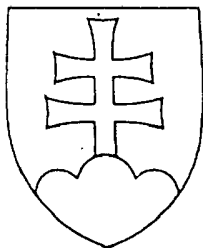


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) 144-93

(13) A3

5(51) C 07 D 401/12, 403/12,
233/68, 401/14,
403/14,
A 61 K 31/40, 31/445

(22) 26.02.93

(32) 27.02.92

(31) P 42 06 043.5

(33) DE

(40) 06.10.93

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) HANKO Rudolf, Düsseldorf, DE; DRESSEL Jürgen, Wuppertal, DE; FEY Peter, Wuppertal, DE; HUBSCH Walter, Wuppertal, DE; KRÄMER Thomas, Wuppertal, DE; MÜLLER Ulrich, Wuppertal, DE; MÜLLER - GLEIMANN Matthias E., Solingen-Ohligs, DE; BEUCK Matrin, Erkrath, DE; KAZDA Stanislav, Wuppertal, DE; HIRTH-DIETRICH Claudia, Wuppertal, DE; KNORR Andreas, Erkrath, DE; STASCH Johannes-Peter, Wuppertal, DE; WOHLFEIL Stefan, Hilden, DE; YALKINOGLU Ozkan, Wuppertal, DE;

(54) Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly

(57) Riešenie sa týka nových sulfonylbenzylsubstituovaných imidazolov všeobecného vzorca I, v ktorom majú substituenty významy uvedené v popise, ktoré sa môžu použiť v liečivách, obzvlášť na ošetrovanie vysokého krvného tlaku a aterosklerózy. Uvedené zlúčeniny sa môžu vyrobiť reakciou imidazolaldehydov najprv so sulfonylbenzyl zlúčeninami a potom oxidáciou alebo redukciou aldehydovej funkcie.

Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly

Oblasť techniky

Vynález sa týka sulfonylbenzylsubstituovaných imidazolov, spôsobu ich výroby a ich použitia v liečivách, obzvlášť ako prostriedkov znižujúcich krvný tlak a aniaterosklerotických prostriedkov.

Doterajší stav techniky

Je známe, že renín, proteolytický enzým, odštiepuje in vivo z angiotenzinogénu dekaeptid angiotenzín I, ktorý sa opäť v pľúcach, obličkách alebo iných tkanivách odbúrava na krvný tlak zvyšujúci oktapeptid angiotenzín II. Rôzne efekty angiotenzínu II, ako je napríklad vazokonštrikcia, retencia sodných iónov v obličkách, uvoľňovanie aldosterónu v nadobličkách a zvyšovanie tonusu sympatického nervového systému, pôsobí synergicky v zmysle zvyšovania krvného tlaku.

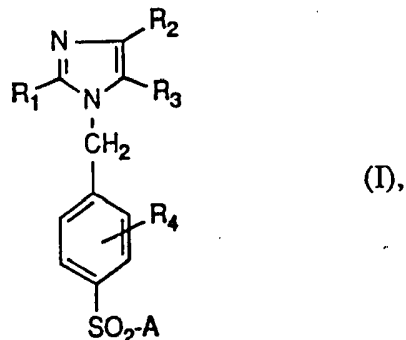
Okrem toho má angiotenzín II tú vlastnosť, že podporuje rast a rozmnožovanie buniek, ako sú napríklad bunky srdcového svalu a bunky hladkého svalstva, pričom tieto pri rôznych stavoch choroby (napríklad hypertónia, ateroskleróza a srdcová insuficiencia) zmnožené rastú a proliferujú.

Možným zásahom do renín-angiotenzínového systému (RAS) je vedľa inhibície renínovej aktivity inhibícia aktivity angiotenzi-konverzného enzýmu (ACE), ako i blokáda angiotenzín II-receptorov.

V publikáciach EP 324 377 A2, EP 403 158 A2 a EP 403 159 A2 sú popísané fenyl(alkyl)imidazolové kyseliny a imidazolylalkénové kyseliny.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú zlúčeniny obecného vzorca



v ktorom

- R^1 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu s vždy až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú poprípade substituované cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami, alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami,
- R^2 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami,
- R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou až so 4 uhlíkovými atómami, alebo znamená skupinu vzorca

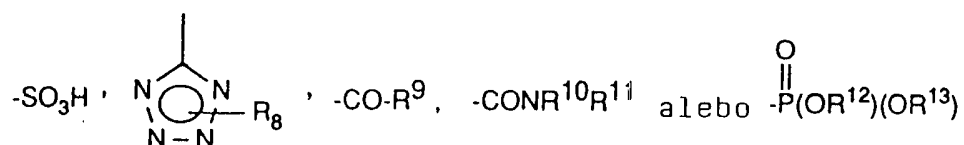


pričom

- R^5 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu až s 8 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu alebo fenoxyskupinu, a
- R^6 a R^7 sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^4 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až s 6 uhlíkovými atómami, alebo skupinu vzorca $-OX$.

A znamená cez dusíkový atóm viazaný trojčlenný až osemčlenný, nasýtený heterocyklus až s 2 ďalšími heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík alebo kyslík, ktorý je prípadne až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný perfluóralkylovou skupinou až s 5 uhlíkovými atómami alebo zbytkom vzorca



pričom

R^8 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu,

R^9 má význam uvedený vyššie pre substituent R^5 a je s ním rovnaký alebo rôzny.

R^{10} a R^{11} majú významy uvedené pre substituenty R^6 a R^7 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne a

R^{12} a R^{13} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

ako aj ich soli.

Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať tiež vo forme svojich solí. Všeobecne je tu možné uviesť soli s organickými alebo anorganickými bázami alebo kyselinami.

V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sulfonylbenzylsubstituovaných imidazolov môžu byť soli látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, sulfónovými kyselinami alebo karboxylovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfonovou, kyselinou benzénsulfonovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou trifluór-octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vinnou alebo kyselinou benzoovou.

Ako fyziologicky neškodné soli je možné rovnako uviesť kovové alebo amóniove soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu, majúce voľnú karboxylovú skupinu. Obzvlášť výhodné sú napríklad sodné soli, draselné soli, horečnaté soli alebo vápenaté soli, ako i amónne soli, odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad etylamín, dietylamín, trietylamín, dietanolamín, trietanolamín, dicyklohexylamín, dimetylamínoetanol, arginín, lyzín alebo etyléndiamín.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa chovajú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry), alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Predložený vynález sa týka ako antipódov, tak tiež racemických foriem, ako aj diastereomérnych zmesí. Racemické formy sa dajú rovnako ako diastereoméry známymi spôsobmi rozdeliť na stereoizomérne jednotné súčasti (viz E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Trojčlenný až osemčlenný heterocyklus, viazaný cez dusíkový atóm a ktorý okrem toho môže obsahovať ako heteroatómy až dva atómy kyslíka, síry a/alebo dusíka, znamená všeobecne azetidinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu. Výhodné sú päťčlenné a šesťčlenné kruhy

s jedným kyslíkovým atómom a/alebo až dvoma dusíkovými atómami, ako je napríklad piperidylová skupina, morfolinylová skupina alebo pyrrolidinylová skupina. Obzvlášť výhodná je piperidylová skupina a pyrrolidinylová skupina.

Výhodné sú zlúčeniny obecného vzorca I

v ktorom

- R¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu vždy až so 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne substituované cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou alebo cyklohexylovou skupinou, alebo cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu,
- R² znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami,
- R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, metoxyskupinou alebo etoxyskupinou, alebo skupinu vzorca
- CO-R⁵ alebo -CO-NR⁶R⁷ .

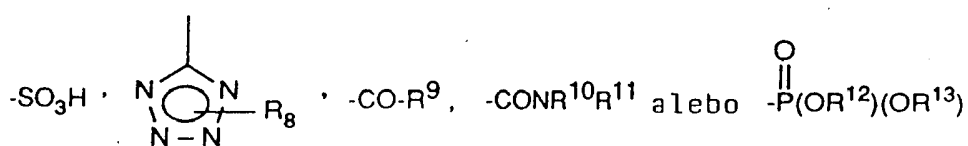
pričom

- R⁵ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu až so 6 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu alebo fenoxyskupinu, a
- R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami,
- R⁴ znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru alebo brómu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, alebo skupinu vzorca -OX .

pričom

X znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú azetidinylovú skupinu, piperidylovú skupinu, pyrrolidinylovú skupinu alebo morfolinylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované trifluórmetylovou skupinou alebo zbytkom vzorca



pričom

R⁸ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu,

R⁹ má význam uvedený vyššie pre substituent R⁵ a je s ním rovnaký alebo rôzny,

R¹⁰ a R¹¹ majú významy uvedené pre substituenty R⁶ a R⁷ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne a

R¹² a R¹³ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

ako aj ich soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny obecného vzorca I,

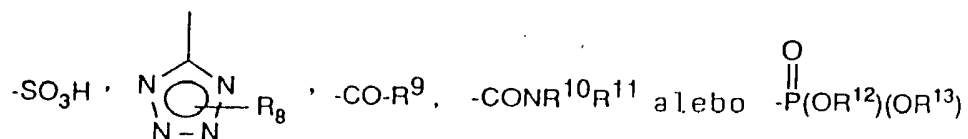
v ktorom

- R¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu vždy až so 4 uhlíkovými atómami alebo cyklopropylovú skupinu,
- R² znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami,
- R³ znamená hydroxymetylovú skupinu alebo skupinu vzorca

-CO-R⁵ alebo -CO-NR⁶R⁷ ,

pričom

- R⁵ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, hydroxy skupinu, benzyloxy skupinu alebo fenoxyskupinu, a
- R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami,
- R⁴ znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až s 3 uhlíkovými atómami, alebo skupinu vzorca -OX ,
- pričom
- X znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami a
- A znamená cez dusíkový atóm viazanú piperidylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu, ktoré sú prípadne substituované trifluórmetylovou skupinou alebo zbytkom vzorca



pričom

R^8 znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo trifenylmetylovú skupinu,

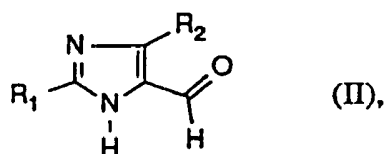
R^9 má význam uvedený vyššie pre substituent R^5 a je s ním rovnaký alebo rôzny,

R^{10} a R^{11} majú významy uvedené pre substituenty R^6 a R^7 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne a

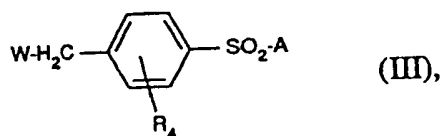
R^{12} a R^{13} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

ako aj ich soli.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby zlúčenín obecného vzorca I podľa predloženého vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že sa nechajú reagovať aldehydy obecného vzorca II,

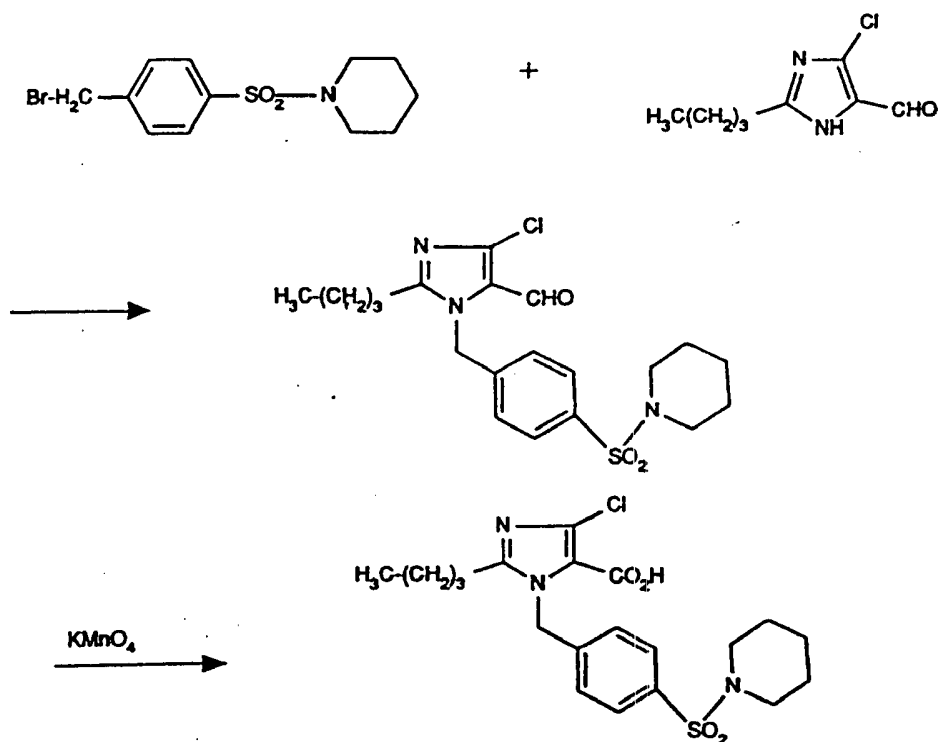


v ktorom majú R^1 a R^2 vyššie uvedený význam, najprv so zlúčeninami obecného vzorca III,



v ktorom majú R^4 a A vyššie uvedený význam a W predstavuje atóm halogénu, výhodne brómu v interných rozpúšťadlách, poprípade za prítomnosti báz a potom sa aldehydová funkcia oxiduje alebo redukuje za prípadného použitia známych metód, pre prípad esterov sa pomocou obvyklých metód tiež dodatočne esterifikuje, prípadne pre prípad kyselín sa estery zmydelnia, pre prípad amidov sa prevádza amidácia, poprípade cez stupeň aktivovaných karboxylových kyselín za prítomnosti bázy a/alebo dehydratačného činidla a pre prípad, že R^8 neznamena vodíkový atóm, nasleduje alkylácia.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné napríklad znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Ako rozpúšťadlá sú pre uvedený spôsob vhodné bežné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán alebo glykoldimetyléter, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, halogénuhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, dichlóretylén, trichlóretylén alebo chlórbenzén, a ďalej etylester kyseliny octovej, alkoholy, ako je napríklad etylalkohol alebo terc.-butanol, trietylamín, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, acetonitril, acetón alebo nitrometán. Rovnako tak je možné použiť zmesí uvedených rozpúšťadiel. Pre rôzne kroky je výhodný tetrahydrofurán, metylénchlorid, toluén alebo dimetylformamid.

Ako bázy sú pre spôsob podľa predloženého vynálezu vhodné všeobecné anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid bárnatý, uhličitany alkalických kovov, ako je napríklad uhličitán sodný alebo uhličitán draselný, uhličitany kovov alkalických zemín ako je napríklad uhličitán vápenatý, alkoholáty alebo amidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad etanolát sodný alebo draselný, metanolát sodný alebo draselný, terc.-butylát sodný alebo draselný alebo litiumdiizopropylamid (LDA), organické amíny (trialkyl/C₁-C₆/ - amíny), ako je napríklad trietylamín alebo N,N-diizopropylamín, alebo heterocykly, ako je napríklad 1,4-diazabicyklo [2.2.2] oktán (DABCO), 1,8-diazabicyklo [5.4.0] undec-7-en (DBU), pyridín, diaminopyridín, metylpiperidín alebo morfolín. Ako bázu je možno tiež použiť alkalické kovy, ako je napríklad sodík, alebo ich hydridy, ako je napríklad hydrid sodný. Ako výhodný je možné uviesť hydrid sodný.

Všeobecne sa bázy používajú v množstve 0,05 mol až 10 ml, výhodne 1 mol až 2 mol, vzťahnuté na jeden mól zlúčeniny obecného vzorca III.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa vykonáva všeobecne pri teplote $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Spôsob podľa predloženého vynálezu sa všeobecne vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Oxidácia sa obyčajne vykonáva v jednom z vyššie uvedených rozpúšťadiel, výhodne s terc.-butanolom, za použitia oxidačných činidiel, ako je napríklad manganistan draselný, chromylchlorid, dusičnan ceramonný, oxid strieborný, oxid seleničitý alebo oxid chrómový v spojení s anhydridom kyseliny octovej. Výhodný je manganistan draselný.

Oxidácia sa vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa. Výhodný je normálny tlak. Oxidácia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri teplote miestnosti.

Redukcia alkoxykarbonylových zlúčenín alebo aldehydov na zodpovedajúce alkoholy sa vykonáva všeobecne pomocou hydridov, ako je napríklad lítiumalumíniumhydrid alebo natriumbórhydrid, výhodne s natriumbórhydridom, v interných rozpúšťadlách, ako sú étery, uhľovodíky alebo alkoholy alebo ich zmesí, výhodne v éteroch, napríklad v dietylétere, tetrahydrofuráne alebo dioxáne, alebo v alkoholoch, napríklad v etylalkohole. V prípade aldehydov sa výhodne pracuje s natriumbórhydridom v tetrahydrofuráne pri teplote v rozmedzí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, obzvlášť $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, za normálneho tlaku.

Ako rozpúšťadlá pre alkyláciu sú vhodné bežné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria výhodne étery, ako je napríklad dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán alebo glykoldimetyléter, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, halogenuhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, dichlóretylén, trichlóretylén alebo chlórbenzén, a ďalej etylester kyseliny octovej, trietylamin, pyridín, dimetylsulfoxid, dimetylformamid, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, acetonitril, acetón alebo nitrometán. Rovnako tak je možné použiť zmesí uvedených rozpúšťadiel. Výhodný je tetrahydrofurán.

Alkylácia sa vykonáva vo vyššie uvedených rozpúšťadlách pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C a výhodne pri teplote miestnosti až 100 °C a za normálneho tlaku.

Amidácia sa vykonáva všeobecne v interných rozpúšťadlách za prítomnosti bázy a dehydratačného činidla.

Ako rozpúšťadlá sú tu vhodné interné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria halogénové uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, 1,2-dichlóretán, trichlóretán, tetrachlóretán, 1,2-dichlóretylén alebo trichlóretylén, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, a ďalej nitrometán, dimetylformamid, acetonitril alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej. Rovnako tak je možné použiť zmesí uvedených rozpúšťadiel. Ako obzvlášť výhodný je možné uviesť dichlórmetán.

Ako bázy pre amidáciu sú vhodné bežné báze zlučnin. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid litný, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid

barnatý, hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydrid sodný, uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, uhličitan kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitan vápenatý, alkoholáty kovov, ako je napríklad etanolát sodný alebo draselný, metanolát sodný alebo draselný, alebo terc.-butylát draselný, alebo organické amíny, ako je napríklad trietylamin, benzyltrimetylamóniumhydroxid, tetrabutylamóniumhydroxid, pyridín, alebo N-metylpiperidín.

Amidácia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne 25 °C až 40 °C.

Amidácia sa všeobecne vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní amidácie sa používa báza všeobecne v množstve 1 až 3 móly, výhodne 1 až 1,5 mólu, vzťahované na jeden mol odpovedajúcej karboxylovej kyseliny.

Ako dehydratačné činidlá sú vhodné karbodiimidy, ako je napríklad diizopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydrochlorid, karbonylové zlúčeniny, ako je napríklad karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové zlúčeniny, ako je napríklad 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, ďalej anhydrid kyseliny propanfosforečnej, izobutylchlórformiát, benzotriazolyloxy-tris-(dimetylamo)fosfonium-hexafluórfosfát, difenylesteramid kyseliny fosfónovej, chlorid kyseliny metánsulfónovej alebo tionylchlorid, poprípade za prítomnosti bázy, ako je napríklad trietylamin, N-etylmorfolín, N-metylpiperidín, dicyklohexylkarbodiimid alebo N-hydroxysukcinimid (viz. J.C. Sheehan, S.L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 /1973/; F.E. Freeman a kol., J. Biol. Chem. 225, 507 /1982/ a N.B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13,

403 /1979/, 17, 187 /1981/).

Esterifikácia sa prevádza pomocou obvyklých metód tak, že sa odpovedajúce karboxylové kyseliny ($R^5 = OH$) nechajú reagovať, poprípade tiež cez aktivovaný stupeň, s odpovedajúcimi alkoholmi, pri teplote v rozmedzí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne pri teplote $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a za normálneho tlaku.

Zmydelnenie esterov karboxylových kyselín sa vykonáva známymi metódami tak, že sa na ester pôsobí v interných rozpúšťadlách obvyklými bázami.

Ako bázy pre zmydelnenie sú vhodné bežné anorganické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid bárnatý, alebo uhličitan alkalických kovov, ako je napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan sodný. Obzvlášť výhodne sa používa hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Ako rozpúšťadlo je pre zmydelnenie vhodná voda, alebo organické rozpúšťadlá obvyklá pre zmydelňovanie. K týmto patria výhodne alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol, izopropylalkohol alebo butylalkohol, alebo étery, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dioxán, alebo tiež dimetylformamid a dimetylsulfoxid. Obzvlášť výhodne sa používajú alkoholy, ako napríklad metylalkohol, etylalkohol, propylalkohol alebo izopropylalkohol. Rovnako tak je možné používať zmesi uvedených rozpúšťadiel.

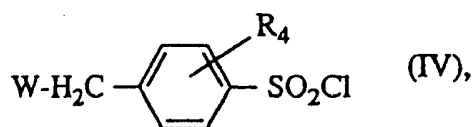
Zmydelňovanie sa vykonáva pri teplote v rozmedzí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Všeobecne sa zmydelňovanie vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zníženého alebo zvýšeného tlaku.

napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní zmydelňovania sa báza používa v množstve 1 až 3 móly, výhodne 1 až 1,5 mólu, vzťahnuté na jeden mól esteru. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Zlúčeniny obecného vzorca III sú nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa nechajú reagovať substituované chloridy kyseliny benzylsulfónovej obecného vzorca IV,



v ktorom majú R^4 a W vyššie uvedený význam, so zlúčeninami obecného vzorca V



v ktorom má A vyššie uvedený význam, v jednom z vyššie uvedených rozpúšťadiel za prítomnosti bázy výhodne v dichlórmetáne s trimetylamínom.

Všeobecne sa reakcia vykonáva za normálneho tlaku, je však ale tiež možné pracovať za zníženého alebo zvýšeného tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Pri vykonávaní reakcie sa báza používa všeobecne v množstve 1 až 4 móly, výhodne 1 až 1,5 mólu, vzťahnuté na jeden mól zlúčeniny obecného vzorca IV. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov.

Reakcia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí -40 °C až 40 °C, výhodne -30 °C až 0 °C a za normálneho tlaku.

Zlúčeniny obecných vzorcov IV a V sú známe, alebo sa môžu pomocou známych metód vyrobiť.

Zlúčeniny obecného vzorca II sú známe alebo sa môžu pomocou bežných metód vyrobiť (viď napríklad Beilstein 9, 511).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu obecného vzorca I sa vyznačujú nepredpokladateľným cenným farmakologickým spektrom účinku.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu majú špecifický A II-antagonistický účinok, pretože inhibujú väzbu angiotenzínu II na A II-receptory. Potlačujú vazokonstriktické a sekréciu aldosterónu stimulujúceho efekty angiotenzínu II. Okrem toho inhibujú proliferáciu buniek hladkých svalov.

Uvedené zlúčeniny sa teda môžu používať na ošetrovanie arteriálnej hypertónie a aterosklerózy. Okrem toho sa môžu použiť na ošetrovanie koronárnych ochorení srdca, srdcovej insuficiencie, porúch napätia mozgu, ischemických ochorení mozgu, porúch periférneho prekrvenia, porúch funkcie obličiek a nadobličiek, bronchospasticky a vaskulárne spôsobených onemocnení dýchacích ciest, retencie sodíka a opuchlín.

Okrem toho majú uvedené substancie natriuretický a diuretický účinok. Tento účinok sa prejavuje vo vyplavovaní opuchlín pri patologickom zväčšení množstva kvapaliny kardiálneho a nekardiálneho pôvodu.

Skúšky blokády kontrakcií, spôsobených agonistami

Králici oboch pohlaví boli usmrtení ranou do väzov a vykrvácaní alebo prípadne usmrtení po narkóze Nembutalom (cca 60 - 80 mg/kg i.v.) otvorením toraxu. Aorta toraxu bola vybratá a zbavená priľnutých väzbových tkanív, rozrezaná na prstencové segmenty o šírke 1,5 mm a jednotlivé boli spracované za počiatočného zaťaženia asi 3,5 g v 10 ml organového kúpeľa so živým roztokom Krebs-Henseleit, sytým oxidom uhličitým a temperovaným na 37 °C, s nasledujúcim zložením:

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

Kontrakcie boli evidované izometricky na Satham UC2-Zellen cez mostíkový zosilovač (ifd Mülheim, poprípade DSM Aalen) a digitalizované a vyhodnocované pomocou prístroja A/D-Wandler (System 570, Keithley, München). Prevádzanie vyhodnotenia kriviek účinkov agostínov (DWK) prebieha hodinovo. Pre každú DWK boli do kúpeľa aplikované 3 eventuálne 4 jednotlivé koncentrácie v štvorminutových intervaloch. Po konci DWK a po nasledujúcich vymývacích cykloch (šestnásťkrát vždy 5 s/min vyššie uvedeným živným roztokom) sa končí 28-minútová kľudová, poprípade inkubačná fáza, behom ktorej spravidla dosahujú kontrakcie opäť východzie hodnoty.

Tie hodnoty, ktoré v normálnom prípade patrili 3. DWK, boli použité ako porovnávacie hodnoty pre hodnotenie substancií, testovaných v ďalšom priebehu, ktoré boli u nasledujúcich DWK aplikované do kúpeľa v stúpajúcich dávkach od začiatku inkubácie. Každý prstenec aorty bol pritom stimulovaný po celý deň vždy

rovnakým agonistom.

Agonisti a ich štandardné koncentrácie (aplikačný objem pre jednotlivú dávku = 100ul)

KCl	22,7; 32,7; 42,7; 52,7	mmol/l
1-noradrenalín	3×10^{-9} ; 3×10^{-8} ; 3×10^{-7} ; 3×10^{-6}	g/ml
serotonín	10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
B-HT 920	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/ml
metoxamín	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	g/l
angiotenzín	3×10^{-9} ; 10^{-8} ; 3×10^{-8} ; 10^{-7}	g/l

Pre výpočet IC_{50} (koncentrácia, pri ktorej skúmaná látka spôsobuje 50% inhibíciu) sa berie za základ efekt vždy 3 submaximálnych koncentrácií agonistu.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu inhibujú v závislosti na dávke kontrakcie izolovanej králičej aorty, indukovanej angiotenzínom II. Tieto kontrakcie, indikované depolarizáciou draslíkom alebo inými agonistami, neboli inhibované vôbec alebo len slabo vo vysokých koncentráciách.

T a b u l k a A

Inhibícia kontrakcií ciev in vitro na izolovaných prstencoch aort králikov

IC_{50} [nM] u. kontrakcií, indukovaných:

por.č	AII IC_{50} [nM]
15	202
16	309
19	44
25	5
21	250

Meranie krvného tlaku u potkanov infundovaných angiotenzínom II

Samci potkanov Wistar (Moellegaard, Kopenhagen, Dánsko) o telesnej hmotnosti 200 - 350 g, boli anestéziovaní tiopentalom (100 mg/kg i.p.). Po tracheotómii bol do femorálnej artérie zavedený katéter na meranie tlaku krvi a do femorálnej vény jeden katéter pre infúziu angiotenzínu II a jeden katéter na aplikáciu substancií. Po dávke ganglioblokátora pentolína (5 mg/kg i.v.) bola odštartovaná infúzia angiotenzínu II (0,3 µg/kg/min). Akonáhle hodnoty krvného tlaku dosiahli stabilnú hladinu, bola aplikovaná testovaná látka buď intravenózne alebo orálne ako suspenzia, poprípade roztok v 0,5 % tylóze. Zmeny krvného tlaku vplyvom testovaných látok sú uvedené v nasledujúcej tabuľke B ako stredné hodnoty + - SEM.

Stanovenie antihypertenzívneho účinku na neuspaných hypertenzívnych potkanoch

Orálne antihypertenzívne pôsobenie zlúčenín podľa predloženého vynálezu bolo skúšané na neuspaných potkanoch, u ktorých bola chirurgicky vyvolaná jednostranná stenóza obličkovej artérie. K tomu bola zúžená pravá obličková artéria striebornou tlačkou a svetlosti 0,18 mm. Pri tejto forme hypertónie je plazmová renínová aktivita zvýšená v prvých šiestich týždňoch po zásahu.

Arteriálny krvný tlak týchto zvierat bol meraný v definovaných časových intervaloch nekrvavou cestou "manžetou na chvostovej žile". Skúšané látky boli aplikované v rôznych dávkach pomocou pažerákovej sondy intragastrálne (orálne) rozptýlené do suspenzie tylózy. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu znižujú arteriálny krvný tlak hypertenzných potkanov v klinicky relevantnom dávkovaní.

Okrem toho zlúčeniny podľa predloženého vynálezu inhibujú v závislosti na dávke špecifickú väzbu rádioaktívneho angiotenzínu II.

Interakcia zlúčenín podľa vynálezu s receptorom angiotenzínu II na membránových frakciách kôry nadobličiek (hovädzí dobytok)

Kôra nadobličiek hovädzieho dobytku, ktorá bola čerstvo vybraná a opatrne zbavená drene, bola ďalej rozdrvená v roztoku glukózy (0,32 M) za pomoci Ultra-Turraxu (Janke & Kunkel, Staufen i.B) na hrubý membránový homogenát a v dvoch centrifugačných stupňoch parciálne vyčistená na membránové frakcie.

Pokusy na väzbu receptorov sa uskutočnili na čiastočne vyčistených membránových frakciách kôry hovädzích nadobličiek s rádioaktívnym angiotenzínom II v testovacích komôrkach o obsahu 0,25 ml tak, že jednotlivé obsahovali parciálne vyčistené membrány (50 - 80 µg), ^3H -angiotenzín II (3 - 5 nM) a testovací pufový roztok (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl_2 0,25 % BSA) skúšanej substancie. Po inkubačnej dobe 60 minút pri teplote miestnosti bola nenaviazaná rádioaktivita vzoriek separovaná pomocou navlhčeného skleneného filtra (Whatman GF/C) a naviazaná rádioaktivita bola zmeraná po premytí bielkoviny ľadovým pufrom (50 mM Tris/HCl pH 7,4, 5 % PEG 6000) spektrofotometricky v scintilačnom koktaile. Analýza hrubých dát sa vykonávala pomocou počítačového programu na hodnoty K_i , poprípade IC_{50} (K_i : hodnoty IC_{50} , korigované pre použitú rádioaktivitu; IC_{50} : koncentrácia, pri ktorej skúšaná substancie vykazuje 50 % inhibície špecifickej väzby rádioligandov).

Pr. 15 $K_i = 400 \text{ nM}$

Pr. 18 $K_i = 200 \text{ nM}$

Skúmanie inhibície proliferácie buniek hladkých svalov zlúčeninami podľa vynálezu

Na zistenie antiproliferačného pôsobenia zlúčenín boli použité bunky hladkých svalov, získaných z aort potkanov a prasiat technikou Media-Explantat (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971). Bunky boli nasiate do vhodných kultivačných misiek, spravidla do misiek s 24 otvormi a kultivované po dobu 2 - 3 dní v médiu 199 s 7,5 % FCS a 7,5 % NCS, 2 mM L-glutamínu a 15 mM HEPES a pH 7,4 v 5 % CO₂ pri teplote 37 °C. Potom boli bunky pomocou sérového výťažku 2 až 3 dni synchronizované a potom pomocou angiotenzínu II, séra alebo iných faktorov povzbudené k rastu. Zároveň sa pridávajú testované zlúčeniny. Po 16 až 20 hodinách sa pridá 1 uCi ³H-tymidínu a po ďalších 4 hodinách sa zisťuje zabudovanie týchto látok do TCA-precipitovateľných DNA buniek.

Príklad	% inhibície pri 10 ⁻⁶ M
11	20
12	70

Skúška natriuretického účinku

Hladným potkanom Wistar bola orálne aplikovaná skúšaná látka (suspendovaná v tylózovom roztoku). Potom sa zhromažďuje po dobu 6 hodín vylúčený moč. Koncentrácia sodíka a draslíka v moči sa stanovuje pomocou plamennej fotometrie.

Nové účinné látky sa môžu pomocou známych metód previesť na obvyklé prípravky, ako sú napríklad tabletky, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztoky, za použitia inertných, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičov alebo rozpúšťadiel. Terapeuticky účinné zlúčeniny tu majú byť

prítomné v koncentrácii asi 0,5 až 90 % hmotnostných celkovej zmesi, teda v množstve, ktoré je dostatočné k tomu, aby sa dosiahlo uvádzané dávkovacie rozmedzie.

Prípravky sa napríklad vyrobia rozmiešaním účinnej látky s rozpúšťadlami a/alebo nosnými látkami, poprípade za použitia emulgačných činidiel a/alebo dispergačných činidiel, pričom napríklad v prípade použitia vody ako zriedňovacieho činidla sa môžu prípadne použiť organické rozpúšťadla ako pomocné rozpúšťadla.

Aplikácia sa vykonáva obvyklými spôsobmi, výhodne orálne alebo parenterálne, obzvlášť perlinguálne alebo intravenózne.

Pre prípad parenterálnej aplikácie sa môžu použiť roztoky účinnej látky za využitia vhodných kvapalných nosných materiálov.

Všeobecne sa ukázalo ako výhodné podávať pri intravenózne aplikácii pre docielenie účinných výsledkov množstvo asi 0,001 až 1 mg/kg, výhodne asi 0,01 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri orálnej aplikácii predstavuje dávkovanie asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodne 0,1 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

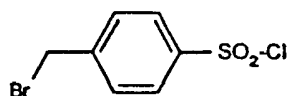
Aj napriek tomu môže byť prípadne potrebné od vyššie uvedených množstiev ustúpiť, a síce v závislosti na telesnej hmotnosti prípadne na type aplikácie, ale tiež na individuálnej znášanlivosti voči medikamentu, prípadne na druhu a type prípravku a na okamžiku, prípadne intervale, pri ktorom aplikácia prebieha. Tak môže byť v jednotlivých prípadoch postačujúce, keď sa bude vychádzať z menších množstiev, než sú vyššie uvedené minimálne dávky, zatiaľ čo v iných prípadoch sa budú musieť uvedené horné hranice prekročiť. V prípade aplikácie väčšieho množstva je možné doporučiť túto dávku rozdeliť na väčší počet jednotlivých dávok v priebehu dňa.

Príklady realizácie vynálezu

Východiskové zlúčeniny

P r í k l a d I

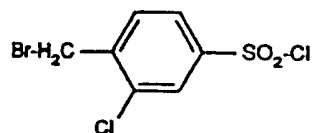
4-(brómmetyl)benzén-sulfochlorid



38,1 g (0,2 mol) 4-metylbenzénsulfonylchloridu sa rozpustí v 300 ml tetrachlórmetánu, zmieša sa s 35,6 g (0,2 mol) N-bromsukcínimidu a po prídavku 0,2 g (1,2 mol) azo-bis-isobutyronitrilu (ABU) sa reakčná zmes zahrieva po dobu 4 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa pevná látka odfiltruje a filtrát sa zbaví rozpúšťadla. Po flash-chromatografii (petroletér/toluén 4 : 1, zrnitosť 50 μ m) a následnej kryštalizácii zo 100 ml cyklohexánu sa získa 24,0 g (45 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.
 $R_f = 0,75$ (toluén).

P r í k l a d II

4-(brómmetyl)-3-chlórbenzén-sulfochlorid



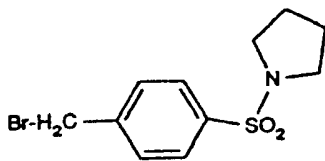
45,9 g (0,2 mol) kyseliny 3-chlór-4-metylbenzénsulfonovej sa zmieša s 83,3 g (0,4 mol) chloridu fosforečného a reakčná zmes sa zahrieva po dobu 30 minút pri teplote olejového kúpeľa 140 °C. Za horúca sa pridá 500 ml toluénu, vzniknutý roztok sa zahreje k varu a po ochladení sa vyleje na ľad. Organická fáza sa oddelí a premyje sa vodou (2 x 200 ml). Po vysušení pomocou bezvodého síranu horečnatého sa prefiltruje a všetky kvapalné súčasti sa vo vákuu odtiahnu. Takto získaný zbytok sa čistí pomocou flash-chromatografie (petroléter/toluén 4 : 1, zrnitosť 50 µm). Získa sa takto 24,9 g produktu, ktorý sa ihneď nechá ďalej reagovať.

Uvedený produkt sa vloží do 200 ml tetrachlórmetánu a po prídavku 19,6 g (0,11 mol) N-brómsukcínimidu a 0,1 g (0,6 mmol) ABN sa zahrieva po dobu 6 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa pevná látka odfiltruje a filtrát sa zbaví rozpúšťadiel. Po flash-chromatografii (petroléter/toluén 4 : 1, zrnitosť 50 µm) sa získa 21,2 g (35 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,32 (petroléter/dichlórmetán 4 : 1).

Pr í k l a d III

4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-pyrrolidinid



5,3 g (0,02 mol) zlúčeniny z príkladu I sa rozpustí v 200 ml dichlórmetánu a 4,0 g (0,04 mol) toluénu a po prídavku 1,4 g (0,02 mol) pyrrolidínu v 50 ml dichlórmetánu pri teplote 0 °C sa reakčná zmes mieša ešte po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C. Potom sa extrahuje pomocou 2 N kyseliny chlorovodíkovej (2

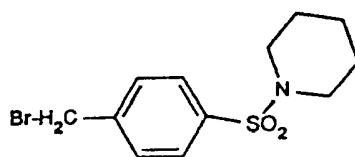
x 100 ml) a vody (2 x 100 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, prefiltruje a odparia sa vo vákuu všetky kvapalné podiely.

Výťažok : 5,4 g (89 % teórie)

R_f = 0,09 (toluén)

P r í k l a d IV

4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-piperidinid

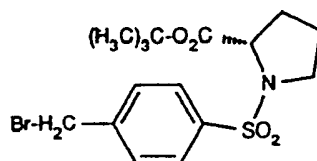


Analogicky ako je popísané v príklade III sa získa z 1,1 g (4 mmol) zlučieniny z príkladu I a 0,34 g (4 mmol) piperidinu 1,0 g (81 % teórie) v názve uvedenej zlučieniny.

R_f = 0,14 (toluén)

P r í k l a d V

(S)-4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)-pyrrolidinid

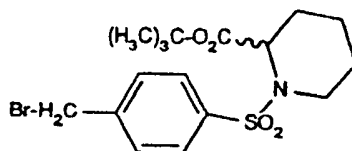


Analogicky ako je uvedene v príklade III sa získa zo 7,25 g (27 mmol) S-prolín-terc.-butylesteru 9,1 g (84 % teórie) v názve uvedenej zlučieniny.

$R_f = 0,66$ (petroletér/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d VI

rac. 4-(brómmetyl)-benzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)-piperidinid

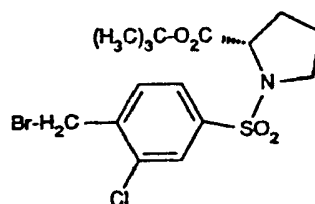


Analogicky ako je uvedené v príklade III sa získa z 8,0 g (30 mmol) zlúčeniny z príkladu I a 5,5 g (30 mmol) rac.-terc.-butylesteru kyseliny pipekolínovej 7,4 g (59 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,53$ (petroléter/etylacetát 5 : 1).

P r í k l a d VII

(S)-4-(brómmetyl)-3-chlórbenzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

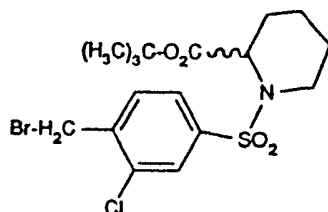


Analogicky ako je uvedené v príklade III sa získa z 10,0 g (33 mmol) zlúčeniny z príkladu II a 5,7 g (33 mmol) S-prolin-terc.-butylesteru 13,9 g (96 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,55$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Pr í k l a d VIII

rac.-4-(brómmetyl)-3-chlórbenzénsulfonyl)-N-2-(terc.-
butoxykarbonyl) piperidinid

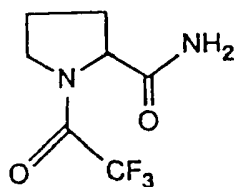


Analogicky ako je popísané v príklade III sa získa z 10,0 g (33 mmol) zlúčeniny z príkladu II a 6,1 g rac. terc. butylesteru kyseliny pipecolinovej 14,6 g (98 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,6 (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Pr í k l a d IX

N-trifluóracetyl-L-prolínamid



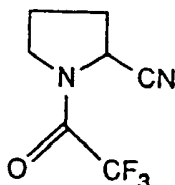
30 g (0,142 mol) trifluóracetylprolínu sa pod ochrannou atmosférou predloží do 150 ml dimetylformamidu. Pri teplote - 20 °C sa pridá 142,6 ml (0,1704 mol) 38 % oxidu fosforečného v etylestere kyseliny octovej a až do nasýtenia sa zavádza amoniak, pričom po 30 minútach vypadne biela zrazenina. Pod slabým prúdom amoniaku sa vsádzka nechá roztopiť. Potom sa celá vsádzka vnesie do 600 ml vody a okyslí sa koncentrovanou

kyselinou octovou na pH 4 a zmes sa štyrikrát vytrepe vždy 200 ml metylénchloridu a trikrát vždy 300 ml dietyléteru. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a rozpúšťadlo sa odtiahne. Získané zbytky sa spoločne chromatografujú na silikagéle 60 F254 za použitia zmesi metylénchloridu a metylalkoholu 10 : 1). Produkt obsahujúci frakcie sa na rotačnej odparke zbaví rozpúšťadiel. Výťažok : 17,12 g (57 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,345$ (T/EA/CH₃COOH 20 : 20 : 1).

P r í k l a d X

2-kyano-N-trifluóracetyl-pyrolidín

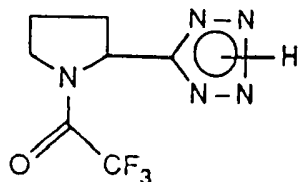


40 g (0,19 mol) produktu z príkladu XVI a 45 g (46 ml = 0,57 mol) pyridínu sa pod atmosférou ochranného plynu predloží do 300 ml tetrahydrofuránu. Pri teplote 0 °C sa prikvapká 48 g = 32,25 ml (0,228 mol) anhydridu kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa mieša po dobu 30 minút pri teplote 0 °C a potom prenesie do jedného litra 1 N kyseliny chlorovodíkovej a trikrát sa vytrepe vždy 200 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa vytrepú 200 ml nasýteného roztoku chloridu sodného a vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého. Rozpúšťadlo sa potom odtiahne a zbytok sa chromatografuje na silikagéle 60 F254 za použitia zmesi petroléteru, etylesteru kyseliny octovej a kyseliny octovej (1600 : 200 : 5). Frakcia obsahujúca produkt sa zahustí a získa sa takto 32,4 g (88,8 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,57$ (PE/EA 7 : 3).

Pr í k l a d XI

2-tetrazolyl-N-trifluóracetyl-pyrrolidín



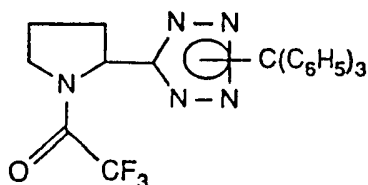
31,35 g = 32,6 ml (0,26 mol) dietylaluminiumchloridu sa pod atmosférou ochranného plynu predloží do 65 ml toluénu. Pri teplote miestnosti sa pridá 29,95 g = 34,04 ml (0,24 mol) trimetylsilylazidu a mieša sa po dobu 10 minút pri teplote miestnosti. Pri teplote 0 °C sa pridá 25 g (0,13 mol) produktu z príkladu XVII, rozpusteného v 65 ml toluénu a reakčná zmes sa mieša po dobu 30 minút pri teplote 0 °C, po dobu 120 minút pri teplote miestnosti a po dobu 60 minút pri teplote 40 °C. Ochladená vsázka sa potom zmiešava tak dlho s nasýteným roztokom fluoridu draselného, dokiaľ už nie je známy žiaden vývin plynu.

Reakčná zmes sa preniesie do 600 ml vody, okyslí sa na pH 4 a trikrát sa extrahuje vždy 100 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené organické fázy sa zmiešajú s 50 ml n-hexánu. Aby sa odstránili azidy, oddestiluje sa asi 1/3 rozpúšťadla cez destilačný mostík bez ochladenia. Zbytok sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a zbaví sa rozpúšťadiel na rotačnej odparke. Získa sa takto 18,54 g (60,6 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,4 (toluén/etylacetát 1 : 1).

Pr í k l a d XII

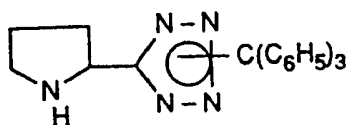
N-trifluóracetyl-2-(N-trityl-tetrazolyl)pyrrolidín



16,23 g (0,069 mol) produktu z príkladu XI a 10,47 g = 14,35 ml (0,1035 mol) trietylamínu sa predloží do 70 ml metylénchloridu, potom sa pridá 19,83 g (0,069 mol) trifenylmetylchloridu. Reakčná zmes sa nechá miešať po dobu 1,5 hodiny pri teplote miestnosti, zriedi sa metylénchloridom a extrahuje sa roztokom pufru o pH = 5 (3 x 50 ml). Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého. Rozpúšťadlo sa potom odtiahne na rotačnej odparke, získaný zbytok sa rozmieša s dietyléterom a získané kryštály sa odsajú a usušia. Získa sa takto 24,65 g (75 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny. $R_f = 0,53$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d XIII

2-(N-trityl-tetrazolyl)pyrrolidín



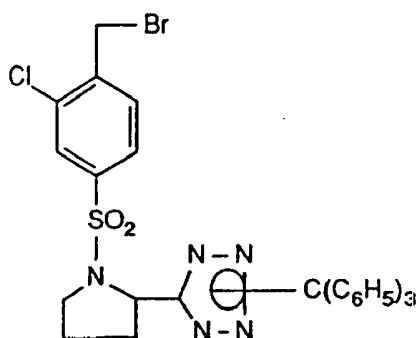
24 g (0,05 mol) produktu z príkladu XII sa pod atmosférou ochranného plynu predloží do 100 ml etylalkoholu. Pri teplote 0 °C sa po častiach pridá 2,84 g (0,075 mol) natriumbórhydridu. Vsádzka sa odsaje a mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmieša so 6 ml kyseliny octovej a celá

reakčná zmes sa primieša do 500 ml roztoku pufru o pH 9. Vsádzka sa extrahuje trikrát vždy 75 ml metylénchloridu, spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a na rotačnej odparke sa zbavia rozpúšťadla. Získaný zbytok sa chromatografuje na silikagéle 60 F 254 za použitia zmesi petroléteru a etylesteru kyseliny octovej (7 : 3) a zodpovedajúce frakcie sa zahustia a vysušia. Získa sa takto 7,16 g (37,5 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,22$ (etylacetát).

P r í k l a d XIV

2-(trityl-tetrazolyl)pyrrolidinid kyseliny 4-brómmetyl-3-chlór-benzénsulfónovej

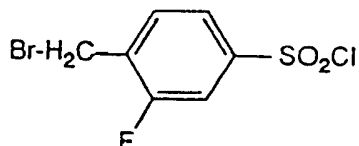


Analogicky ako je popísané v príklade III sa získa z 3,19 g (10,5 mmólu) zlúčeniny z príkladu XIII 6,49 g (95 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,53$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d XV

4-(brómmetyl)-3-fluórbenzénsulfochlorid

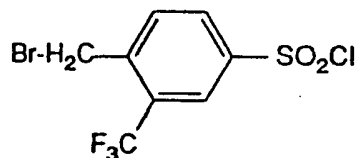


20,9 g (0,1 mol) 3-fluór-4-metylbenzénsulfochloridu sa dá do 200 ml tetrachlórmetánu a po prídavku 19,6 g (0,11 mol) N-brómsukcínimidu a 0,3 g dibenzoylperoxidu sa reakčná zmes zahrieva po dobu 5 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa pevná látka odfiltruje a filtrát sa zbaví rozpúšťadla. Po flash-chromatografii za použitia zmesi petroléteru a toluénu (4 : 1) sa získa 12,4 g (44 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,42$ (petroléter/toluén 3 : 1).

P r í k l a d XVI

4-(brómmetyl)-3-trifluórmetylbenzénsulfochlorid

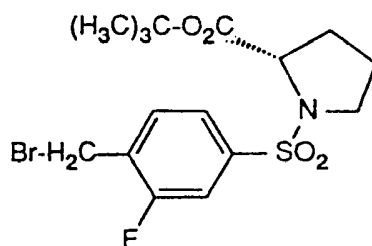


64,6 g (0,1 mol) 3-trifluór-4-metylbenzénsulfochloridu sa dá do 500 ml tetrachlórmetánu a po prídavku 44,5 g (0,25 mol) N-brómsukcínimidu a 0,4 g ABN sa reakčná zmes zahrieva po dobu 24 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení sa pevná látka odfiltruje a filtrát sa zbaví rozpúšťadla. Po flash-chromatografii za použitia zmesi petroléteru a toluénu (4 : 1) sa získa 33,9 g (40 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,41$ (petroléter/toluén 3 : 1).

P r í k l a d XVII

(S)-4-(brómmetyl)-3-fluórbenzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

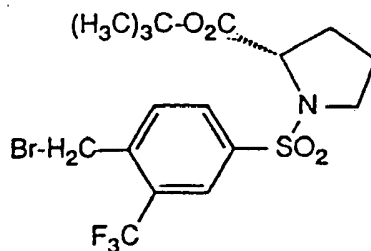


Analogicky ako je uvedené v príklade III sa získa z 8,6 g (30 mmol) zlúčeniny z príkladu XV a 5,1 g (30 mmol) S-prolin-terc.-butylesteru 12,7 g (100 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,57$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d XVIII

(S)-4-(brómmetyl)-3-trifluórbenzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

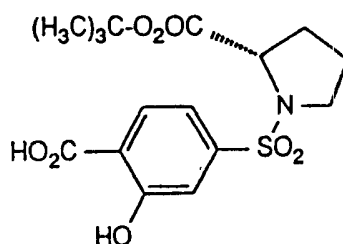


Analogicky ako je uvedené v príklade III sa získa zo 16,9 g (50 mmol) zlúčeniny z príkladu XVI a 8,6 g (50 mmol) S-prolin-terc.-butylesteru 23,6 g (100 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,63$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d XIX

(S)-4-karboxy-3-hydroxybenzénsulfonyl-N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

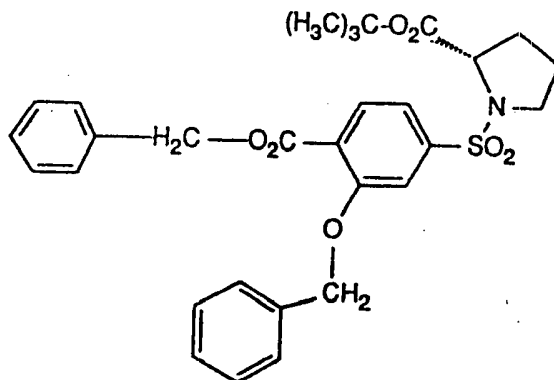


Analogicky ako je uvedené v príklade III sa získa z 23,7 g 4-karboxy-3-hydroxybenzénsulfochloridu (100 mmol) a 17,1 g (100 mmol) S-prolin-terc.-butylesteru 30,0 g (81 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,18$ (acetón).

P r í k l a d XX

N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid kyseliny
(S)-4-benzoyloxykarbonyl-3-benzyloxysulfónovej

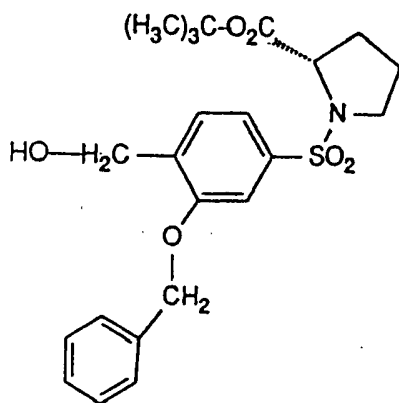


25,3 g (68 mmol) zlúčeniny z príkladu XIX sa rozpustí v 200 ml dimetylformamidu a zmieša sa z 28,3 g uhličitanu draselného (204 mmol) a 25,7 g (150 mmol) benzylbromidu. Reakčná zmes sa potom nechá miešať po dobu dvoch hodín pri teplote 75 °C, po ochladení sa pridá jeden liter vody a trikrát sa extrahuje vždy 400 ml etylesteru kyseliny octovej. Spojené extrakty sa premyjú vodou (5 x 400 ml), vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, prefiltrujú sa a kvapalnú súčasť sa vo vákuu odtiahnu. Čistí sa pomocou flash-chromatografie (petroléter/dichlórmetán 5 : 1 a petroléter/etylacetát 6 : 1, zrnitosť 50 µm). Pre ďalšie čistenie sa produkt kryštalizuje so 600 ml zmesi rozpúšťadiel (petroléter/etylacetát 6 : 1) a získa sa takto 35,5 g (95 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,53 (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d XXI

N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid kyseliny
(S)-4-(hydroxymetyl)-3-benzyloxybenzénsulfónovej



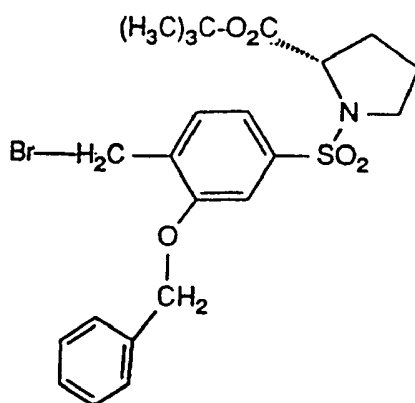
11,03 g (20 mmol) zlúčeniny z príkladu XX sa rozpustí v 100 ml diglycénu a po prídavku 1,51 g (40 mmol) natriumbórhydridu a 1,68 g (40 mmol) chloridu litného sa reakčná zmes mieša po dobu 4 hodín pri teplote 70 °C. Po ochladení sa reakčná zmes zmieša

s 500 ml vody a okyslí sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3. Potom sa extrahuje dietyléterom (3 x 300 ml), premyje sa vodou (6 x 300 ml), organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu horečnatého a filtrát sa zbaví rozpúšťadla. Získaný zbytok sa chromatografuje na silikagéle 60 F 254 za použitia zmesi petroléteru a etylesteru kyseliny octovej (7 : 3). Zodpovedajúce frakcie sa zahustia a vysušia. Získa sa takto 5,0 g (56 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,36$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d XXII

N-2-(terc.-butoxykarbonyl)pyrolidinid kyseliny
(S)-4-(brómmetyl)-3-benzyloxybenzénsulfónovej



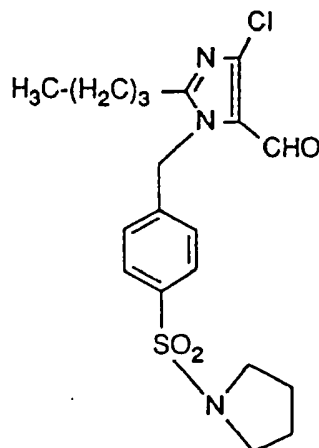
2,24 g (5 mmol) zlúčeniny z príkladu XXI sa pod atmosférou ochranného plynu predloží do 20 ml absolútneho dimetylformamidu. Pri teplote 0 °C sa pridá 2,53 g (6 mmol) trifenyľfosfín-dibromidu a reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmieša s 200 ml vody, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej (3 x 80 ml), premyje sa vodou (5 x 60 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, prefiltruje sa a kvapalnú súčasť sa vo vákuu odtiahnu. Čistí sa pomocou flash-chromatografie (dichlórmetán, zrnitosť 50 µm) a získa sa 2,55 g (100 % teória) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,56$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Výrobné príklady

Pr í k l a d 1

4-[(2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolyl)metyl]benzénsulfonyl-N-pyrrolidinid

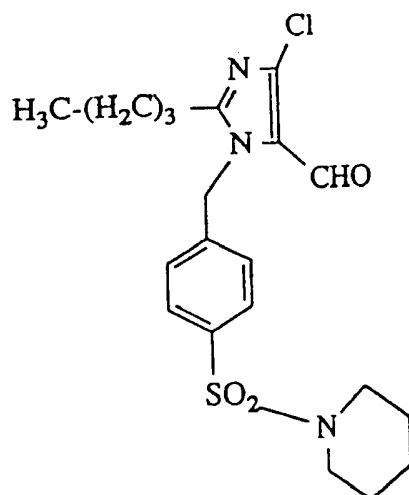


1,1 g (6,0 mmol) 2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolu sa v 12 ml dimetylformamidu zmieša so 180 mg (6,0 mmol) 80 % disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji a mieša sa po dobu 30 minút pri teplote 30 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 1,8 g (6,0 mmol) zlúčeniny z príkladu III v 15 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 2,5 hodín pri teplote 20 °C, vyleje sa na ľad a extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného (5 x 50 ml), vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, prefiltrujú sa a kvapalnú súčasť sa za vákua odtiahnu. Surový produkt sa čistí pomocou flaesh-chromatografie (petroléter/etylacetát 10 : 1 -> 3 : 1, zrnitosť 50 µm) a získa sa takto 1,1 g (60 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,14 (toluén).

Pr í k l a d 2

4-[(2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolyl)metyl]benzénsulfonyl-N-piperidinid

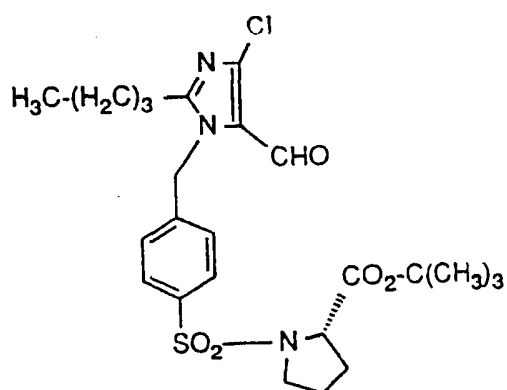


Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa získa z 3.8 g (12,0 mmólov) zlúčeniny z príkladu III a 2.2 g 2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolu 3,1 g (661 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,39 (petroléter/etylacetát 7 : 3).

Pr í k l a d 3

(S)-4-[(2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolyl)metyl]benzén-sulfonyl-N-(2-terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

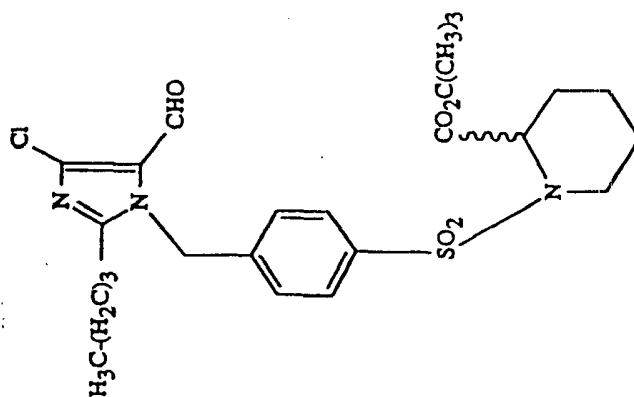


Analogicky ako je uvedené v príklade 1 sa získa z 9,1 g (23 mmol) zlúčeniny z príkladu V a 3,0 g (16 mmol) 2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolu 6,0 g (74 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,61$ (petroléter/etylacetát 7 : 3).

P r í k l a d 4

rac. 4-[(2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolyl)metyl]benzén-sulfonyl-N-(2-terc.-butoxykarbonyl)piperidinid

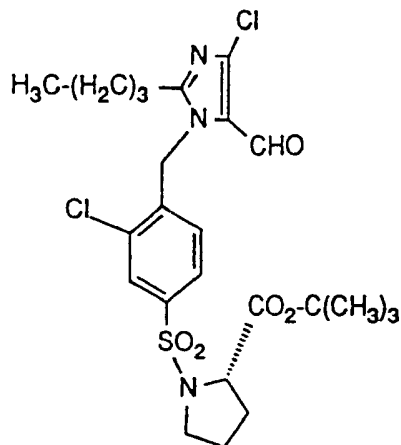


Analogicky ako je uvedené v príklade 1 sa získa 7,4 (18 mmol) zlúčeniny z príkladu VI a 3,3g (18 mmol) 2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolu 4,9 g (53 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,08$ (petroléter/etylacetát).

P r í k l a d 5

(S)-4-[(2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolyl)metyl]-3-chlór-benzénsulfonyl-N-(2-terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid

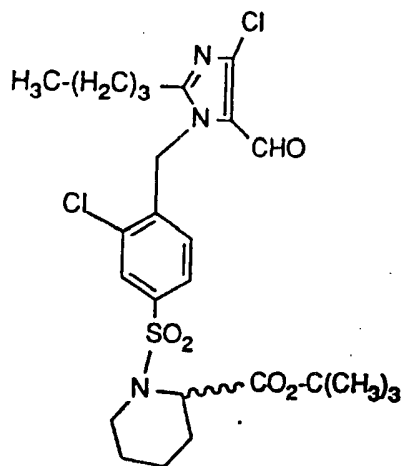


Analogicky ako je popísané v príklade 1 sa získa z 6,6 g (15 mmol) zlúčeniny z príkladu VII a 2,2 g (12 mmol) 2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolu 2,7 g (42 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,74$ (dichlórmetán/etylacetát 10 : 1).

P r í k l a d 6

rac. 4-[(2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolyl)metyl]-3-chlórbenzénsulfonyl-N-(2-terc.-butoxykarbonyl)piperidinid

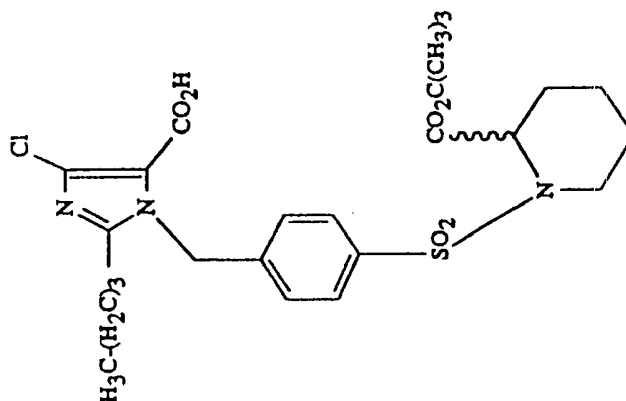


Analogicky ako je uvedené v príklade 1 sa získa z 6,8 g (15 mmólov) zlúčeniny z príkladu VIII a 2,2 g (12 mmólov) 2-butyl-4-chlór-5-formylimidazolu 2,4 g (26 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,87$ (dichlórmetán/etylacetát 10 : 1).

Pr í k l a d 7

rac. 4-[(5-karboxy-4-chlór-2-butylimidazolyl)metyl]benzén-sulfonyl-N-(2-terc.-butoxykarbonyl)piperidinid



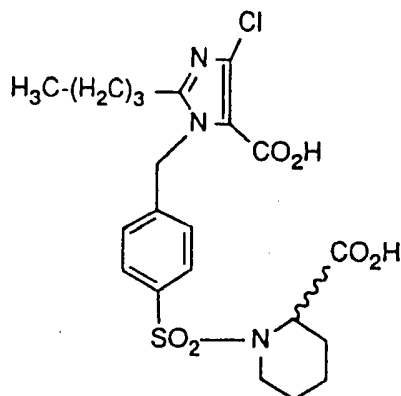
255 mg (0,5 mmólov) zlúčeniny z príkladu 3 sa rozpustí v 3 ml terc.-butanolu a zmieša sa s 2 ml 1,25 M roztoku dihydrogénfosforečnanu sodného (hodnota pH sa nastaví na 7 pomocou hydroxidu sodného) za súčasného prídavku 3 ml 1 M manganistanu draselného. Reakčná zmes sa mieša po dobu 10 min pri teplote 20 °C a zmieša sa s 5 ml nasýteného roztoku síranu sodného. Hodnota pH sa nastaví pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej na 4 a extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej (3 x 50 ml), vysuší sa pomocou bezvodého síranu horečnatého a zbaví sa rozpúšťadla. Získa sa takto 258 mg (98 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

$R_f = 0,14$ (dichlórmetán/metanol 10 : 1).

Pr í k l a d 8

rac.

4-(5-karbonyl-4-chlór-2-butyylimidazolyl)metylbenzén-sulfonyl-N-(2-karboxy)piperidid

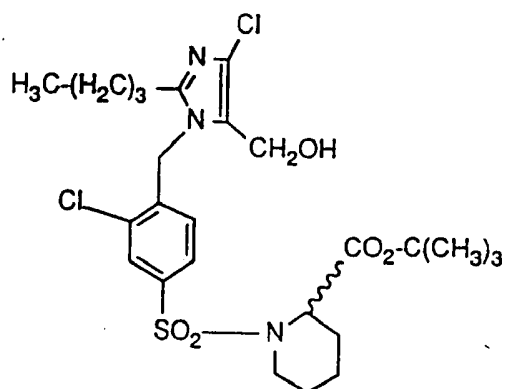


158 mg (0,3 mmólu) zlúčeniny z príkladu 7 sa rozpustí v 10 ml dichlórmetánu a zmieša sa s 2 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša po dobu 4 hodín pri teplote 20 °C, zmieša sa s 50 ml dichlórmetánu a premyje sa ľadovou vodou (3 x 50 ml). Potom sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého, prefiltruje sa, kvapalné súčasti sa vo vákuu odtiahnu a získa sa 101 mg (72 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

R_f = 0,10 (dichlórmetán/metanol 3 : 1).

Pr í k l a d 9

rac. 4-[2-butyl-4-chlór-5-(hydroxymetyl)imidazolyl]metyl-3-chlórbenzénsulfonyl-N-(2-terc.-butoxykarbanyl)piperidid.



223 mg (0,4 mmol) zlúčeniny z príkladu 6 sa rozpustí v 5 ml tetrahydrofuránu a zmieša sa s 30 mg (0,8 mmólu) natriumbórhydridu v 2 ml 0,01 N hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa mieša po dobu 30 minút pri teplote 20 °C a potom sa zmieša za chladenia ľadom po kvapkách s 1 N kyselinou chlorovodíkovou až do ukončenia vývinu plynu. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej (2 x 50 ml). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (3 x 50 ml), vysušia sa pomocou bezvodého síranu horečnatého, prefiltrujú sa a zbavia sa rozpúšťadla. Získa sa takto 214 mg (96 % teórie) v názve uvedenej zlúčeniny.

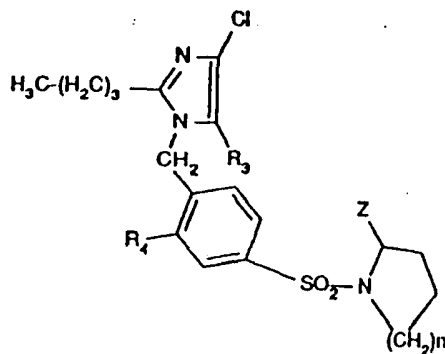
$R_f = 0,35$ (dichlórmetán/etylacetát 5 : 1).

Analogicky ako je popísané v príkladoch 1 - 9 sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

U hodnôt R_f , uvádzaných v nasledujúcich tabuľkách, sa používajú nasledujúce fázy:

a	=	petroléter/etylacetát	1 : 1
b	=	metylénchlorid/etylacetát	5 : 1
c	=	metylénchlorid/metylalkohol	3 : 1
d	=	metylénchlorid/metylalkohol	10 : 1

T a b u l' k a 1

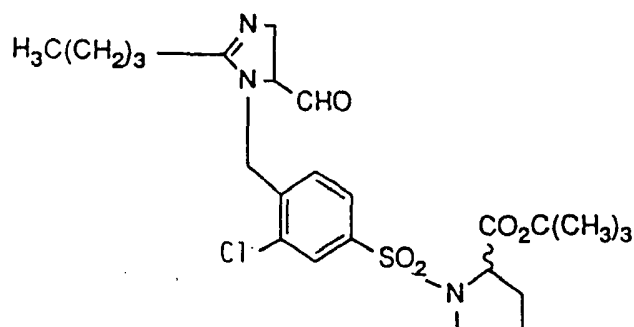


por. č.	R ³	R ⁴	n	Z	Konfig.	Výťažok** %	R _f *
10	-CH ₂ OH	H	1	H	-	79,4	0,18 ^a
11	-CH ₂ OH	H	2	H	-	82,2	0,14 ^a
12	-CH ₂ OH	Cl	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	96,3	0,28 ^b
13	-CH ₂ OH	Cl	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	rac	95,5	0,32 ^b
14	-CH ₂ OH	H	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	88,3	0,16 ^b
15	-CO ₂ H	H	1	-CO ₂ H	S	70,2 (2st)	0,06 ^c
16	-CO ₂ H	Cl	2	-CO ₂ H	rac	76,8 (2st)	0,19 ^c
17	-CO ₂ H	H	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	98,0	0,13 ^d
18	-CO ₂ H	Cl	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	rac	86,3	0,22 ^d
19	-CH ₂ OH	Cl	1	-CO ₂ H	S	97,9	0,11 ^d
20	-CH ₂ OH	Cl	2	-CO ₂ H	rac	91,5	0,21 ^d
21	-CH ₂ OH	H	1	-CO ₂ H	S	87,6	0,09 ^d
22	-CO ₂ H	Cl	1	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	S	77,0	0,17 ^d
23	-CO ₂ H	H	2	-CO ₂ C(CH ₃) ₃	rac	85,4	0,19 ^d
24	-CO ₂ H	Cl	1	-CO ₂ H	S	86,1	0,17 ^c
25	-CO ₂ H	H	2	-CO ₂ H	rac	97,4	0,26 ^c

** vychádza sa z aldehydov

P r í k l a d 26

(S)-4-[(2-butyl-5-formylimidazolyl)metyl]-3-chlórbenzénsulfonyl-
N-(2-terc.-butoxykarbonyl)pyrrolidinid



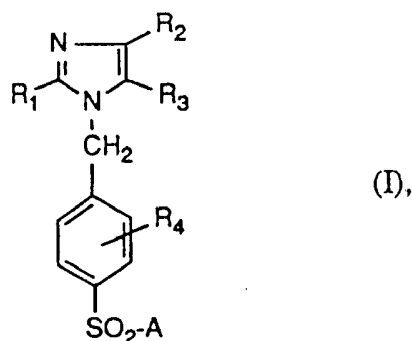
4,98 g (9,15 mmólov) zlúčeniny z príkladu 5 sa rozpustí v zmesi 100 ml tetrahydrofuránu a 50 ml metylalkoholu a za prítomnosti 1,24 g (9,15 mmólov) trihydrátu octanu sodného a 0,5g palládia na aktívnom uhlí (5 %) sa hydrogenuje po dobu jednej hodiny pri tlaku vodíka asi 0,3 MPa. Potom sa katalyzátor odfiltruje, filtrát sa zahustí a zbytok sa čistí cez silikagél za použitia zmesi etylesteru kyseliny octovej a petroléteru (1 : 1 a 2 : 1).

Výťažok : 3,3 g (71 % teórie)

R_f = 0,18 (etylacetát/petroléter 1 : 1).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly obecného vzorca I



v ktorom

R¹ znamená priamo alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu vždy až s 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú poprípade substituované cykloalkylovou skupinou s 3 až 6 uhlíkovými atómami, alebo cykloalkylovou skupinou s 3 až 8 uhlíkovými atómami,

R² znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami,

R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou alebo priamou alebo rozvetvenou alkoxyskupinou až so 4 uhlíkovými atómami, alebo znamená skupinu vzorca



pričom

R⁵ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu až s 8 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, benzyloxyskupinu alebo fenoxy skupinu, a

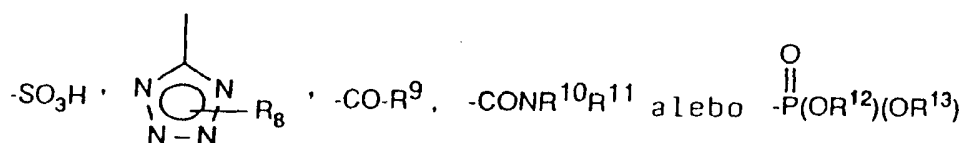
R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

R^4 znamená vodíkový atóm, atóm halogénu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami, alebo skupinu vzorca $-OX$,

pričom

X znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, ochrannú skupinu hydroxyskupiny alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami a

A znamená cez dusíkový atóm viazaný trojčlenný až osemčlenný, nasýtený heterocyklus až s 2 ďalšími heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej síru, dusík alebo kyslík, ktorý je poprípade až dvakrát rovnako alebo rôzne substituovaný perfluóralkylovou skupinou až s 5 uhlíkovými atómami alebo zbytkom vzorca



pričom

R^8 znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu,

R^9 má význam uvedený vyššie pre substituent R^5 a je s ním rovnaký alebo rôzny,

R^{10} a R^{11} majú významy uvedené pre substituenty R^6 a R^7 a sú s nimi rovnaké alebo rôzne a

R^{12} a R^{13} sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až s 8 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

ako aj ich soli.

2. Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly podľa nároku 1 obecného vzorca I

v ktorom

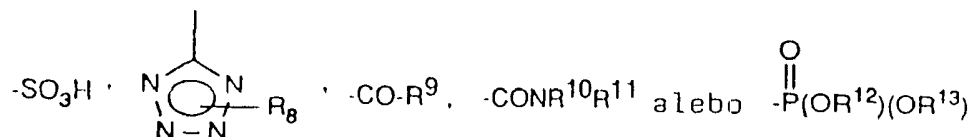
- R¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu alebo alkenylovú skupinu s vždy až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú poprípadе substituované cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou alebo cyklohexylovou skupinou, alebo cyklopropylovú skupinu, cyklopentylovú skupinu alebo cyklohexylovú skupinu,
- R² znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami,
- R³ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, metoxyskupinou alebo etoxyskupinou, alebo skupinu vzorca

- CO-R⁵ alebo -CO-NR⁶R⁷,

pričom

- R⁵ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu až so 66 uhlíkovými atómami, hydroxyskupinu, benzyloskupinu alebo fenoxyskupinu, a
- R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami,
- R⁴ znamená vodíkový atóm, atóm fluóru, chlóru alebo brómu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, alebo skupina vzorca -OX, pričom
- X znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú azetidinylovú skupinu, piperidylovú skupinu, pyrrolidinylovú skupinu alebo morfolinylovú skupinu, ktoré sú poprípadе substituované trifluórmetylovou skupinou alebo zbytkom vzorca



pričom

R⁸ značí vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami alebo trifenylmetylovú skupinu,

R⁹ má význam uvedený vyššie pre substituent R⁵ a je s ním rovnaký alebo rôzny,

R¹⁰ a R¹¹ majú významy uvedené pre substituenty R⁶ a R⁷ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne a

R¹² a R¹³ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

ako i ich soli.

3. Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly podľa nároku 1 obecného vzorca I

v ktorom

R¹ znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu alebo alkenylovú skupinu vždy so 4 uhlíkovými atómami alebo cyklopropylovú skupinu.

R² znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alebo znamená priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami,

R³ znamená hydroxymetylovú skupinu alebo skupinu vzorca



pričom

R⁵ znamená vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu až so 4 uhlíkovými atómami alebo fenoxyskupinu, a

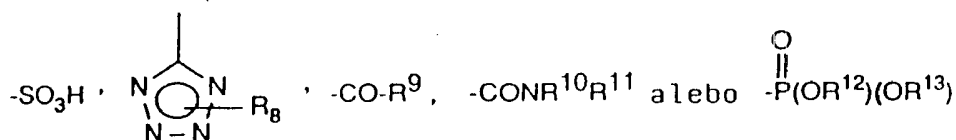
R⁶ a R⁷ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami,

R⁴ znamená vodíkový atóm, atóm fluóru alebo chlóru, alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami, alebo priamu alebo rozvetvenú perfluóralkylovú skupinu až s 3 uhlíkovými atómami, alebo skupinu vzorca - OX,

pričom

X znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu, acetylovú skupinu alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 6 uhlíkovými atómami a

A znamená cez dusíkový atóm viazanú piperidylovú skupinu alebo pyrrolidinylovú skupinu, ktoré sú poprípade substituované trifluórmetylovou skupinou alebo zbytkom vzorca



pričom

R⁸ znamená vodíkový atóm, metylovú skupinu, etylovú skupinu alebo trifenylmetylovú skupinu,

R⁹ má význam uvedený vyššie pre substituent R⁵ a je s ním rovnaký alebo rôzny,

R¹⁰ a R¹¹ majú významy uvedené pre substituenty R⁶ a R⁷ a sú s nimi rovnaké alebo rôzne a

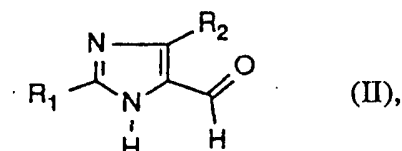
R¹² a R¹³ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu až so 4 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu,

ako aj ich soli.

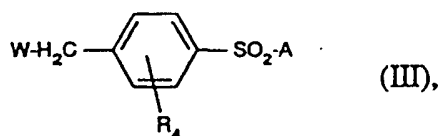
4. Sulfonylbenzylsubstituované imidazoly podľa nároku 1 pre terapeutické využitie.

5. Spôsob výroby sulfonylbenzylsubstituovaných imidazolov podľa nároku 1.

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechajú reagovať aldehydy obecného vzorca II



v ktorom majú R¹ a R² vyššie uvedený význam, najprv so zlúčeninami obecného vzorca III



v ktorom majú R^4 a A vyššie uvedený význam a

W znamená atóm halogénu, výhodne brómu, v inertných rozpúšťadlách, poprípade za prítomnosti bázy,

a potom sa aldehydová funkcia oxiduje alebo redukuje za prípadného použitia známych metód, pre prípad esterov sa pomocou obvyklých metód tiež dodatočne esterifikuje, poprípade pre prípad kyselín sa estery zmydelnia,

pre prípad amidov sa vykonáva amidácia, poprípade cez stupeň aktivovaných karboxylových kyselín za prítomnosti bázy a/alebo dehydratačného činidla a

pre prípad, že R^8 neznamená vodíkový atóm, nasleduje alkylácia.

6. Liečivo obsahujúce aspoň jeden sulfonylbenzylsubstituovaný imidazol podľa nárokov 1.

7. Liečivo podľa nárokov 6 pre ošetrovanie hypertónie a aterosklerózy.

8. Spôsob výroby liečiv podľa nároku 6,
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa
sulfonylbenzylsubstituované imidazoly prevedú za prípadného použitia obvyklých pomocných látok a nosičov na vhodnú aplikačnú formu.

9. Použitie sulfonylbenzylsubstituovaných imidazolov podľa nároku 1 na výrobu liečiv.

10. Použitie sulfonylbenzylsubstituovaných imidazolov podľa nároku 1 pre výrobu antihypertenzívnych a antiaterosklerotických liečiv.