, R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy $(CH_2)_n$ -aril általános képletű csoport, ahol n értéke 0 és 3 közötti egész szám, vagy R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo[3,8]alkil-csoportot alkot,

majd a kapott (IX) általános képletű vegyületről a védőcsoportot eltávolítjuk, és

kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk.

8. Gyógyszer, **azzal jellemezve, hogy** egy az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

9. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve, hogy** egy az

1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és valamely megfelelő vivőanyagot tartalmaz.

10. (IX) általános képletű vegyületek, ahol

R^1 jelentése 2-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy egy $(CH_2)_n$ -aril-csoport, amelyben n értéke 0 és 3 közötti szám, vagy

R^2 és R^3 az imidazolgyűrűvel együtt egy spirociklo(3-8 szénatomos)-alkil-csoportot alkot, és

R^4 jelentése egy $CR^5R^6R^7$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-2 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, amelyek hasznos intermedierek az 1. igénypont szerinti vegyületek előállításához.

11. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, **azzal jellemezve, hogy** egy vagy több a 7. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti - vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverünk és a keveréket gyógyszerkészítménnyé kissereljük.

+ 2 lap mellé

1/1

A meghatalmazott:

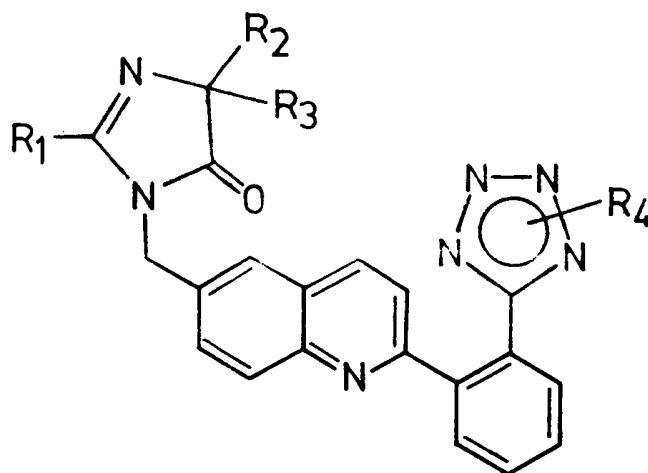
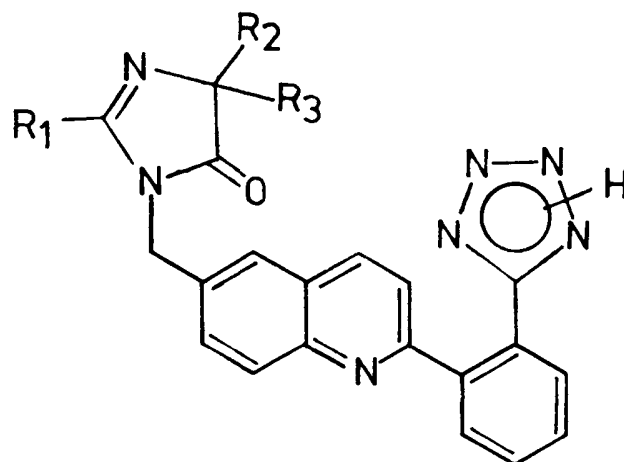
DANLUX
Szabványi és Védjegy Iroda Kft.
12.

3560/93

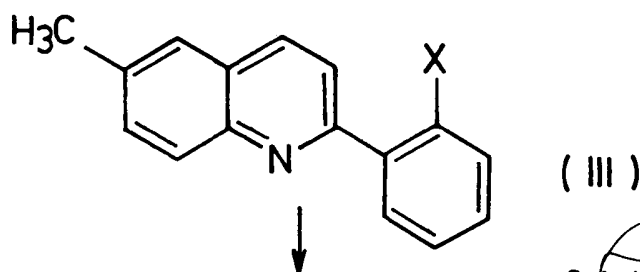
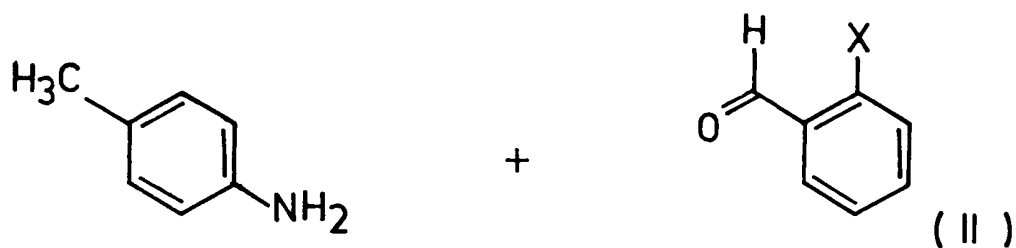
184684
69704

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

2/1



1. reakcióvázlat



1. reakcióvázlat folytatása

2/2

