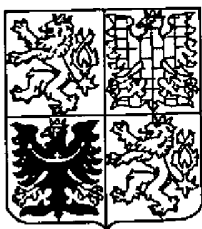


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 25.03.94
(32) 26.03.93
(31) 93/4309968
(33) DE
(40) 19.10.94

(21) 710-94

(13) A3

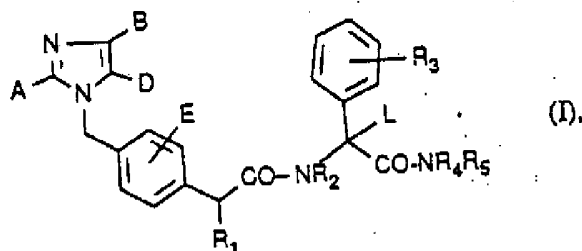
5(51)

C 07 D 233/90
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
C 07 D 419/12
A 61 K 31/415
A 61 K 31/445
A 61 K 31/495
A 61 K 31/535

(71) Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, DE;

(72) Müller Ulrich dr., Wuppertal, DE;
Dressel Jürgen dr., Radevormwald, DE;
Fey Peter dr., Wuppertal, DE;
Hanko Rudolf dr., Essen, DE;
Hübsch Walter dr., Wuppertal, DE;
Krämer Thomas dr., Wuppertal, DE;
Müller-Gliemann Matthias dr., Solingen, DE;
Beuck Martin dr., Wuppertal, DE;
Kazda Stanislav prof.dr., Wuppertal, DE;
Wohlfeil Stefan dr., Hilden, DE;
Knorr Andreas dr., Erkrath, DE;
Stasch Johannes-Peter dr., Solingen, DE;
Zaiss Siegfried dr., Wuppertal, DE;

(54) Fenyglycinamidy heterocyklicky
substituovaných derivátů kyseliny fenyloctové,
způsob jejich výroby, léčiva tyto látky
obsahující, způsob jejich výroby a použití těchto
látek



(57) Řešení se týká fenyglycinamidů heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenyloctové obecného vzorce I, jakož i způsobu jejich výroby reakcí kyselin fenyloctových s glycinamidy. Dále se řešení týká léčiv, která uvedené látky obsahují a jejich použití v léčivech, obzvláště jako prostředků snižujících krevní tlak a jako antiaterosklerotických prostředků.

1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186
2187
2188
2189
2190
2191
2192
2193
2194
2195
2196
2197
2198
2199
2200
2201
2202
2203
2204
2205
2206
2207
2208
2209
2210
2211
2212
2213
2214
2215
2216
2217
2218
2219
2220
2221
2222
2223
2224
2225
2226
2227
2228
2229
2230
2231
2232
2233
2234
2235
2236
2237
2238
2239
2240
2241
2242
2243
2244
2245
2246
2247
2248
2249
2250
2251
2252
2253
2254
2255
2256
2257
2258
2259
2260
2261
2262
2263
2264
2265
2266
2267
2268
2269
2270
2271
2272
2273
2274
2275
2276
2277
2278
2279
2280
2281
2282
2283
2284
2285
2286
2287
2288
2289
2290
2291
2292
2293
2294
2295
2296
2297
2298
2299
2300
2301
2302
2303
2304
2305
2306
2307
2308
2309
2310
2311
2312
2313
2314
2315
2316
2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328
2329
2330
2331
2332
2333
2334
2335
2336
2337
2338
2339
2340
2341
2342
2343
2344
2345
2346
2347
2348
2349
2350
2351
2352
2353
2354
2355
2356
2357
2358
2359
2360
2361
2362
2363
2364
2365
2366
2367
2368
2369
2370
2371
2372
2373
2374
2375
2376
2377
2378
2379
2380
2381
2382
2383
2384
2385
2386
2387
2388
2389
2390
2391
2392
2393
2394
2395
2396
2397
2398
2399
2400
2401
2402
2403
2404
2405
2406
2407
2408
2409
2410
2411
2412
2413
2414
2415
2416
2417
2418
2419
2420
2421
2422
2423
2424
2425
2426
2427
2428
2429
2430
2431
2432
2433
2434
2435
2436
2437
2438
2439
2440
2441
2442
2443
2444
2445
2446
2447
2448
2449
2450
2451
2452
2453
2454
2455
2456
2457
2458
2459
2460
2461
2462
2463
2464
2465
2466
2467
24

Dosavadní stav techniky

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

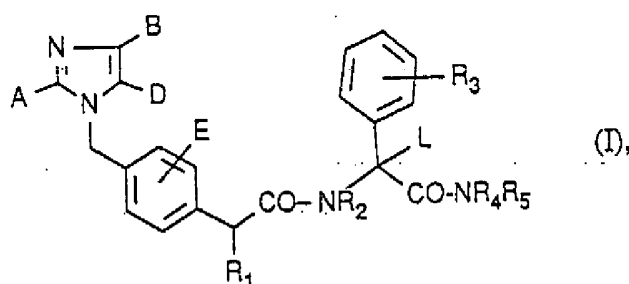
Kromě toho má angiotensin II tu vlastnost, že podporuje růst a rozmnožování buněk, jako jsou například buňky srdečního svalu a buňky hladkého svalstva, přičemž tyto při různých stavech nemocnosti (například hypertonie, atherosklerosa a srdeční insuficience) zmoženě rostou a proli-

ferují.

Možným zásahem do renin-angiotensinového systému (RAS) je vedle inhibice reninové aktivity inhibice aktivity angiotensin-konversního enzymu (ACE) , jakož i blokáda angiotensin II-receptorů.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou fenylglycinamidy heteocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenylloctové obecného vzorce I



ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- B značí vodíkový atom, atom halogenu nebo perfluoralkylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$ nebo $-\text{CO}-\text{R}^7$,

příčemž

- 3 -
- R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a
- R^7 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 8 uhlíkovými atomy,
- E značí vodíkový atom, atom halogenu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluor-methoxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu nebo karboxyskupinu,
- L značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- R^1 značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- R^2 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
- R^3 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atomy a
-
- R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je substituovaná hydroxyskupinou, pyridylovou skupinou, karboxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 6

uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce $-NR^8R^9$,

příčemž

R^8 a R^9 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s dusíkovým atomem šestičlenný heterocyklus s až třemi heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík.

a jejich soli.

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

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli.

Fyziologicky neškodné soli nových fenylglycinamidů heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenyl-octové mohou být soli látek podle vynálezu s minerálními kyselinami, karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Fyziologicky neškodné soli mohou být rovněž tak kovové nebo amoniové soli sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají volné karboxylové skupiny. Obzvláště výhodné jsou například sodné soli, draselné soli, hořečnaté soli nebo vápenaté soli, jakož i amoniové soli, odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin nebo ethylendiamin.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách, které se vyskytují buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak enantiomerů nebo diastereomerů, tak také jejich příslušných směsí. Racemátové formy se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu.
- B značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo perfluoralkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$ nebo $-\text{CO}-\text{R}^7$,
příčemž

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

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

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

L značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

R^1 značí cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, substituovanou cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo cykloheptylovou skupinou,

R^2 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^3 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom fluoru, chloru nebo bromu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

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

uhlíkovými atomy, která je substituovaná hydroxyskupinou, pyridylovou skupinou, karboxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce $-NR^8R^9$,

příčemž

R^8 a R^9 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

nebo

R^4 a R^5 tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperazinový nebo piperidinový kruh,

a jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém

A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu,

B značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, nebo perfluoralkylovou skupinu s až 2 uhlíkovými atomy,

D značí skupinu vzorce $-CH_2-OR^6$ nebo $-CO-R^7$,

příčemž

R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^7 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 4 uhlíkovými

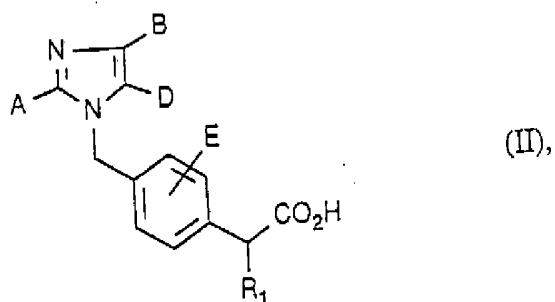
mi atomy,

- E značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinu nebo methylovou skupinu,
- L značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,
- R¹ značí cyklohexylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo cykloheptylovou skupinou,
- R² značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,
- R³ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom fluoru, chloru nebo bromu nebo methoxyskupinu a
- R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, pyridylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenyllovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je substituovaná hydroxyskupinou, pyridylovou skupinou, karboxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbo-nylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atomy, aminoskupinou nebo dimethylaminoskupinou,
- nebo
- R⁴ a R⁵ tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperazinový nebo piperidinový kruh,
- a jejich soli.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby

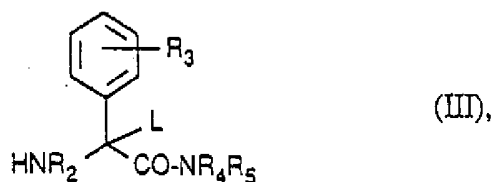
sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

[A] buď nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém mají A, B, D, E a R^1 výše uvedený význam,

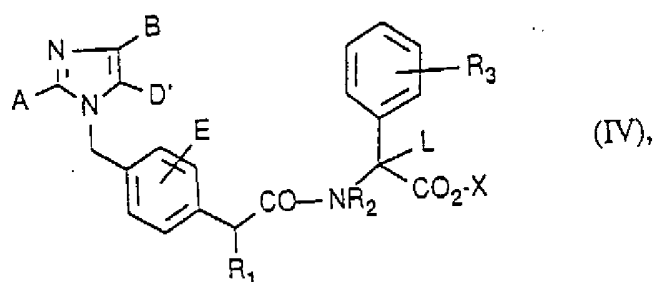
se sloučeninami obecného vzorce III



ve kterém mají L, R^2 , R^3 , R^4 a R^5 výše uvedený význam,

nebo se

[B] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají L, A, B, R^1 , R^2 a R^3 výše uvedený význam,

D' značí skupinu $-\text{CH}_2-\text{OH}$ a

X značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

s aminy, popřípadě amoniakem obecného vzorce V



ve kterém mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti base a pomocného prostředku,

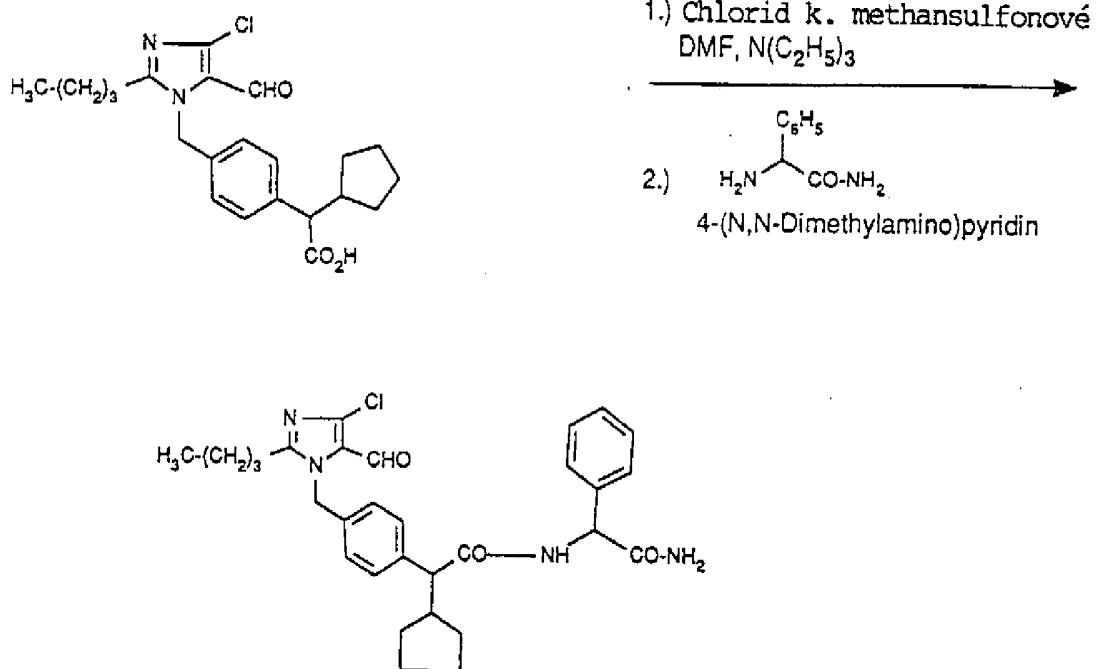
a v případě, že R^2 , R^4 a/nebo R^5 neznačí vodíkový atom, navazuje alkylace,

a substituenty A, B, D a E se převedou pomocí obvyklých metod, jako je například redukce,

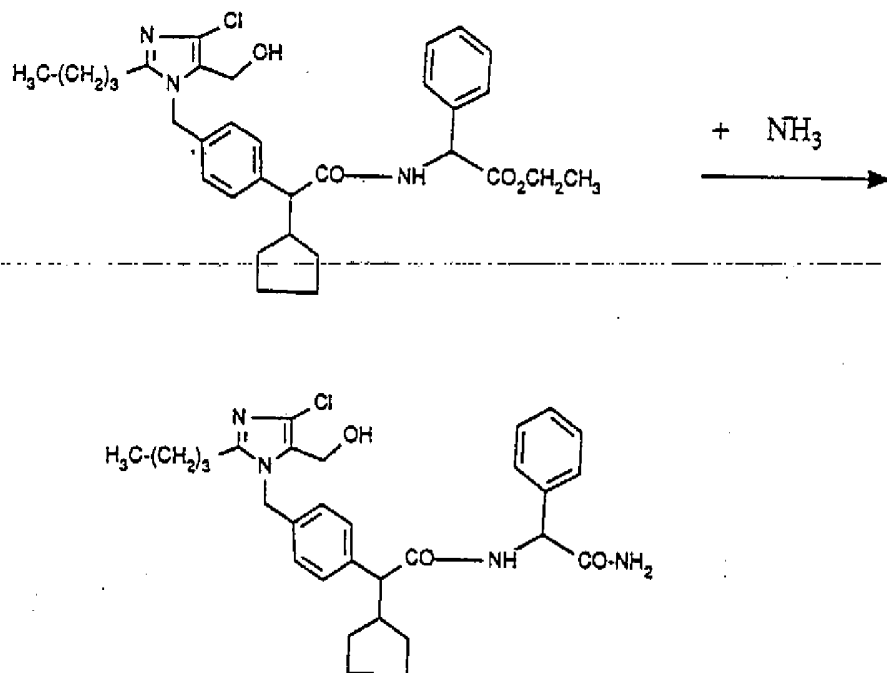
a popřípadě se rozdělí isomery a v případě solí se reaguje s odpovídajícími basemi nebo kyselinami.

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

[A]



[B]



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

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

uhličitan draselný, hydrid sodný, terc.-butylát draselný, triethylamin, pyridin a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin.

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

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

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

Amidace se provádí všeobecně v některém z výše uváděných rozpouštědel, výhodně v N,N-dimethylformamidu.

Amidace se provádí popřípadě přes aktivovaný stupeň halogenidů kyselin nebo směsných anhydridů, které se mohou vyrobit z odpovídajících kyselin reakcí s thionylchloridem, chloridem fosforečným, chloridem fosforitým, bromidem fosforitým, oxalylchloridem nebo chloridem kyseliny methansulfonové.

Amidace nebo acylsulfonamidace se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí -50°C až 80°C , výhodně -30°C až 20°C a za normálního tlaku.

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

Base se používají v množství 0,5 mol až 10 mol, výhodně 1 mol až 5 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny odpovídající karboxylové kyseliny.

Jako činidla vázající kyseliny pro amidaci nebo sulfoamidaci se mohou použít uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například uhličitán sodný a uhličitán draselný, hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, organické base, jako je pyridin, triethylamin a N-methylpiperidin, nebo bicyklické amidiny, jako je například 1,5-diazabicyklo[3.4.0]-nonen-5 (DBN) nebo 1,5-diazabicyklo[3.4.0]undecen-5 (DBU). Výhodný je triethylamin.

Jako dehydratační činidla jsou vhodné karbodiimidy, jako je například diisopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochlorid, karbonylové sloučeniny, jako je například karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové sloučeniny, jako je například 2-ethyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonát, dále anhydrid kyseliny propanfosforečné, isobutylchlorformiát, benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát, difenylesteramid kyseliny fosfonové nebo chlorid kyseliny methansulfonové, popřípadě za přítomnosti base, jako je například triethylamin, N-ethylmorpholin, N-methylpiperidin, dicyklohexylkarbodiimid nebo N-hydroxysukcinimid.

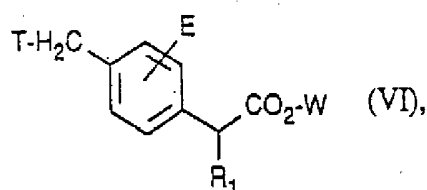
Činidla vázající kyseliny a dehydratační činidla se používají obvykle v množství 0,5 mol až 3 mol, výhodně 1 mol až 1,5 mol, vztaženo na jeden mol odpovídající karboxylové kyseliny.

Redukce alkoxykarbonylových sloučenin nebo aldehydů na odpovídající alkoholy se provádí všeobecně hydridy, jako je například lithiualuminiumhydrid nebo natriumborhydrid, výhodně pomocí lithiualuminiumhydridu v inertních rozpouštědlech, jako jsou ethery, uhlovodíky nebo alkoholy nebo jejich směsi. Výhodně se používají ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo alkoholy, jako je například ethylalkohol. V případě aldehydů se používá výhodně natriumborhydrid v ethylalkoholu. Pracuje se při teplotě v rozmezí 0 °C až 150 °C, výhodně v rozmezí 20 °C až 100 °C a za normálního tlaku.

Alkylace se provádí v některém z výše uvedených rozpouštědel pomocí alkylačních činidel, jako jsou například alkylhalogenidy s 1 až 8 uhlíkovými atomy, estery sulfonových kyselin nebo substituované nebo nesubstituované dialkylsulfáty s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo diarylsulfáty s 1 až 10 uhlíkovými atomy, výhodně methyljodid, ester kyseliny p-toluensulfonové nebo dimethylsulfát.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a mohou se vyrobit tak, že se

sloučeniny obecného vzorce VI



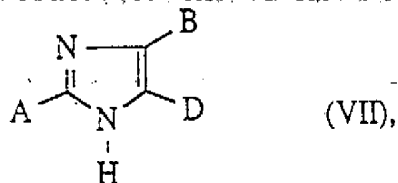
ve kterém

E a R¹ mají výše uvedený význam,

T značí typickou odštěpitelnou skupinu, jako je například atom chloru, bromu nebo jodu, tosylát nebo mesylát, výhodně atom bromu a

V značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

~~nejprve nechá reagovat s imidazoly obecného vzorce VI~~



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

v některém z výše uvedených rozpouštědel, popřípadě za přítomnosti base a pod atmosférou ochranného plynu,

a v posledním kroku se ester pomocí obvyklých způsobů zmýdelní.

Jako rozpouštědlo pro reakci sloučenin obecného vzorce IV je vhodný výhodně dimethylformamid.

Jako base se výhodně používají hydrid sodný, uhličitán draselný, triethylamin, pyridin a terc.-butylát draselný.

Všeobecně se base používají v množství 0,05 až 10

mol, výhodně 1 mol až 2 mol, vztaženo na jeden mol sloučeniny obecného vzorce IV .

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

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

Jako base jsou pro hydrolysu vhodné běžné anorganické base. K těmto patří výhodně hydroxidy alkalických kovů, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid barnatý, uhličitany alkalických kovů, jako je například uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný nebo uhličitán draselný, nebo alkoholáty alkalických kovů, jako je například ethanolát sodný nebo draselný, methanolát sodný nebo draselný nebo terc.-butylát draselný . Obzvláště výhodný je hydroxid lithný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný.

Jako rozpouštědlo je pro zmýdelnění vhodná voda, nebo organická rozpouštědla obvyklá pro hydrolysu. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo butylalkohol, nebo ethery, jako je například tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo také dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Obzvláště výhodně se používají alkoholy, jako například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol. Rovněž tak je možno používat směsí uvedených rozpouštědel.

Zmýdelnění se může výhodně provádět také pomocí kyselin, jako je například kyselina trifluoroctová, kyselina octová, kyselina chlorovodíková/dioxan, kyselina bromovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina sírová nebo kyselina chloristá, výhodně se používá kyselina trifluoroctová nebo kyselina chlorovodíková/dioxan.

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

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

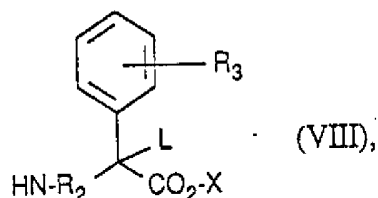
Při provádění zmýdelnění se base používá všeobecně v množství 1 až 3 mol, výhodně 1 až $1,5$ mol, vztaženo na jeden mol esteru. Obzvláště výhodně se používají molární množství reaktantů.

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

Sloučeniny obecných vzorců III, V a VII jsou známe.

Sloučeniny obecného vzorce VI jsou z větší části nové a mohou se vyrobit tak, že se odpovídající 4-methylsloučeniny nechají reagovat ve smyslu substituce, například halogenací za přítomnosti některé z výše uvedených basí a/nebo pomocných prostředků a za přítomnosti některého z výše uvedených rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou nové a mohou se například vyrobit reakcí sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce VIII



ve kterém mají L, R², R³ a X výše uvedený význam, jak je uvedeno v odstavci [A].

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou částečně známe nebo se mohou pomocí obvyklých metod vyrobit.

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

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

svalů.

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

Zkouška blokády kontrakcí, způsobených agonisty

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

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

Kontrakce byly evidovány isometricky na Satham UC2-Zellen přes můstkový zesilovač (ifd Mülheim, popřípadě

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

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

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

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

Pro výpočet IC_{50} (koncentrace při které zkoumaná látka způsobuje 50% inhibici) se bere za základ efekt vždy 3. = submaximálních koncentrací agonista.

- 22 -

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

Měření krevního tlaku u krys infundovaných angiotensinem II

Samci krys Vistar (Moellegaard, Kopenhagen, Dánsko) o tělesné hmotnosti 300 - 350 g, byli anestetizováni thio-pentalem (100 mg/kg i.p.). Po tracheotomii byl do femorální arterie zaveden katetr na měření tlaku krve a do femorální veny jeden katetr pro infuzi angiotensinu II a jeden katetr na aplikaci substancí. Po dávce ganglioblokátoru pentolinia (5 mg/kg i.v.) byla odstartována infuze angiotensinu II (0,3 µg/kg/min). Jakmile hodnoty krevního tlaku dosáhly stabilní hladiny, byla aplikována testovaná látka buď intravenózně nebo orálně jako suspence, popřípadě roztok v 0,5% tylose.

Stanovení antihypertenzivního účinku na neuspaných hypertenzivních krysách

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

Arteriální krevní tlak těchto zvířat byl měřen v definovaných časových intervalech po podání látky nekrvavou cestou "manžetou na ocasní žíle". Zkoušené látky byly aplikovány v různých dávkách pomocí jícnové sondy intra-gastrálně (orálně), rozptýlené do suspense tylosy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu snižují arteriální krevní tlak hypertensních krys v klinicky relevantním dávkování.

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

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

Kůra nadledvinek skotu, která byla čerstvě vyjmuta a opatrně zbavena dřeně, byla dále rozmělněna v roztoku glukosy (0,32 M) za pomoci Ultra-Turraxu (Janke & Kunkel, Staufen i.B.) na hrubý membránový homogenát a ve dvou centrifugačních stupních parciálně vyčištěna na membránové frakce.

Pokusy na vazbu receptorů byly prováděny na částečně vyčištěných membránových frakcích kůry hovězích nadledvinek s radioaktivním angiotensinem II v testovacích komůrkách o obsahu 0,25 ml tak, že jednotlivě obsahovaly parciálně vyčištěné membrány (50 - 80 μ g), ^3H -angiotensin II (3 - 5 nM) a testovací pufový roztok (50 mM Tris, pH 7,2, 5 mM MgCl_2 0,25 % BSA) zkoušené substance. Po inkubační době 60 minut při teplotě místnosti byla nenavázaná

radioaktivita vzorků separována pomocí navlhčeného skleněného filtru (Whatman GF/C) a navázaná radioaktivita byla změřena po promytí bílkoviny ledovým pufrem (50 mM Tris/HCl pH 7,4, 5% PEG 6000) spektrofotometricky ve scintilačním kokteilu. Analýsa hrubých dat se prováděla pomocí počítačového programu na hodnoty K_i , popřípadě IC_{50} (K_i : hodnoty IC_{50} , korigované pro použitou radioaktivitu; IC_{50} : koncentrace, při které zkoušená substance vykazuje 50% inhibici specifické vazby radioligandů).

Zkoumání inhibice proliferace buněk hladkých svalů sloučeninami podle vynálezu

Pro zjištění antiproliferačního působení sloučenin byly použity buňky hladkých svalů, získaných z aort prasat technikou Media-Explantat (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971). Buňky byly nasáty do vhodných kultivačních misek, zpravidla do misek s 96 otvory a kultivovány po dobu 2 - 3 dnů v mediu 199 se 7,5 % FCS a 7,5 % NCS, 2 mM L-glutaminu a 15 mM HEPES a pH 7,4 v 5% CO_2 při teplotě 37 °C. Potom byly buňky pomocí sérového výtažku 2 až 3 dny synchronisovány a potom pomocí séra nebo jiných faktorů povzbuzeny k růstu. Zároveň se přidávají testované sloučeniny. Po 16 až 20 hodinách se přidá 1 μ Ci 3H -thymidinu a po dalších 4 hodinách se zjišťuje zabudování těchto látek do TCA-precipitovatelných DNA buněk.

Pro stanovení hodnot IC_{50} se počítá koncentrace účinné látky, která při sekvenčním ředění účinné látky způsobí polomaximální inhibici thymidinu v korporaci, vyvolanou 10% FCS.

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

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

Příklady provedení vynálezu

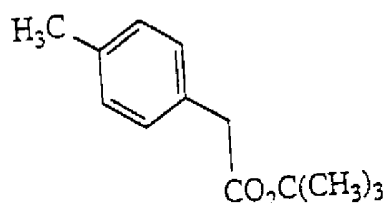
Pohyblivé fáze :

- A Petrolether : ethylacetát = 3 : 7
- B dichlormethan : methylalkohol = 8 : 1
- C petrolether : ethylacetát = 1 : 4
- D petrolether : ethylacetát = 1 : 1
- E dichlormethan : methylalkohol = 5 : 1
- F dichlormethan : ethylacetát = 10 : 1
- G dichlormethan : methylalkohol = 10 : 1
- H petrolether : ethylacetát = 2 : 1
- I dichlormethan : methylalkohol = 20 : 1

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

Terc.-butylester kyseliny 4-methylfenyloctové



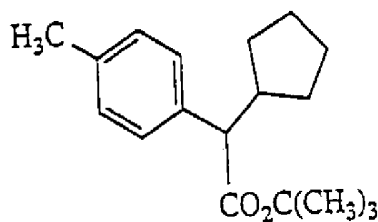
450 g (3 mol) kyseliny 4-methylfenyloctové, 1,13 l (12 mol) terc.-butylalkoholu a 90 g (0,74 mol) dimethylaminopyridinu se rozpustí ve 2 l dichlormethanu. Po přidavku 680 g (3,3 mol) dicyklohexylkarbodiimidu, rozpuštěného ve 400 ml dichlormethanu, se reakční směs míchá po dobu 20 hodin při teplotě 25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

Výtěžek : 408 g (66 % teorie)

teplota varu : 73 - 78 °C/0,2 mm .

P ř í k l a d II

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

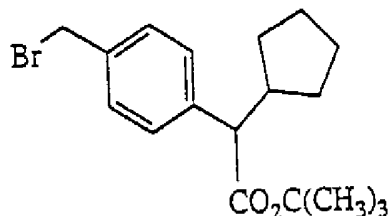


33,5 g (0,3 mol) terc.-butylátu draselného se předloží ve 100 ml dimethylformamidu za zamezení přístupu vlhkosti při teplotě 0 °C a přikape se 51,6 g (0,25 mol) terc.-butylesteru kyseliny 4-methylfenyloctové ve 250 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C a potom se při teplotě v rozmezí 5 až 15 °C přikape 32,2 ml (0,3 mol) cyklopentylbromidu ve 150 ml dimethylformamidu a míchá se po dobu 20 hodin při teplotě 25 °C. Po zahuštění se získaný zbytek rozdělí mezi

vodu a diethylether, etherová fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Produkt vykristalísuje. Výtěžek : 67 g (97,5 % teorie)
teplota tuhnutí : 51 - 53 °C.

P ř í k l a d III

terc. butylester kyseliny 2-(4-bromethyl-fenyl)-2-cyklopentyl-octové



27,4 g (0,1 mol) terc.-butylesteru kyseliny 2-cyklopentyl-2-(4-methylfenyl)octové se rozpustí ve 200 ml tetrachlormethanu a roztok se zahřeje k varu. Po přidavku 0,82 g Azoisobutyronitrilu se po částech přidá 18,7 g (0,015 mol) N-bromsukcinimidu a reakční směs se zahřívá po dobu jedné hodiny k varu pod zpětným chladičem, načež se

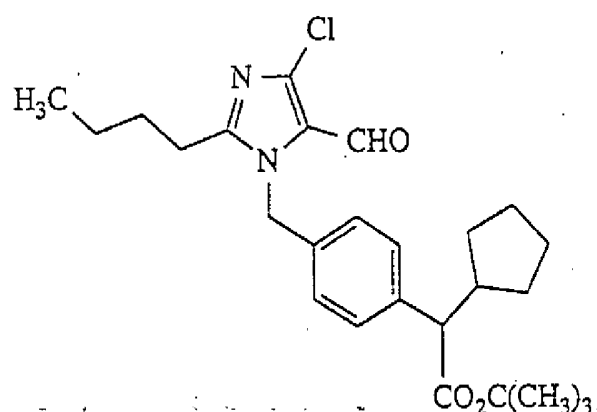
ochladí na teplotu 0 °C a odfiltruje se sukcinimid. Po zahuštění filtrátu vypadne produkt, který se promyje petrol-etherem (40/60) a usuší se.

Výtěžek : 20 g (57 % teorie)

teplota tuhnutí : 73 - 76 °C .

P ř í k l a d IV

Terc.-butylester kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formylimidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyloctové

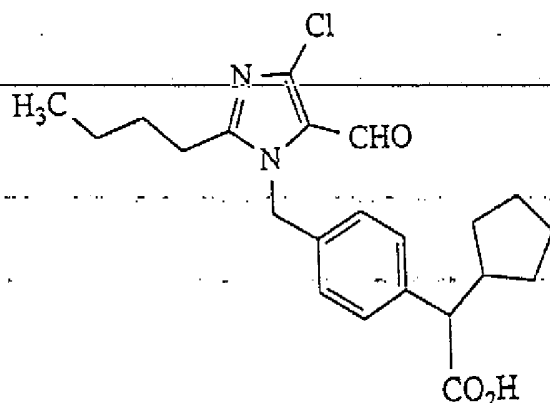


Pod atmosférou ochranného plynu se suspenduje 1,6 g (0,053 mol) hydridu sodného (80%) v 50 ml dimethylformamidu a při teplotě 0 °C se přikape 10 g (0,053 mol) 2-butyl-5-formyl-4-chlorimidazolu (podle EP 324 377) ve 100 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut a potom se přikape 18,9 g (0,053 mol) terc.-butylesteru kyseliny 2-(4-brommethylfenyl)-2-cyklopentyloctové ve 100 ml dimethylformamidu. Tato směs se míchá ještě po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C , potom se rozpouštědlo odpaří, získaný zbytek se vyjme do diethyletheru, přefiltruje se a získaný zbytek po zahuštění se potom chromatografuje na silikagelu 60 za použití dichlormethanu.

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

P ř í k l a d V

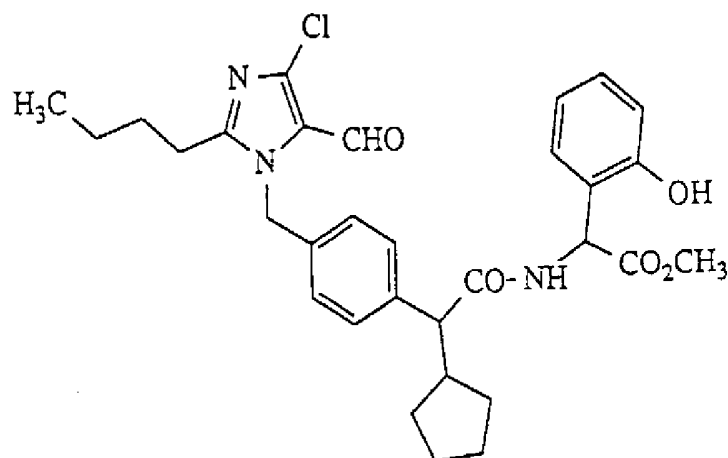
Kyselina 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl-octová



2,3 g (5 mmol) sloučeniny z příkladu-IV se míchá v 5 ml dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluorooctové po dobu 5 hodin při teplotě 25 °C . Po zahuštění se surový produkt chromatografuje na silikagelu 60 za pomoci směsi dichlormethanu a methylalkoholu (100 : 5) .
Výtěžek : 1,8 g (87,6 % teorie)
teplota tuhnutí : 95 - 98 °C .

P ř í k l a d VI

Methylester kyseliny 2-{2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl}-acetamido-2-(2-hydroxyfenyl)-octové



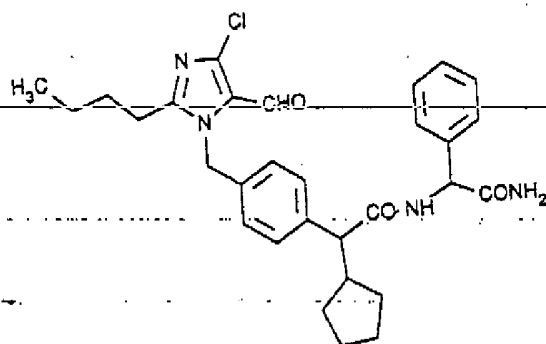
6,0 g (15 mmol) sloučeniny z příkladu V se rozpustí ve 180 ml bezvodého tetrahydrofuranu a při teplotě 0 °C se nechá reagovat se 4,2 ml (30 mmol) triethylaminu a 1,26 ml (16,5 mmol) methansulfonylchloridu. Po jedné hodině se přidá roztok 3,92 g (18 mmol) hydrochloridu methylesteru 2-hydroxyfenylglycinu, 1,82 g (15 mmol) 4-(N,N-dimethyl-amino)pyridinu a 2,52 ml (18 mmol) triethylaminu v 60 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin, přičemž reakční teplota stoupne na teplotu místnosti. Surová směs se dá do vody, okyselí se pomocí 2 M kyseliny chlorovodíkové na pH = 2 až 3 a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Po chromatografickém zpracování na silikagelu 60 (Merck, petrolether/ethylacetát = 2 : 1) se získá 4,03 g (7,1 mmol) v názvu uvedené sloučeniny.

$R_f = 0,18$ (dichlormethan : methylalkohol = 50 : 1) .

Výrobní příklady

P ř í k l a d 1

2-{2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl}-acetamido-2-fenyl-acetamid



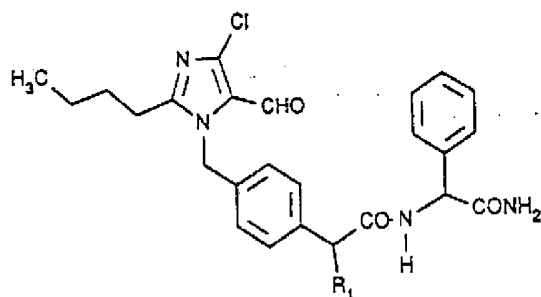
1,54 g (3,8 mmol) sloučeniny z příkladu V se v bezvodém N,N-dimethylformamidu nechá při teplotě -30°C reagovat s 1,06 ml (7,6 mmol) triethylaminu a 0,48 g (4,2 mmol) chloridu kyseliny methansulfonové. Po jedné hodině se přidá 0,69 g (4,6 mmol) fenylglycinamidu a 0,47 g (3,8 mmol) 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu a za pomalého zahřívání na teplotu místnosti se míchá po dobu 24 hodin. Potom se reakční směs vlije do diethyletheru, smísí se s vodou a pomocí 1 M kyseliny chlorovodíkové se okyselí na $\text{pH} = 2$. Vodná fáze se extrahuje diethyletherem a spojené organické fáze se několikrát promyje 0,01 M kyselinou chlorovodíkovou. Potom se několikrát extrahuje vodným hydroxidem sodným o $\text{pH} = 10$, promyje se vodou, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se chromatograficky čistí (silikagel 60, Merck, 40-63 μm , petrolether : ethylacetát = 1 : 1).

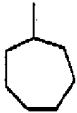
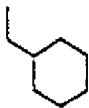
Výtěžek : 1,56 g (2,9 mmol)

$R_f = 0,16$ a $0,12$ (petrolether : ethylacetát = 1 : 1).

Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 1 :

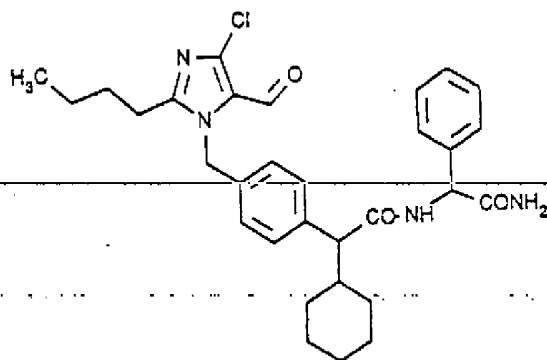
T a b u l k a 1



Příklad	diastereomer	R ¹	R _f (rozp.)
2	4 dia		0,47 (A)
3	4 dia		0,57 (B)

P ř í k l a d 4

Fenylglycinamidoamid kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklohexyl-octové



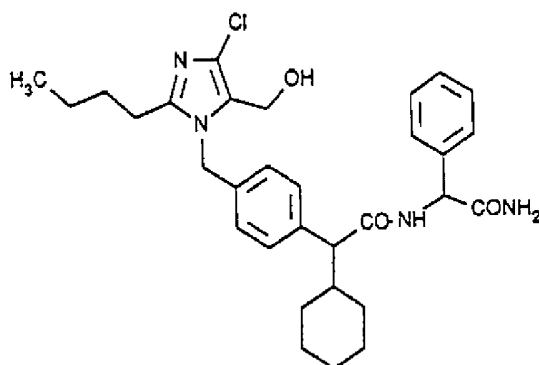
0,42 g (1 mmol) kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklohexyl-octové ve 25 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti smísí s 0,2 g (2 mmol) triethylaminu a 0,23 g (1,5 mmol) 1-hydroxy-1H-benzotriazolu v 5 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C . Po přidavku 0,31 g (1,5 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml dichlormethanu a třicetiminutovém míchání se přidá roztok 0,32 g (1,2 mmol) fenylglycinamidu a 0,1 g (1,2 mmol) triethylaminu v 10 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pro zpracování se po-přídavku dichlormethanu extrahuje a spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují, zahustí a chromatografují se na silikagelu 60 (ethylacetát/petrolether = 1 : 1)

Výtěžek : 0,31 g (0,56 mmol, 56 % teorie)

R_f = 0,52 (dichlormethan/methylalkohol = 9 : 1) .

P ř í k l a d 5

Fenylglycinamidoamid kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklohexyl-octové

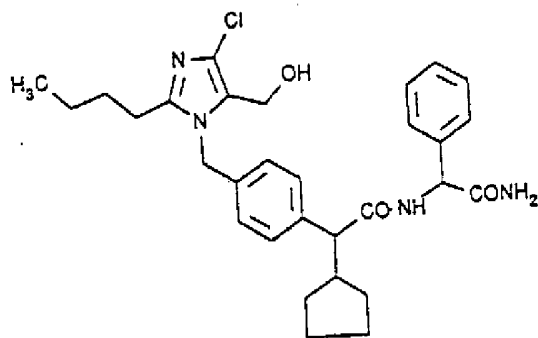


0,15 g (0,3 mmol) fenylglycinamidoamid kyseliny 2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklohexyl-octové v 5 ml ethylalkoholu se při teplotě místnosti smísí s 10 mg natriumborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá voda a okyselí se pomocí 1 N kyseliny chlorovodíkové na pH = 4 až 5 a třikrát se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují se a zahustí.
Výtěžek : 0,16 g (0,29 mmol, 98 % teorie)

$R_f = 0,48$ (dichlormethan/methylalkohol = 9 : 1)

P ř í k l a d 6

2-{2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl}acetamido-2-fenyl-acetamid



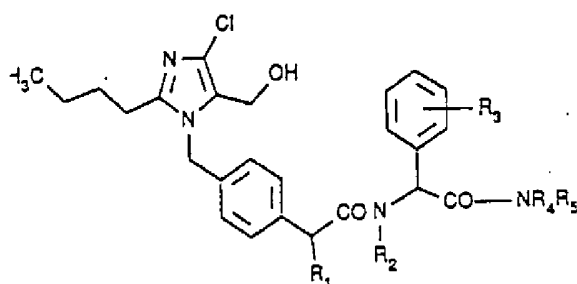
1,37 g (2,6 mmol) sloučeniny z příkladu 1 se při teplotě 20 °C nechá v 15 ml ethylalkoholu reagovat s 0,10 g (2,6 mmol) boritanu sodného. Při nedokončené reakci (DC-kontrola) se po dvou hodinách přidá další boritan sodný. Po celkem 3 hodinách se přidá voda a diethylether, přebytečný boritan se odstraní pomocí kyseliny chlorovodíkové při pH = 2, potom se pomocí 1 M vodného hydroxidu sodného nastaví pH na 7,5 a několikrát se extrahuje diethyletherem. Organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a odpaří se.

Výtěžek : 1,06 g (2,0 mmol)

$R_f = 0,78$ a $0,75$ (dichlormethan/methylalkohol = 5 : 1) .

Analogicky jako je popsáno v příkladě 6 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 2 :

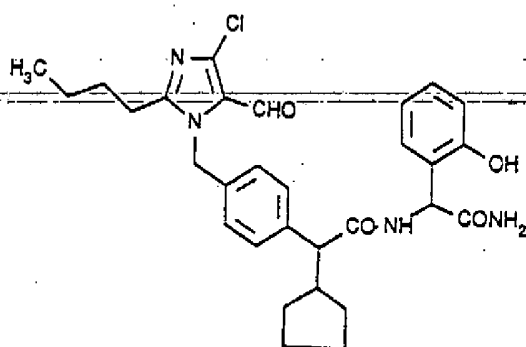
T a b u l k a 2



Př. č.	Diastereomer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R _f (Solvens)
7	rac dia A		H	H	H	H	0,37 (A)
8	rac dia B		H	H	H	H	0,26 (A)
9	4 dia		H	2-OH	H	H	0,42 (C)

P ř í k l a d 10

2-{2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-formyl-imidazol-1-yl-methyl)-
fenyl]-2-cyklopentyl}acetamido-2-(2-hydroxyfenyl)-acetamid

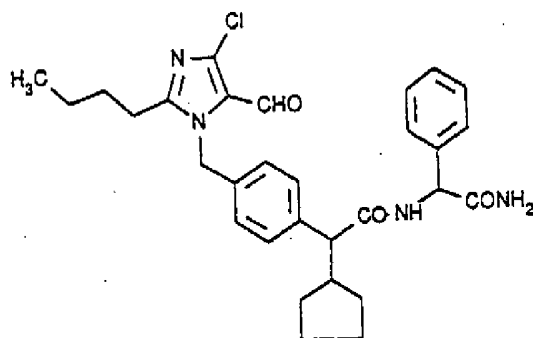


60 mg (0,11 mmol) sloučeniny z příkladu VI se rozpustí ve 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu a nechá se reagovat s 1 ml 25% vodného roztoku amoniaku po dobu 6 hodin při teplotě 50 °C . Potom se reakční směs okyselí 0,1 M kyselinou sírovou na pH = 7 a několikrát se extrahuje dietylétherem. Spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a zahustí se. Po odstranění zbytkového rozpouštědla za vysokého vakua se získá 40 mg (0,07 mmol) produktu.

$R_f = 0,21$ (petrolether/ethylacetát = 1 : 1) .

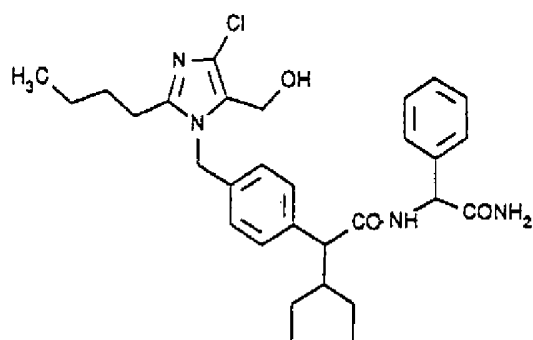
Sloučeniny uvedené v následujících tabulkách 3 a 4 jsou oddělené diastereomery z příkladů 1 a 2 a mohou se vyrobit dělením těchto pomocí obvyklých metod.

T a b u l k a 3



Př. č.	Diastereomer	R_f (Solvens)
11	dia A	0,16 (D)
12	dia B	0,12 (D)
13	dia C	0,16 (D)
14	dia D	0,12 (D)

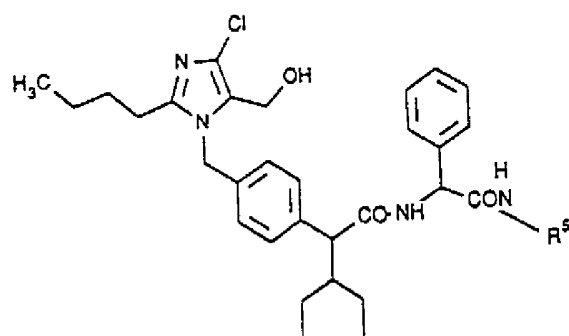
T a b u l k a 4



Př. č.	Diastereomer	R _f (Solvens)
15	dia A	0,78 (E)
16	dia B	0,75 (E)
17	dia C	0,78 (E)
18	dia D	0,75 (E)

Analogicky jako je popsáno v příkladě 10 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 5 :

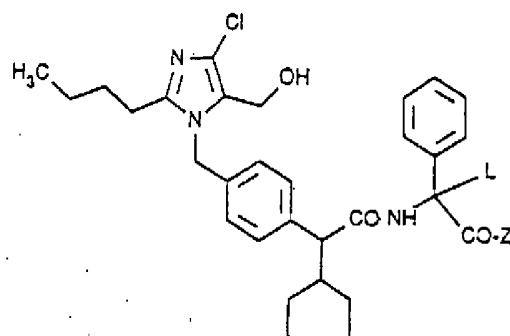
Tabulka 5

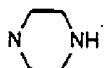


Př. č.	R^5	R_f (Solvens)
19	$CH_2CO_2CH_2CH_3$	0,35 (F)
20	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	0,47 (E)
21		0,53 (G)
22		0,75 (E)
23		0,61 (G)
24	CH_2CH_2OH	0,33 (G)
25		0,37 (H)
26	CH_3	0,14 (I)

Analogicky jako je popsáno v příkladě 6 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následující tabulce 6 :

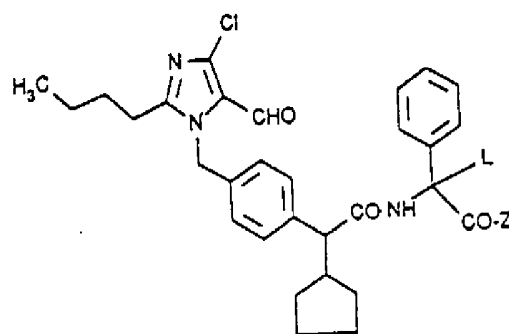
T a b u l k a 6



Př. č.	L	Z	R _f (LM)
27	CH ₃	NH ₂	0,32 (I)
28	H		
29	H		
30	H		

Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulce 7 :

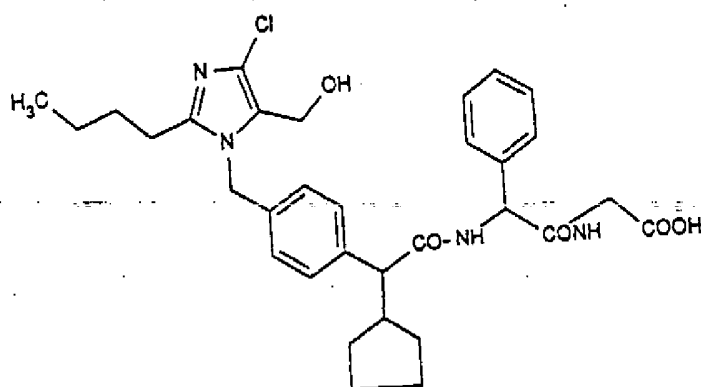
Tabulka 7



Př. č.	L	Z	R _f (LM)
31	CH ₃	NH ₂	0,06 (D)
32	H		
33	H		
34	H		

Příklad 35

Kyselina <2-{2-[4-(2-butyl-4-chlor-5-hydroxymethyl-imidazol-1-yl-methyl)fenyl]-2-cyklopentyl}acetamido-2-fenyl-acetamido>-octová



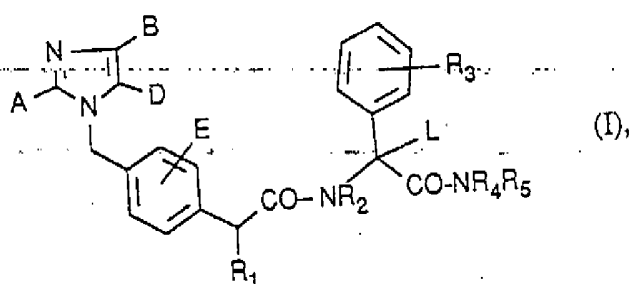
60 mg (0,1 mmol) sloučeniny z příkladu 19 se rozpustí ve 2 ml ethylalkoholu a při teplotě 22 °C se nechá reagovat po dobu jedné hodiny se 4 ml vodného 1 M hydroxidu sodného. Reakční směs se potom zředí vodou, ethylalkoholový podíl se odpaří a produkt se vysráží okyselením 2 M kyselinou chlorovodíkovou. Vytvořená sraženina se promyje vodou a za vysokého vakua se usuší nad lícéapentem.

Výtěžek : 43 mg

$R_f = 0,60$ (dichlormethan/methylalkohol = 10 : 1) .

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fenylylglycinamidy heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenylactové obecného vzorce I



ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- B značí vodíkový atom, atom halogenu nebo perfluoralkylovou skupinu s až 5 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$ nebo $-\text{CO}-\text{R}^7$,

příčemž

R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy a

R^7 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 8 uhlíkovými atomy.

- E značí vodíkový atom, atom halogenu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluor-methoxyskupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu nebo karboxyskupinu,
- L značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- R¹ značí cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- R² značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
- R³ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom halogenu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a
- R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, která je substituovaná hydroxyskupinou, pyridylovou skupinou, karboxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce $-NR^8R^9$,
příčemž
- R⁸ a R⁹ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo
 R^4 a R^5 tvoří společně s dusíkovým atomem šestičlenný heterocyklus s až třemi heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík,

a jejich soli.

2. Fenylglycinamidy hetrocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenylactové podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu

B značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, nebo perfluoralkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$ nebo $-\text{CO}-\text{R}^7$,
příčemž

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

R^7 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

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

- L značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,
- R¹ značí cyklopropylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, substituovanou cyklopropylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo cykloheptylovou skupinou,
- R² značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- R³ značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom fluoru, chloru nebo bromu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a
- R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, pyridylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, která je substituovaná hydroxyskupinou, pyridylovou skupinou, karboxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce $-NR^8R^9$,
příčemž

R⁸ a R⁹ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

nebo

R⁴ a R⁵ tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperazinový nebo piperidinový kruh,

a jejich soli.

3. Fenylglycinamidy hetrocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenyloctové podle nároku 1 obecného vzorce I ve kterém

- A značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu,
- B značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, nebo perfluoralkylovou skupinu s až 2 uhlíkovými atomy,
- D značí skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$ nebo $-\text{CO}-\text{R}^7$;
příčemž
- R^6 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a
- R^7 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- E značí vodíkový atom, atom fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethylovou skupinu nebo methylovou skupinu,
- L značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,
- R^1 značí cyklohexylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cykloheptylovou skupinu,
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 3 uhlíkovými atomy, substituovanou cyklopentylovou skupinou, cyklohexylovou skupinou nebo cykloheptylovou skupinou,
- R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

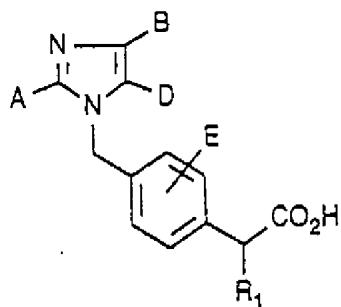
- R^3 značí vodíkový atom, hydroxyskupinu, atom fluoru, chloru nebo bromu nebo methoxyskupinu a
- R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, pyridylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, která je substituovaná hydroxyskupinou, pyridylovou skupinou, karboxyskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbo-nylovou skupinou s až 3 uhlíkovými atomy, aminoskupinou nebo dimethylaminoskupinou,
- nebo
- R^4 a R^5 tvoří společně s dusíkovým atomem morfolinový, piperazinový nebo piperidinový kruh,

a jejich soli.

4. Fenyglycinamidy heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenylactové jako léčiva.

5. Způsob výroby fenyglycinamidů heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenylactové podle nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že se

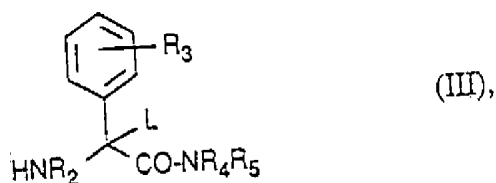
[A] buď nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém mají A, B, D, E a R^1 výše uvedený význam,

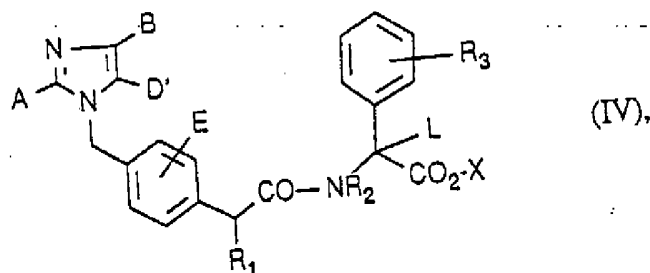
se sloučeninami obecného vzorce III



ve kterém mají L, R^2 , R^3 , R^4 a R^5 výše uvedený význam,

nebo se

[B] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají L, A, B, R^1 , R^2 a R^3 výše uvedený význam,

D' značí skupinu $-CH_2-OH$ a

X značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

s aminy, popřípadě amoniakem obecného vzorce V.

ve kterém mají R^4 a R^5 výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech, za přítomnosti base a pomocného prostředku,

a v případě, že R^2 , R^4 a/nebo R^5 neznačí vodíkový atom, navazuje alkylace,

a substituenty A, B, D a E se převedou pomocí obvyklých metod, jako je například redukce,

a popřípadě se rozdělí isomery a v případě solí se reaguje s odpovídajícími basemi nebo kyselinami.

6. Léčivo, obsahující alespoň jeden fenylglycinamid heterocyklicky substituovaných derivátů kyseliny fenylactové.

7. Léčivo podle nároku 6 pro ošetření vysokého arteriálního krevního tlaku a aterosklerosy.

8. Způsob výroby léčiv podle nároků 6 a 7 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se účinná látka převede případně za pomoci obvyklých nosných a pomocných látek na vhodnou aplikační formu.

9. Použití fenylglycinamidů heterocyklicky substituovaných amidů kyseliny fenylactové pro výrobu léčiv.

10. Použití fenylglycinamidů heterocyklicky substituovaných amidů kyseliny fenylactové pro výrobu antiaterosklerotických léčiv.