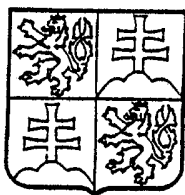


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 03470-91.B

(13) A3

(22) 15.11.91

(32) 16.11.90

(31) 90/4036645

(33) DE

(40) 17.06.92

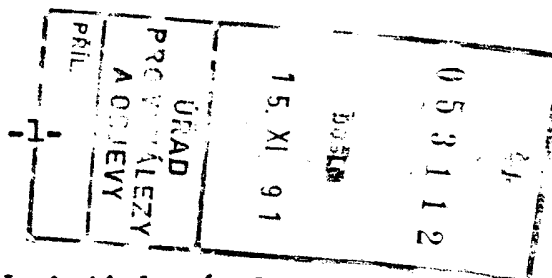
5(51) C 07 D 207/325,  
231/12,  
233/64,  
249/04,  
249/08,  
257/04,  
A 61 K  
31/40,  
31/41

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE

(72) Kleemann Heinz-Werner dr., Bad Homburg, DE  
Gerhards Hermann dr., Hofheim am Taunus, DE  
Schülkens Bernhard prof. dr., Kelkheim/Taunus, DE

(54) Substituované azoly, způsob jejich výroby a jejich použití

(57) Azoly obecného vzorce I, kde X, Y a Z znamenají N nebo CR<sup>n</sup>, L znamená alkylen, A aromatický nebo heterocyklický zbytek a T vazbu nebo bivalentní zbytek a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a E jsou definovány jak je uvedeno v popisu. Dále je popsán způsob jejich výroby, prostředky obsahující tyto sloučeniny a jejich použití jako léčivo.



Substituované azoly, způsob jejich výroby a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných azolů, způsobu jejich výroby a jejich použití.

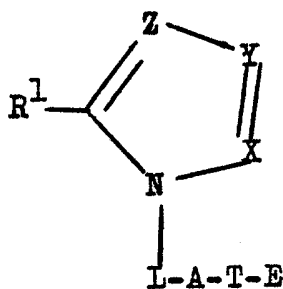
Dosavadní stav techniky

Z EP -A-324377, EP-A-253310, EP-A-28834 a EP-A 323841 jsou známy deriváty imidazolu, pyrrolu, pyrazolu popřípadě triazolu a jejich použití jako antagonistů receptorů angiotensinu-II.

Nyní byly nalezeny nové sloučeniny typu azolů, které jsou s překvapením vysoce účinné antagonisty receptorů angiotensinu-II jak in vitro, tak i in vivo.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



/I/,

ve kterém znamenají

a/ X, Y a Z, které jsou stejné nebo rozdílné, N nebo CR<sup>2</sup>,

b/ R<sup>1</sup> 1. /C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>/-alkyl,

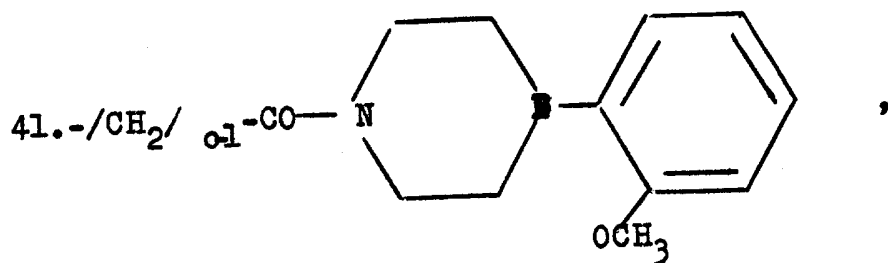
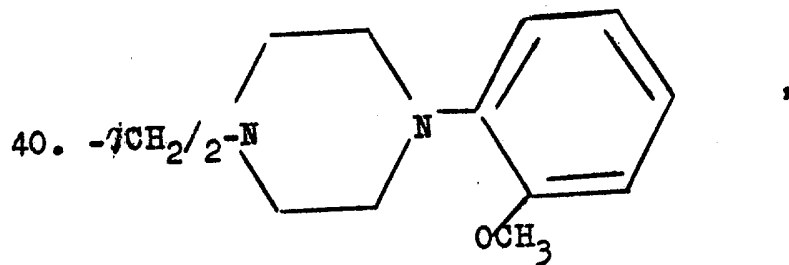
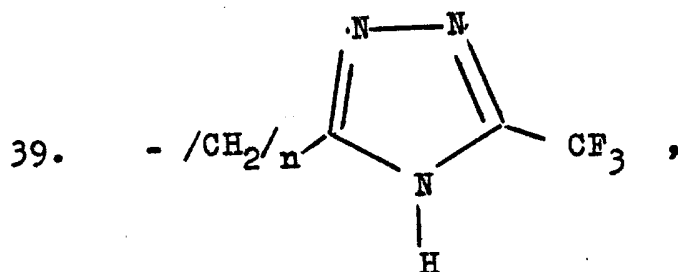
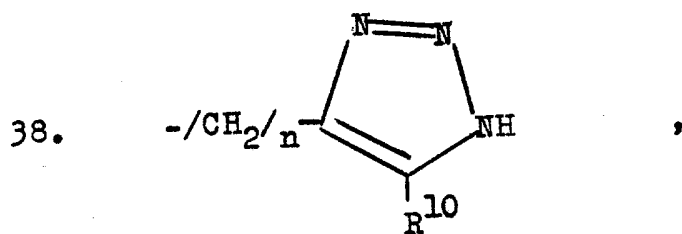
2. /C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>/-alkenyl,

3. /C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>/-alkinyl,
4. /OR<sup>3</sup> ,
5. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
6. /C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>/-cykloalkylalkyl,
7. /C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>/-cykloalkylalkenyl,
8. /C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>/-cykloalkylalkinyl,
9. -/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-B-/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>-R<sup>4</sup> ,
10. benzyl,
11. zbytek, definovaný jako pod b/ 1.,2.,3., nebo 9, který je monosubstituovaný CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>
12. zbytek definovaný jako pod b/ 1., 2-, 3-, nebo 9, kde 1 nebo všechny atomy H jsou substituovány fluorem, nebo
13. zbytek, definovaný pod b/ 10., který je na fenylu substituován 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky ze skupiny halogen, /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkoxy skupiny nebo nitroskupiny;

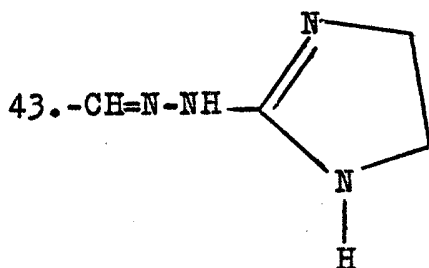
c/ R<sup>2</sup>

1. vodík,
2. halogen,
3. nitroskupina,
4. C<sub>v</sub>F<sub>2v+1</sub>,
5. SF<sub>5</sub>,
6. pentafluorfenyl
7. kyanoskupina,
8. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkoxy skupina, benzyloxyskupina,
9. fenyl,
10. fenyl-/C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkyl,
11. /C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>/-alkyl,
12. /C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>/-alkenyl,
13. fenyl-/C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>/-alkenyl,

14. 1-imidazolyl- $-\text{CH}_2/\text{m}-$ ,
15. 1,2,3-triazolyl- $-\text{CH}_2/\text{n}-$ ,
16. tetrazolyl- $-\text{CH}_2/\text{m}-$ ,
17.  $-\text{CH}_2/\text{o}-1-\text{CHR}^7-\text{OR}^5$ ,
18.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^3$ ,
19.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{S}-\text{R}^6$ ,
20.  $-\text{S}/\text{o}/\text{r}-\text{R}^6$ ,
21.  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2/\text{m}-\text{CHR}^3-\text{OR}^6$ ,
22.  $-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2/\text{m}-\text{CO}-\text{R}^6$ ,
23.  $-\text{CO}-\text{R}^8$ ,
24.  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2/\text{m}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^7$ ,
25.  $-\text{CH}_2/\text{m}-\text{CH}/\text{CH}_3/-\text{CO}-\text{R}^8$ ,
26.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{CO}-\text{R}^8$ ,
27.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{O}-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R}^9$ ,
28.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}\text{R}^7-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OR}^9$ ,
29.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^9$ ,
30.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NR}^7-\text{SO}_2\text{R}^9$ ,
31.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{N}}}\text{R}^7-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}^9$ ,
32.  $-\text{CH}_2/\text{nF}$ ,
33.  $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{O}-\text{NO}_2$ ,
34.  $-\text{CH}_2-\text{N}_3$ ,
35.  $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{NO}_2$ ,
36.  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^5\text{R}^7$ ,
37. ftalimido- $-\text{CH}_2/\text{n}-$ ,



42. fenyl-SO<sub>2</sub>-NH-N=CH- ,



44. -/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> ,

45. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> ,

46. zbytek definovaný jako pod c/ 9. nebo 10. který je substituovaný na fenylu 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, hydroxyskupina, methoxyskupina, trifluormethylová skupina, CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> a fenylem,

47. zbytek definovaný jako pod c/ 11., 12. nebo 20, kde 1 nebo všechny atomy H jsou substituovány fluorem, nebo

48. zbytek definovaný jako pod c/ 15., která je substituována stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady methoxykarbonyl a /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>--alkyl ;

d/ R<sup>3</sup>

1. vodík,

2. /C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>/-alkyl,

3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,

4. fenyl,

5. benzyl nebo

6. zbytek definovaný pod d/ 2., kde 1 až všechny atomy H jsou substituovány fluorem;

e/ R<sup>4</sup>

1. vodík,
2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
4. /C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>/-alkenyl nebo
5. /C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>/-alkinyl;

f/ R<sup>5</sup>

1. vodík,
2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
4. fenyl nebo
5. benzyl ;

g/ R<sup>6</sup>

1. vodík,
2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
4. /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl, s výhodou fenyl,
5. benzyl,
6. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl, který může být i částečně nebo úplně hydrogenován, s výhodou 2-pyrimidinyl,
7. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyl,
8. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl-/C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkyl, přičemž heteroarylová část může být i částečně nebo úplně hydrogenována, nebo
9. zbytek definovaný jako pod g/ 4., 6. nebo 8, susbtitovaný 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, hydroxyskupina, methoxyskupina, nitro-skupina, kyanoskupina, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> a trifluormethyl,

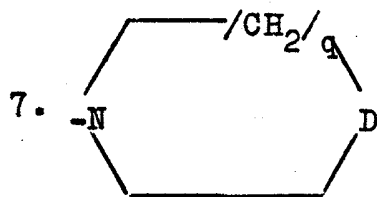
h/ R<sup>7</sup>

1. vodík,

2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
4. /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl-/C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl, s výhodou benzyl,
5. fenyl nebo
6. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl;

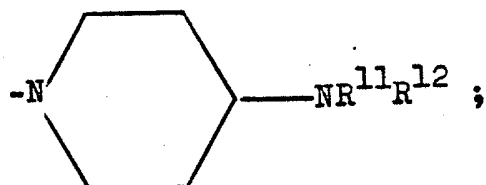
i/R<sup>8</sup>

1. vodík,
2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
4. fenyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>q</sub>-,
5. OR<sup>5</sup>,
6. NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> nebo



j/R<sup>9</sup>

1. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
  2. 1-adamantyl,
  3. 1-naftyl,
  4. 1-naftylethyl,
  5. fenyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>q</sub> - nebo
  6. zbytek definovaný pod j/ 1., kde 1 až všechny atomy H jsou substituovány fluorem;
- nebo R<sup>6</sup> a R<sup>8</sup> znamenjí spolu s atomem N, který je nese



k/  $R^{10}$  znamená kyanoskupinu, nitroskupinu nebo  $CO_2R^7$ ;

l/  $R^{11}$  a  $R^{12}$  jsou stejné nebo rozdílné a znamenají

1. vodík,
2.  $/C_1-C_4/-$ alkyl,
3. fenyl,
4. benzyl nebo
5.  $\alpha$ -methylbenzyl;

m/  $NR^{13}$  znamená O nebo  $CH_2$  ;

n/ znamená vodík,  $/C_1-C_4/-$ alkyl nebo fenyl ;

o/ A  $\alpha/ C_6-C_{14}/-$ arylový zbytek nebo

$\beta/ /C_1-C_9/-$ heteroaryl, který může být buď aromatický, částečně nebo úplně hydrogenovaný nebo

$\gamma/$  zbytek anelovaného heterocyklu s 8 až 10 atomy v kruhu, z nichž až 9 atomů kruhu jsou atomy C, přičemž

A může být substituován až třemi stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady

1. halogen,
2. oxoskupina,
3. nitrososkupina,
4. nitroskupina,
5. kyanoskupina,
6. hydroxyskupina,
7.  $/C_1-C_6 /-$ alkyl,

8. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyl,
9. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyloxyskupina,
10. CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> ,
11. methansulfonylaminoskupina,
12. trifluormethansulfonylaminoskupina,
13. -CO-NH-OR<sup>9</sup> ,
14. -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ,
15. -CH<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup> ,
16. /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl,
17. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
18. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkyloxyskupina,
19. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl,
20. CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> ,
21. NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ,
22. sulfoskupina,
23. -SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup> ,
24. -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> ,
25. -NR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> ,
26. -C/CF<sub>3</sub>/<sub>2</sub>OH
27. fosfonooxyskupina, 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-O-P-OH} \\ || \\ \text{OH} \end{array} ,$$
28. -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> ,
29. -NH-PO/OH/<sub>2</sub>,
30. -S/O/<sub>r</sub>R<sup>6</sup> ,
31. -CO-R<sup>8</sup> a
32. -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> ;

p/ T

1. jednoduchá vazba

2. -CO-

3. -CH<sub>2</sub>-

4. -O-

5. -NR<sup>21</sup>-

7. -CO-NR<sup>21</sup>-

8. -NR<sup>21</sup>-CO-

9. -O-CH<sub>2</sub>-

10. -CH<sub>2</sub>-O-

11. -S-CH<sub>2</sub>-

12. -CH<sub>2</sub>-S

13. -NH-CR<sup>20</sup>R<sup>22</sup>-

14. -NR<sup>21</sup>-SO<sub>2</sub>-

15. SO<sub>2</sub>-NR<sup>21</sup>-

16. -CR<sup>20</sup>R<sup>22</sup>-NH-

17. -CH=CH-

18. -CF=CF-,

19. -CH=CF- ,

20. -CF=CH-,

21. -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

22. -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-,

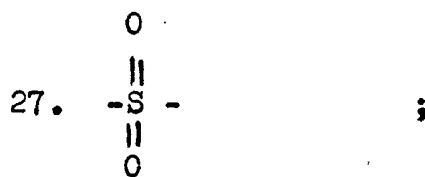
23. -CH/OR<sup>3</sup>/-,

24. -CH/OCOR<sup>5</sup>/-,

25.  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{NR}^{23} \end{array}$  ,

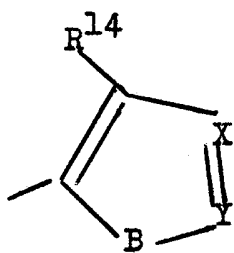
26.  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{24} \quad \text{OR}^{25} \end{array}$

nebo



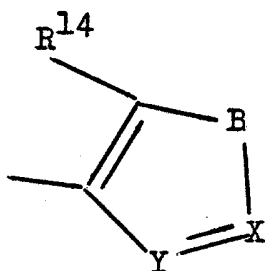
q/ E zbytek

1.

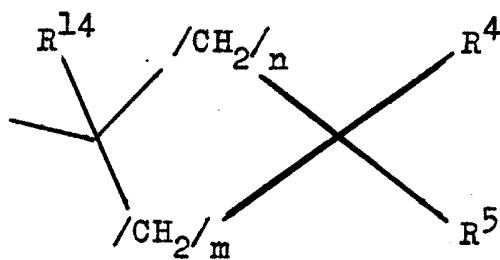


za předpokladu, že  
v případě X=Y=CH R<sup>14</sup>  
neznamená COOH

2.



3.



- r/ B znamená O,  $\text{NR}^7$  nebo S ;  
s/ L znamená  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkandiyl ;  
t/  $\text{R}^{14}$  znamená  $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  nebo tetrazolyl ;  
u/ m je celé číslo 0 až 5 ;  
v/ n je celé číslo 1 až 5 ;  
w/ o je celé číslo 1 až 10 ;  
x/ r je 0,1 nebo 2 , a  
y/ v je celé číslo 1 až 6 : ,  
jakož i jejich fyziologicky snesitelných solí .

Alkyl, alkenyl nebo alkynyl mohou být lineární nebo rozvětvené . Toto obdobně platí pro zbytky , které jsou od nich odvozeny, jako alkanoyl nebo alkoxykupinu.

Pod označením cykloalkyl se rozumí i kruhy substi - tuované alkylem.

$\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -aryl je například fenyl, naftyl nebo bifenylyl , s výhodou pak fenyl. Toto platí obdobně pro zbytky, které jsou od nich odvozeny , jako aroyl nebo aralkyl.

Pod označením  $\text{C}_1\text{-C}_9$ -heteroaryl se rozumí zejména zbytky, které se odvozují od fenylu nebo naftylu , ve kterých je jedna nebo více OH-skupin nahrazeno N a/nebo ve kterých nejméně dvě sousední CH-skupiny jsou nahrazeny S, NH nebo O / za vytvoření pětičlenného aromatického kruhu/. Dále může být také 1 nebo oba atomy místa kondenzace bicyklického zbytku / jako v indolizinylu/ atom N .

To jsou například furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl , triazolyl , tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl , pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, chinolyl, iso - chinolyl, ftalazinyl, chinoxalinylyl, chinazolinylyl , cinno-

linyl.

Pod označením anelovaný heterobicyklus se rozumí zejména bicyklický kruhový systém s 8 až 10 atomy v kruhu, z nichž až 9 atomů kruhu jsou atomy C. ve kterém dva vedle sebe ležící atomy jsou společnými členy obou kruhů. Jeden nebo oba tyto kruhy se formálně odvozují od benzenu, ve kterém jedna nebo více CH- skupin jsou nahrazeny N, O<sup>+</sup> a S<sup>+</sup> a/nebo ve kterém dvě sousedící CH skupiny jsou / za vytvoření pětičlenného aromatického kruhu / nahrazeny S, NH nebo O .

To jsou například zbytek benzothiofenu, benzofuranu, indolu, isoindolu, indazolu, benzimidazolu, chinolinu, isochinolinu, ftalazinu, chinoxalinu, chinazolinu, cinolinu, benzthiazolu, benzthiazol-1,1-dioxidu, kumarinu, chromanu, benzoxazolu, benzisothiazolu, benzodiazinu, benztriazolu, benztriazinu, benzoxazinu, imidazopyridinu, imidazopyrimidinu, imidazopyrazinu, imidazopyridazinu, imidazothiazolu, pyrazolopyridinu, thienopyridinu a pyrrolopyrimidinu. Uvedený heterobicyklus může být rovněž částečně nebo úplně hydrogenovaný. S výhodou zůstává ale kruh aromatický, přičemž je především výhodný benzanelovaný heterobicyklus.

V případě zbytků obsahujících S a/nebo částečně nasycených zbytků může být bicyklus například i oxosubstituovaný, jak je tomu u zbytku benz-1,2,3-triazinonu.

Pod pojmem fyziologicky snesitelných solí sloučenin obecného vzorce I se rozumí jak jejich organické tak i anorganické sole, jak jsou popsány v Remington Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, strana 1418 / 1985/. Na základě fyzikální a chemické stálosti a rozpustnosti jsou pro kyselé skupiny mimo jiné výhodné sodné sole, draselné sole, vápenaté sole a amoniové sole; pro bázičké skupiny jsou výhodné mimo jiné sole kyseliny

solné, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyselin karboxylových nebo sulfonových kyselin, jako například kyseliny octové, kyseliny citronové, kyseliny benzoové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny vinné, kyseliny p-toluensulfonové.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , kde

a/ X znamená N , Y  $CR^2$  a Z  $CR^2$  ;

b/ X znamená  $CR^2$  , Y N a Z  $CR^2$  ;

c/  $\overset{X}{/}$  znamená  $CR^2$  , Y  $CR^2$  a Z N ;

nebo

d/ X. ~~znamená~~ Y a Z znamenají nyní N .

Dále jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I ve kterých znamenají

- a/  $R^1$
1.  $/C_3-C_{10}/$ -alkyl ,
  2.  $/C_3-C_{10}/$ -alkenyl,
  3.  $/C_3-C_{10}/$ -alkinyl,
  4.  $/C_3-C_8/$ -cykloalkyl,
  5. benzyl,
  6. benzyl, který je substituován jak je výše definováno nebo
  7.  $-/CH_2/{}_m-B-/CH_3/{}_n-R^4$  ;
- b/  $R^2$
1. vodík,
  2. halogen,
  3. nitroskupina,
  4.  $C_vF_{2v+1}$  ,
  5.  $SF_5$
  6. pentafluorfenyl,
  7. kyanoskupinu
  8.  $/C_1-C_4/$ -alkoxyskupina, benzyloxyskupina,
  9. fenyl,
  10. fenyl- $/C_1-C_3/$ -alkyl,

11. /C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>/-alkyl,
12. /C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>/-alkenyl,
13. fenyl-/C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>/-alkenyl,
14. 1-imidazolyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub><sup>-</sup>,
15. 1,2,3-triazolyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub><sup>-</sup>,
16. tetrazolyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub><sup>-</sup>,
17. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-1-CHR<sup>7</sup>-OR<sup>5</sup>,
18. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-O-COR<sup>3</sup>,
19. -COR<sup>8</sup>,
20. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-CO-R<sup>6</sup>,
21. -S/O/<sub>r</sub>R<sup>6</sup>,
22. -CH=CH-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-CHR<sup>3</sup>-OR<sup>6</sup>,
23. -CH<sub>2</sub>=CH-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-CO-R<sup>8</sup>,
24. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-NH-CO-OR<sup>9</sup>,
25. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>,
26. -/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>F,
27. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>,
28. -/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> nebo
29. zbytek, definovaný pod b/ 9.,10.,11.,12.,  
nebo 15, který je substituován zbytkem,  
který je definován, jak je výše popsáno  
pod c/ 46.,47., nebo 48;

c/ R<sup>8</sup> vodík, /C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>/-alkyl, OR<sup>5</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> nebo morfoli-  
novou skupinu;

- d/ T znamená
1. jednoduchou vazbu,
  2. -CO-
  3. -CONR<sup>21</sup>-,
  4. -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

5.  $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$  ,
6.  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  ,
7.  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  ,
8.  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  ,
9.  $-\text{CH}_2-\text{S}-$  ,
10.  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$  ,
11.  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$  ,
12.  $-\text{CH}=\text{CH}-$  , nebo
13. 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}- \end{array}$$
 ,

a ostatní zbytky a varianty jsou definovány jako výše.

a/  $\text{R}^1$  / $\text{C}_3-\text{C}_7$ /-alkyl , / $\text{C}_3-\text{C}_7$ /-alkenyl nebo / $\text{C}_3-\text{C}_7$ /-alkinyl ;

- b/  $\text{R}^2$  znamená
1. vodík,
  2. chlor,
  3. brom,
  4.  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$  s  $v = 1, 2$  nebo  $3$ ,
  5. pentafluorfenyl,
  6. / $\text{C}_1-\text{C}_4$ /-alkoxyskupinu, benzyloxyskupinu,
  7.  $-\text{S}/\text{O}/\text{R}^6$  ,
  8.  $\text{SF}_5$  ,
  9. / $\text{CH}_2/\text{O}-1-\text{CHR}^7-\text{OR}^5$  ,
  10. / $\text{CH}_2/\text{O}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^3$  ,
  11.  $-\text{COR}^8$  ,
  12.  $-\text{CH}_2/\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$  ,
  13.  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$  ,

14.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^9$  ,
15.  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}^3-\text{OR}^6$  ,
16. tetrazolyl- $-\text{CH}_2/\text{m}-$ ,
17.  $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$  ,
18.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{SO}_3\text{R}^9$  nebo
19. popřípadě hydroxyskupinou substituovaný  $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ alkyl, s výhodou hydroxymethyl;

c/  $\text{R}^3$  znamená vodík nebo  $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ alkyl;

d/  $\text{R}^6$  znamená vodík,  $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ alkyl,  $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ alkanoyl, fenyl, který popřípadě může být substituován 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, hydroxyskupina, methoxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina,  $\text{CO}_2\text{R}^3$  a tri-fluormethyl, nebo  $-\text{C}_1-\text{C}_9-$ heteroaryl, který může být i částečně nebo úplně hydrogenován, s výhodou 2-pyrimidyl;

e/  $\text{R}^7$  vodík,  $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ alkyl,  $-\text{C}_1-\text{C}_9-$ heteroaryl, nebo  $-\text{C}_6-\text{C}_{12}-$ aryl- $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ alkyl ;

f/  $\text{R}^8$  znamená vodík,  $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ alkyl,  $\text{OR}^5$  nebo morfolinovou skupinu ;

g/  $\text{R}^9$  znamená  $\text{CF}_3$  ,  $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ alkyl nebo fenyl ;

h/ A znamená  $-\text{C}_6-\text{C}_{10}-$ arylový zbytek nebo

$\beta/$   $-\text{C}_1-\text{C}_4-$ heteroaryl, který může být buď aromatický nebo částečně nebo úplně hydrogenovaný nebo

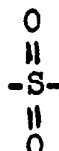
$\gamma/$  znamená zbytek anelovaného heterobicyklu s 8 až 10 atomy v kruhu, z nichž až 9 atomů kruhu jsou atomy C ;

příčemž

A může být substituován až 3 stejnými nebo

rozdílnými zbytky z řady halogen, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina,  $-NR^6R^7$ , fenyl,  $-S/O/rR^6$  a  $-CO_2R^3$  ;

l/ T znamená jednoduchou vazbu ,  $-O-$ ,  $-WO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $OCH_2-$  nebo



a ostatní zbytky a varianty jsou definovány jako výše.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých znamenají

- a/  $R^1$   $/C_3-C_5/-$ alkyl,
- b/  $R^2$  vodík, chlor, methoxyskupinu,  $-S/O/rR^6$  nebo benzyloxyskupinu,
- c/  $R^3$  vodík nebo  $/C_1-C_4/-$ alkyl,
- d/  $R^4$  a  $R^5$  , které jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík nebo  $/C_1-C_4/-$ alkyl,
- e/  $R^6$  vodík.  $/C_1-C_4/-$ alkyl, fenyl nebo 4-tolyl
- f/  $R^{14}$   $-COOH$  ,  $-PO_3H_2$  ,  $-SO_3H$  nebo 5-tetrazolyl
- g/ A fenyl nebo zbytekanelovaného heterocyklu s 8 až 10 atomy v kruhu , z nichž až 9 atomů kruhu jsou atomy C, přičemž  
A může být substituováno až 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, nitroskupina, kyanoskupina, fenyl,  $-S/O/rR^6$  a  $-CO_2R^3$ ,
- h/ B O, NH nebo S,
- i/ L  $-CH_2-$ ,
- j/ r je 0, 1 nebo 2,
- k/ q je 0,

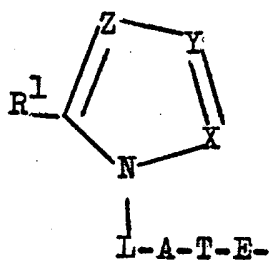
l/ T je jednoduchá vazba,

m/ m je 0,1,2 nebo 3 a

n/ n je 1,2 nebo 3

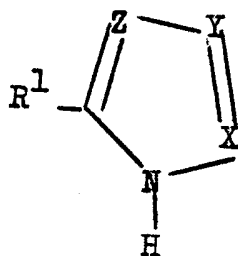
a X,Y a Z jsou definovány jako výše.

Vynález se týká také způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I



/I/

jehož podstata spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce II



/II/,

kde R<sup>1</sup>, X,Y a Z jsou definovány jako výše, alkylují slou-

čeninami obecného vzorce III

U-L-A-T-E / III/,

kde L, A, T, E jsou definovány jako výše a U znamená těkavou skupinu, popřípadě temporárně / dočasně / zavedené chránící skupiny se opět odštěpí a získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou ve své fyziologicky snesitelné sole.

Výhodné těkavé skupiny U jsou nukleofugní skupina / srovn. Angew. Chem. 72 / 1960/ 71 / jako halogen, p-toluensulfonát, mesylát nebo triflát.

Způsob výroby předstupňů sloučenin obecného vzorce II jsou mimo jiné znám z US patentního spisu 4 355 044, EP-A-324 377 a EP-A-323 841.

Další způsoby jsou popsány v G. L'abbe, Chem. Rev. 69, 345 /1969/; T. Brodsky v "The Chemistry of the Azido Group", Wiley, New York, 1971, s. 331; H. Wamhoff v "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Katritzky Ed., Pergamon Press, New York /1964/.

Pro alkylyaci azolů obecného vzorce II jsou například vhodné odpovídající benzylhalogenidy, benzyltosyláty, benzylmesyláty nebo trifláty nebo odpovídající alkyhalogenidy, alkyltosyláty, alkylmesyláty nebo alkyltrifláty.

Syntéza derivátů jako benzofuranů, benzthiofenů, a indolů s benzylickou  $-CH_2-$  skupinou byla popsána mimo jiné R.P. Diksonem et al. v J. Med. Chem. 29, 1637 /1986/, a ibid. 29, 1643 /1986/. Výroba benzimidazolů, benzothiazolů, benzodiazinů, benzopyronů, benzothiazolonů, benzotriazinů, benzoxazinů, benzoxazolů je nastíněna ve výše citovaném vydání "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Katritzky Ed. Pergamon Press,

New York /1984/.

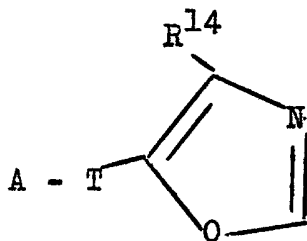
Alkylace se provádí analogicky podle v principu známých způsobů.

Derivát azolu obecného vzorce II se metaluje v přítomnosti báze. Výhodnými bázemi jsou hydridy kovů vzorce MH jako například lithiiumhydrid, natriumhydrid nebo kaliumhydrid například v DMF nebo DMSO jakožto rozpouštědla nebo alkoxidy kovů obecného vzorce MOR, přičemž R je methyl, ethyl, t-butyl a reakce se provádí ve vhodném alkoholu, DMF nebo DMSO. Vytvořené sole azolů se rozpouští v aprotickém rozpouštědle jako DMF nebo DMSO a doplní se vhodným množstvím alkylačního činidla.

Alternativní možnost deprotonace derivátů azolu představuje například reakce s kaliumkarbonátem v DMF nebo DMSO.

Reakce se provádí při teplotách nižších než je teplota místnosti až teplotách varu reakční směsi, s výhodou mezi + 20 °C až teplotou varu reakční směsi po dobu asi 1 až 10 hodin.

Syntéza fragmentů obecného vzorce II



/II/,

se provádí adicí metalovaných isonitrilů /Angew. Chem. 86, 878 /1974/ , 89, 351 /1977 na chloridy kyselin obecného vzorce III v inertních rozpouštědlech při 78 °C až teplotě varu rozpouštědla, s výhodou v diethyletheru nebo THF při - 78 °C až 0 °C.



cernuje od jixtaglomerulárních buněk ledvin do krevního oběhu. Tam odštěpuje z angiotensinogenu vyloučeného z jater dekaeptid angiotensin I . Tento se převádí působením " angiotensin converting enzyme " /ACE/ v angiotensin II. Angiotensin II hraje podstatnou roli při regulaci krevního tlaku, neboť zvyšuje kontrakci cév přímo krevní tlak. Dodatečně stimuluje sekreci aldosteronu z nadledvinek a zvyšuje tímto způsobem v důsledku inhibice vylučování natria extracelulární kapalinový objem , což z jeho strany přispívá ke zvýšení krevního tlaku .

Účinky postreceptoru jsou mimo jiné stimulace přeměny fosfoinositolu / uvolnění  $Ca^{2+}$  , aktivace protein-kinázy C / a facilitace receptorů hormonů závislých na cAMP.

Afinita sloučenin obecného vzorce I k receptoru angiotensinu II se může stanovit měřením potlačení receptorů  $^{125}J$ -angiotensinu -II nebo  $^3H$ -angiotensinu -II na oblasti membrán glomerulos / klubíček / nadledvinek skotu . Za tím účelem se preparované membrány suspendují v pufru při pH 7,4. Aby se zabránilo degradaci radioligandů během inkubace, přidává se aprotinin, inhibitor peptidázy. Přídavně se používá asi 14000 cpm traceru se specifickou aktivitou 74 TBq/mmolů / tento lze koupit u Amersham Buchlera/ a množství proteinu receptoru, které váže 50 % traceru. Reakce se nastartuje přísadou 50 ul suspense membrány ke směsí 100 ul pufru + aprotininu ; 50 ul pufru s angiotensinem II nebo antagonistou receptoru nebo bez nich a 50 ul traceru . Po době inkubace 60 minut při 25 °C se vázaný a volný radioligand rozdělí při filtračním pokusu s filtry Whatmann<sup>R</sup> GFIC na Skatron<sup>R</sup>- sběrači buněk .

Nespecifickým vazbám se zabrání zpracováním filtru

s 0,3 % polyethyleniminem pH = 10 /Sigma č. 3143/. Měření radioaktivity v gamma scintilátoru se stanoví mohutnost potlačení radioligandu  $\phi$  receptoru.  $IC_{50}$  -hodnoty, které znamenají koncentraci inhibitoru potřebnou k potlačení 50 % ligandu, se stanoví podle Chem. et. aš. J.Theor. Biol. 59 , 253 /1970/. Tyto se pohybují pro sloučeniny obecného vzorce I v oblasti  $10^{-4}$  až  $10^{-9}M$  .

Pro stanovení antagonistického účinku sloučenin obecného vzorce I může se jejich účinek měřit pomocí zvýšení krevního tlaku indukovaného angiotensinem-II u narkotizovaných krys druhu Sprague-Dawley. Jako narkotikum slouží Na-thiobarbital /Trapanal<sup>R</sup>, Byk Gulden/ v dávce 100 mg/kg i.p.- I.v. aplikace se provádí do ve-ny jugularis / ocasní žíly/. Krevní tlak se měří v a. carotis. Nejdříve se zvířata předběžně připraví pomocí pentoliniumtartratu / 10 mg/kg i.m./, takže se dosáhne nižší hladiny krevního tlaku / blokády ganglií/. ANG II /Hypertensin<sup>R</sup>, CIBA / se aplikuje i.v. v objemu 0,1 ml/ /100 g v 10minutových intervalech. Dávka činí 0,5 ug/kg. Sloučeniny obecného vzorce I se rozpustí v destilované vodě a aplikují v dávkách 0,1; 1; 10 a 100 mg/kg intravenózně nebo intraduodenálně.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné v oblasti 0,1 až 100 mg/kg.

Vynález se týká rovněž farmaceutických složení , sestávajících ze sloučeniny obecného vzorce I a jiných účinných látek jako například diuretik nebo nesteroidních antiinflamatorických účinných látek . Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat i jako diagnostika pro systém renin-angiotensinu.

Farmaceutické preparáty obsahují účinné množství účinné látky obecného vzorce I a eventuelně jiné účinné látky spolu s anorgabickým nebo organickým far-

maceuticky použitelným nosičem. Použití může být intra - nazální, intravenózní, subkutánní nebo perorální. Dávko - vání účinné látky závisí na druhu teplokrevníka, tělesné hmotnosti, stáří a druhu aplikace.

Farmaceutické preparáty podle předloženého vynále - zu se vyrábí o sobě známým rozpouštěním, směřováním, gra - nulací nebo dražováním.

Pro perorální použití se aktivní sloučeniny upra - vují spolu s přísadami obvyklými pro tento účel jako no - siči, stabilizátory nebo inertními zřetěvadly smícháním a obvyklými metodami pak ve vhodné formy pro podávání; jako tablety , dražé, zasouvací kapsle /nebulky/, vodné, alkoholické nebo olejové suspenze nebo vodné, alcoholic - ké nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče se mohou používat například arabská guma, magnezium, magneziumkar - bonát, kašiumfosfát, mléčný cukr, glukóza, magneziumstearyl - fumarát nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Při tom se příprava může provádět jako suchý a vlhký granulát. Jako olejové nosiče nebo rozpouštědla přichází v úvahu rost - linné nebo zvířecí oleje, jako slunečnicový olej a rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktiv - ní sloučeniny nebo jejich fyziologicky snesitelné sole , popřípadě spolu s látkami, které jsou pro ně obvyklé, jako prostředky pro usnadnění rozpouštění, emulgátory a dalšími pomocnými látkami , upravují se formy roztoků, suspenzí nebo emulzí, Jako rozpouštědla přichází v úva - hu například ethanol, propandiol, nebo glycerin , vedle toho roztoky cukrů jako roztoky glukózy, roztoky manitu nebo i směs různých uvedených rozpouštědel.

Seznam zkratk :

DMF N,N-dimethylformamid

NBS N-bromsukcinimid

AIBN	$\alpha, \alpha$ -azobis- isobutyronitril
EI	electron impakt
DCI	chemická desorpce ionizace
RT	teplota místnosti
EE	ethylacetát /EtOAc/
DIP	diisopropylether
THF	tetrahydrofuran
t.t.	teplota tání
MTB	methyl-t-butylether
Sdp <sub>xx</sub>	teplota varu při xx torrech
Et <sub>3</sub> M	triethylamin
MS	hmotové spektrum
FAB	Fast atom bombardment
LDA	lithiumdiisopropylamid

Následující příklady znázorňují vynález, aniž by se tento omezoval pouze na ně.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

1-[4-/ 1-karboxy-1-cyklopentyl /-benzyl]2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

a/ ethylester 1-/p-tolyl/-cyklopentankarboxylová kyselina

10 g 1-/p-tolyl/-cyklopentankarboxylové kyseliny se suspenduje ve 200 ml ethanolu, pomalu se doplní 4,3 ml SOCl<sub>2</sub> a vaří se 24 h při zpětném toku. Ve vakuu se odstraní přebytečný SOCl<sub>2</sub>, vyjme 100 ml EE, 2 x se promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Potom se ve vakuu odstraní rozpouštědlo a

získá se 11,3 g titulní sloučeniny ve formě světle hnědých krystalů s t.t. : 47 °C.

b/ ethylester 1-/4-brom<sup>m</sup>ethyl/-fenylcyklopentankarboxylové kyseliny

2,5 g I ethylesteru 1-/p-tolyl/-cyklopentankarboxylové kyseliny, 1,94 g NBS a 200 mg benzoylperoxidu se vaří v 50 ml chlorbenzenu 3 hodiny při zpětném toku. Potom se ve vakuu odstraní rozpouštědlo, vyjme se do 300 ml EE, 1 x promyje 5% vodným roztokem Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 2x nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a usuší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Potom se ve vakuu odstraní rozpouštědlo a získá se 3,2 g titulní sloučeniny jako olej.

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub>; EE/heptan 1 : 4/ = 0,50

MS/DCI/: 311 /M+1 /

c/ 1- $\square$ 4-/1-ethoxykarbonyl-1-cyklopentyl/-Benzyl $\square$  - 2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

342 mg ethylesteru 1-/4-brommethyl/-fenylcyklopentankarboxylové kyseliny, 187 mg 2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazolu a 138 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se míchá v 10 ml DMF 22 hodin při teplotě místnosti. Zředí se 100 ml EE, promyje 1x 50 ml H<sub>2</sub>O a 5% vodným roztokem NaCl, usuší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a ve vakuu se odstraní rozpouštědlo. Chromatografie na silikagelu s DIP poskytne 240 mg titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub>: DIP/MTB 1:1 / = 0,68

MS /DCI/ : 417 /M21/

d/ 1- $\square$ 4-/1-karboxy-1-cyklopentyl/-benzyl $\square$  - 2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

115 mg 1- $\square$ 4-/1-ethoxykarbonyl-1-cyklopentyl/-benzyl $\square$  - 2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazolu a 415 ul 1 n

NaOH se zahřívá v 8 ml EtOH 29 h při zpětném toku. Ethanol se odstraní ve vakuu, zředí se 30 ml H<sub>2</sub>O a promyje 10 ml DIP. Potom se nastaví na hodnotu pH = 1 až 2 a 2x extrahuje vždy 50 ml EE. Usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografie na silikagelu<sup>MTB</sup> poskytně 68 mg titulní sloučeniny jako světle hnědou pevnou látku.

M.t. : 134 °C

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub> : MTB / = 0,30

MS /DCI/: 389 /M+1/

Titulní sloučeniny příkladů 2 a 3 se syntetizují analogicky jako v příkladu 1 přes methylester.

Příklad 2

1-[4-/1-karboxy-1-cyklohexyl/-benzyl] -2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

Příklad 3

1-[4-/1-karboxy-1-cyklohexyl/-benzyl] -2-n-butyl -4-methoxy-5-formylimidazol

670 mg 1-[4-/1-methoxykarbonyl-1-cyklohexyl/-benzyl] -2-n-butyl-4-chlor-5-formyl-5-imidazolu se nechají zreagovat jak je popsáno v příkladu 1d/. Získá se 300 mg titulní sloučeniny příkladu 2

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub> ; MTB/DIP 1:1/ = 0,35

MS /DCI/: 403 /M+1/

T.t. 147 °C

jakož i 160 mg titulní sloučeniny příkladu 3

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub>: MTB/DIP 1:1/ = 0,25

MS/DCI/: 399 /M+1/

T,t, 167 °C

které se rozdělí chromatograficky na silikagelu s MTB/DIP 1:1.

Příklad 4

1-/ 4-[1-karboxy-1-/4,4-dimethyl/-cyklohexyl] . benzyl/-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

a/ 1-n-tolyl-4,4-dimethylcyklohexankarbonitril

27,6 g kalium-t-butylátu se vyjme do 200 ml t-butanolu a zahřívá se při zpětném toku. Nyní se přikape během 1 hodiny roztok sestávající ze 32 g 1,5-dibrom-3,3-dimethylpentanu a 16,3 ml 4-tolylacetonitrilu ve 100 ml t-butanolu. 4 hodiny se zahřívá při zpětném toku, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek ve 200 ml nasyceného vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$ , se vyjme do 200 ml HTB. 2x se extrahuje vždy 200 ml MTB, usuší nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Destilace při jemném vakuu poskytne 9,7 g bezbarvého oleje.

t.v.<sub>0,2</sub> = 135 až 140 °C

MS/DCI/: 228 /M+1/

b/ 1-p-tolyl-4,4-dimethylcyklohexankarboxylová kyselina

4,0 g 1-p-tolyl-4,4-dimethylcyklohexankarbonitrilu a 3,0 g KOH se vaří v 50 ml diethylenglykolu 3 hodiny při zpětném toku. Nechá se vychladnout, nalije se na 100 ml 0,1 n NaOH a promyje 2x vždy 30 ml DIP. Potom se pomocí HCl nastaví na pH = 1 až 2 a extrahuje se 3x vždy 100 ml diethyletheru. Usuší se nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Usuší se nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se 4,0 g světle žlutých krystalů.

T.t. : 128 °C

MS/DCI/: 241 /M<sup>+</sup>/

c/ ethylester 1-p-tolyl-4,4-dimethylcyklohexankarbo -  
xylové kyseliny

4,0 g 1-p-tolyl-4,4-dimethylcyklohexankarboxylové ky-  
seliny se rozpustí v 50 ml ethanolu a doplní se 1,5 ml  
SOCl<sub>2</sub>. 3 h se míchá při 50 °C , potom 3,5 h při zpětném to-  
ku . Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, vyjme do 200 ml EE a  
promývá se 3x vždy 50 ml nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.  
Usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, Zís-  
ká se 5,0 g lehce znečištěného .hnědého oleje, který se dále  
použije bez čištění.

MS/DCI/: 275 /M+ 1/

d/ ethylester 1-/4-brommethyl/-fenyl-4,4-dimethylcyklo-  
hexankarboxylové kyseliny

5,0 g ethylesteru 1-p-tolyl-4,4-dimethylcyklohexankar-  
boxylové kyseliny, 2,9 g NBS a 50 mg benzoylperoxidu se va-  
ří v 50 ml chlorbenzenu 1,5 h při zpětném toku. Potom se  
odstraní ve vakuu rozpouštědlo, vyjme se do 200 ml EE , 1x  
se promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 1 x  
roztokem NaCl. Usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se od -  
straní ve vakuu. Získá se 5,4 g hnědého oleje.

R<sub>f</sub>/SiO<sub>2</sub> ; EE/heptan 1:8/ = 0,39

MS/DCI/: 353 /M+1/

Další reakce se provádí analogicky jako v příkladech  
1c a 1d, přičemž vznikne 1-/4- $\square$ karboxy-1-/4,4-dimethyl/-  
cyklohexyl $\square$ -benzyl/-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol.

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub>; DIP/= 0,16

MS/DCI/ : 431 /M+1/

Příklad 5

1-/4- $\square$ 1- /5-tetrazolyl/-cyklohexyl $\square$ -benzyl/-2-n-  
butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol

a/ 1-/4-tolyl/-cyklohexankarbonitril

Sloučenina byla syntetizována analogicky jako v příkladu 3a/

T.v. 0,3 = 95 až 100 °C

MS/DCI/ : 200 /M+1/

b/ 1-/4-brommethylfenyl/-cyklohexankarbonitril

Sloučenina byla syntetizována analogicky jako v příkladu 3d.

R<sub>f</sub>/SiO<sub>2</sub>; EE/Hep 1 : 4 / = 0,46

MS/DCI/: 278 /M+1/

c/ 1- $\square$ 4-/1-kyano-1-cyklohexyl/-benzyl-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

Sloučenina byla syntetizována analogicky jako v příkladu 1c/

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub>; DIP/= 0,33

MS/DCI/: 384 /M+1/

d/ 1- $\square$ 4-/1-kyano-1-cyklohexyl/-benzyl  $\square$ -2-n-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol

1,0 g 1- $\square$ 4-/1-kyano-1-cyklohexyl/-benzyl  $\square$ -2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol a 400 mg NaBH<sub>4</sub> se rozpustí ve 25 ml ethanolu a 18 h se míchá při teplotě místnosti. Potom se pomalu přidává 5% roztok NaHSO<sub>4</sub> až do dosažení pH = 2, ethanol se odstraní ve vakuu a 3 x se extrahuje 50 ml EE. Usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se 1,0 g bezbarvého oleje.

R<sub>f</sub> /siO<sub>2</sub>; MTB /= 0,54

MS/DCI : 386 /M+1/

e/ 1-/4- $\square$ 1-/2-trimethylstanyl-5-tetrazolyl/-1-cyklohexyl  $\square$ -benzyl/-2-n-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol

1,1 g 1- $\square$ 4-/1-kyano-1-cyklohexyl/-benzyl  $\square$ -2-n-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol a 1,1 g trimethylcínazid se vaří ve 25 ml toluenu 48 h pod zpětným tokem. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se použije dále bez čištění,

f/ 1-/4- $\square$ 1-/1-trifenylmethyl-5-tetrazolyl/-1-cyklohexyl]-benzyl /,2-n-butyl,4-chlor,5-hydroxymethylimidazol

Nečištěná titulní sloučenina z příkladu 5e/ se rozpustí v 7 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 1,5 ml TJE, doplní se 0,35 ml 10 n NaOH a 5 minut se míchá při teplotě místnosti. Potom se přidá 900 mg tritylchloridu a 3 dny se míchá při teplotě místnosti. Zředí se 100 ml EE, 2 x se promyje vždy 10 ml 0,1 n NaOH a 2 x vždy 10 ml nasyceného vodného roztoku NaCl, usuší se nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, Chromatografie na silikagelu s MTB/DIP 1 : 1 poskytně 400 mg titulní sloučeniny ve formě bílé pěny.

$R_f$  / $\text{SiO}_2$ /; DIP/MTB 1 : 1 / = 0,32

MS /FAB/: 677/M+Li /

g/ 1-/4- $\square$ 1-tetrazolyl/-1-cyklohexyl]-bentyl/-2-n-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol

400 mg 1-/4- $\square$ 1-trifenylmethyl-5-tetrazolyl/-1-cyklohexyl]-benzyl/-2-n-butyl-4-chlor-5-hydroxymethylimidazol a 300  $\mu\text{l}$  4 n vodného roztoku kyseliny solné HCl se rozpustí ve 4 ml methanolu a 2 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Potom se zředí 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , methanol se odstraní ve vakuu a pomocí 2 n NaOH se nastaví na pH = 13. 3x se promyje vždy 5 ml toluenu, potom se nastaví 10% roztokem  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  na pH = 4 a 3 x se extrahuje vždy 50 ml EE. Usuší se nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Potom se digeruje v ultrazvukové lázni, odfiltruje a 2 x se promyje vždy 2 ml EE. Zbytek se usuší v jemném vakuu a získá se 170 mg titulní sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

T.t. : 179 °C / rozklad

$R_f$  / $\text{SiO}_2$ ; EE/MeOH 10:1 / = 0,44

MS /FAB/ : 429/M+1/

**Příklad 6**

1-[4-/4-karboxy-5-oxazolyl/-benzyl]-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

a/ methylester 4-brommethylbenzoové kyseliny

50 g methylesteru p-tolylnkarboxylové kyseliny, 60 g NBS a 200 mg benzoylperoxidu se suspenduje ve 300 ml chlorbenzenu a opatrně se zahřívá při zpětném toku. Reakce probíhá bouřlivě, nechá se opět ochladnout, chlorbenzen se odstraní ve vakuu a zbytek se destiluje. Získá se 68 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

T.v.<sub>5</sub> = 145 °C

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub> ; EE/heptan 1:4 / = 0,50

MS/DCI/ : 299 /M+1/

b/ 4-brommethylbenzoová kyselina

5,0 g methylesteru 4-brommethylbenzoové kyseliny se suspenduje v 15 ml 48% vodného roztoku HBr a 30 minut se vaří při zpětném toku. NaHCO<sub>3</sub> se nastaví na pH = 8 a 2x se promyje DIP. Vodná fáze se potom pomocí NaHSO<sub>4</sub> nastaví na pH = 2 a 3x extrahuje vždy 150 ml EE. Usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Získá se 3,8 g titulní sloučeniny ve formě bezbarvých, hygroskopických krystalů.

T.t. : 45 °C

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub> ; EE / = 0,43

MS/DCI/ : 215 /M+1/

c/ 4-brommethylbenzoylchlorid

3,8 g 4-brommethylbenzoové kyseliny se suspenduje v 10 ml SOCl<sub>2</sub> a 1 h se vaří při zpětném toku. Přebytek SOCl<sub>2</sub> se odstraní ve vakuu, zbytek se suší v jemném va-

kuu a surový se používá dále.

d/ 5-/4-brommethyl/-benzyl-4-methoxykarbonyloxazol

Surový produkt z příkladu 5c/ se spolu s 5,4 ml Et<sub>3</sub>N rozpustí v 50 ml bezvodého THF . Při 5 °C se přikape 1,8 ml methylesteru kyseliny isokyanoctové a 3 dny se míchá při teplotě místnosti . Potom se zředí 300 ml EE, 3x se promývá vždy 100 ml 0,7 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 3 x vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a 1x 100 ml roztoku NaCl, usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s MTB poskytne 2,0 g žlutých krystalů.

T.t. : 79 °C

R<sub>f</sub>/SiO<sub>2</sub>; MTB/= 0,36

e/ 1-[4-/4-methoxykarbonyl-5-oxazolyl/-benzyl]-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

296 mg 5-/4-brommethyl/-benzyl-4-methoxykarbonyloxazolu, 187 mg 2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazolu a 139 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se míchá v 10 ml DMF 21 h při teplotě místnosti. Potom se zředí 150 ml EE, 2x promyje vždy 50 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a 1 x 50 ml vodného roztoku NaCl, usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s MTB/DIF 1:1 poskytne 250 mg bezbarvého oleje.

R<sub>f</sub> /SiO<sub>2</sub>; MTB/DIF 1:1 / = 0,35

MS/DCI/ : 402/M+1/

f/ 1-[4-/4-karboxy-5-oxazolyl/-benzyl]-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol

240 mg 1-[4-/4-methoxykarbonyl-5-oxazolyl/-benzyl]-2-n-butyl-4-chlor-5-formylimidazol se rozpustí v 15 ml methanolu, doplní 2,5 ml 1 n vodného roztoku NaOH a 20 h se míchá při teplotě místnosti. Methanol se odstraní ve va-

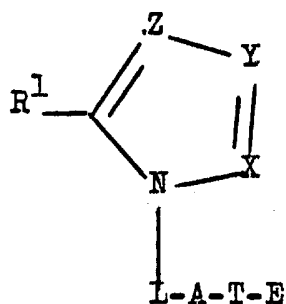
kuu, zředí se 20 ml H<sub>2</sub>O a 2x se promyje vždy 10 ml DIP. Potom se nastaví na pH = 2 , 3x se extrahuje vždy 50 ml EE , usuší se nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu . Chromatografie na silikagelu s EE/ ledovou kyselinou octovou 10 : 1 poskytne 90 mg světle žluté pěny.

R<sub>f</sub>/SiO<sub>2</sub> ; EE/ ledová kyselina octová 10 : 1 / = 0,16

MS/DCI /: 388 /M+1/

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I

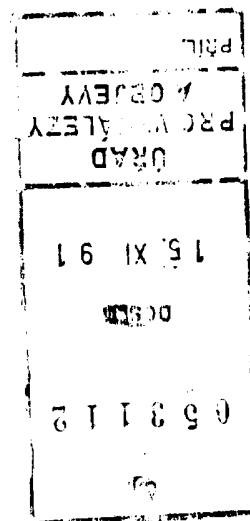


/I/,

ve kterém

a/ X, Y a Z jsou stejné nebo rozdílné a znamenají N nebo  $CR^2$ ,

- b/  $R^1$  znamená
1.  $/C_2-C_{10}/$ -alkyl,
  2.  $/C_3-C_{10}/$ -alkenyl,
  3.  $/C_3-C_{10}/$ -alkinyl,
  4.  $OR^3$ ,
  5.  $/C_3-C_8/$ -cykloalkyl,
  6.  $/C_4-C_{10}/$ -cykloalkylalkyl,
  7.  $/C_5-C_{10}/$ -cykloalkylalkenyl,
  8.  $/C_5-C_{10}/$ -cykloalkylalkinyl,
  10. benzyl,
  11. zbytek definovaný jako pod b/ 1., 2.,



3. nebo 9, který je monosubstituován  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,

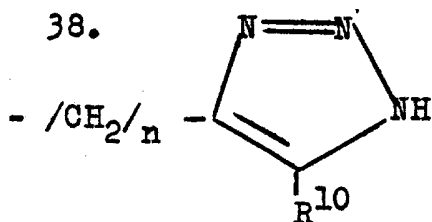
12. zbytek, definovaný jako pod b/ 1., 2., 3.,  
nebo 9, kde 1 až všechny atomy H jsou  
substituovány fluorem, nebo

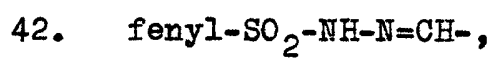
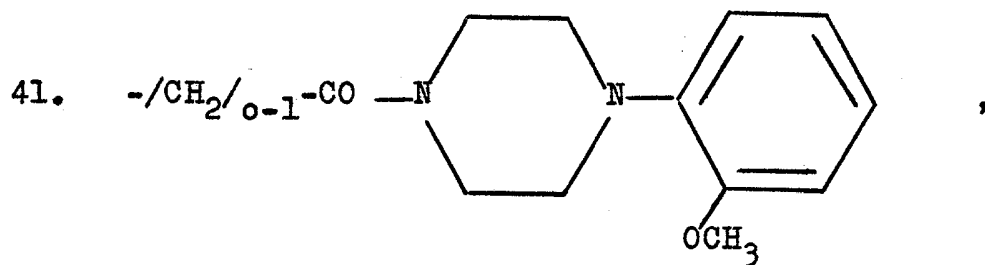
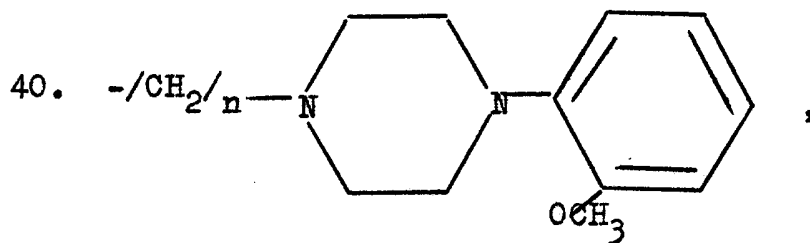
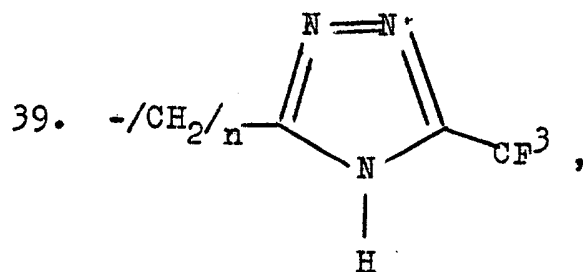
13. zbytek, definovaný pod b/10. , který je  
substituován na fenylu 1 nebo 2 stejnými  
nebo rozdílnými zbytky z řady halogen ,  
 $/\text{C}_1\text{-C}_4/$ -alkoxyskupina a nitroskupina,

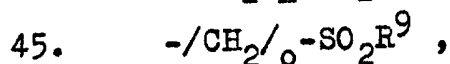
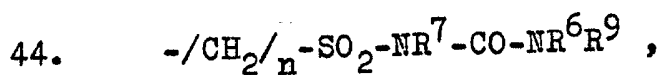
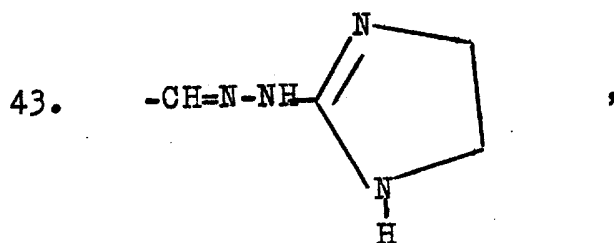
c/  $\text{R}^2$

1. vodík,
2. halogen ,
3. nitroskupinu ,
4.  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ ,
5.  $\text{SF}_5$ ,
6. pentafluorfenyl,
7. kyanoskupinu,
8.  $/\text{C}_1\text{-C}_4/$ -alkoxyskupina, benzyloxyskupina,
9. fenyl,
10. fenyl- $/\text{C}_1\text{-C}_3/$ -alkyl,
11.  $/\text{C}_1\text{-C}_{10}/$ -alkyl,
12.  $/\text{C}_3\text{-C}_{10}/$ -alkenyl,
13. fenyl- $/\text{C}_2\text{-C}_6/$ -alkenyl
14. 1-imidazolyl- $/\text{CH}_2/_{\text{m}}$ -,
15. 1,2,3-triazolyl- $/\text{CH}_2/_{\text{n}}$ -,
16. tetrazolyl- $/\text{CH}_2/_{\text{m}}$ -,
17.  $-\text{CH}_2/_{\text{o}-1}\text{-CHR}^7\text{-OR}^5$ ,
18.  $-\text{CH}_2/_{\text{o}}\text{-O-CO-R}^3$ ,
19.  $-\text{CH}_2/_{\text{o}}\text{-S-R}^6$ ,
20.  $-\text{S/O/}_{\text{x}}\text{-R}^6$ ,
21.  $-\text{CH=CH-CH}_2/_{\text{m}}\text{-CHR}^3\text{-OR}^6$ ,

22.  $-\text{CH}_2=\text{CH}-/\text{CH}_2/\text{m}-\text{CO}-\text{R}^8,$   
 23.  $-\text{CO}-\text{R}^8,$   
 24.  $-\text{CH}=\text{CH}-/\text{CH}_2/\text{m}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^7,$   
 25.  $-\text{CH}_2/\text{m}-\text{CH}/\text{CH}_3/-\text{CO}-\text{R}^8,$   
 26.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{CO}-\text{R}^8,$   
 27.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{O}-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R}^9,$   
 28.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NR}^7-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{OR}^9,$   
 29.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^9,$   
 30.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NR}^7-\text{SO}_2\text{R}^9,$   
 31.  $-\text{CH}_2/\text{o}-\text{NR}^7-\underset{\text{B}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}^9,$   
 32.  $-\text{CH}_2/\text{n}^{\text{F}},$   
 33.  $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{O}-\text{NO}_2,$   
 34.  $-\text{CH}_2-\text{N}_3,$   
 35.  $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{NO}_2,$   
 36.  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^5\text{R}^7,$   
 37. ftalimido- $-\text{CH}_2/\text{n}-,$







46. zbytek definovaný jako pod c/ 9. nebo 10., který je substituovaný na fenylu 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, hydroxyskupina, methoxyskupina, trifluormethyl,  $\text{CO}_2\text{R}^3$  a fenyl,

47. zbytek definovaný jako pod c/ 11., 12. nebo 20., kde 1 až všechny atomy H jsou substituovány fluorem, nebo

48. zbytek definovaný jako pod c/ 15., který je substituován 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady methoxykarbonyl a  $/\text{C}_1-\text{C}_4/-$ alkyl;

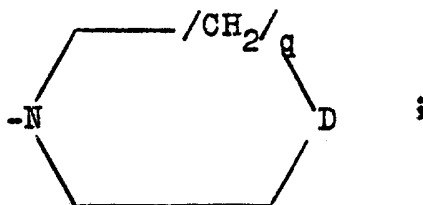
- d/  $\text{R}^3$
1. vodík,
  2.  $/\text{C}_1-\text{C}_8/-$ alkyl,
  3.  $/\text{C}_3-\text{C}_8/-$ cykloalkyl,
  4. fenyl,
  5. benzyl nebo
  6. zbytek definovaný pod d/2., kde 1 až všechny atomy H jsou substituovány fluorem;
- e/  $\text{R}^4$
1. vodík,

2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
  3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
  4. /C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>/-alkenyl nebo
  5. /C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>/-alkinyl ;
- f/ R<sup>5</sup>
1. vodík,
  2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
  3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
  4. fenyl nebo
  5. benzyl ;
- g/ R<sup>6</sup>
1. vodík,
  2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
  3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
  4. /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl,
  5. benzyl,
  6. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl, který může být také částečně nebo úplně hydrogenován,
  7. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyl,
  8. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl-/C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkyl, přičemž heteroarylová část může být také částečně nebo úplně hydrogenovaná, nebo
  9. zbytek definovaný jako pod g/ 4., 6. nebo 8., substituovaný 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, hydroxyskupina, methoxyskupina, nitroskupina, kyanoskupina, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> a trifluormethyl;
- h/ R<sup>7</sup>
1. vodík,
  2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
  3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,

i/ R<sup>8</sup>

4. /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl-/C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
5. fenyl nebo
6. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl ;
1. vodík,
2. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
3. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl,
4. fenyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>q</sub>-,
5. OR<sup>5</sup> ,
6. NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> nebo

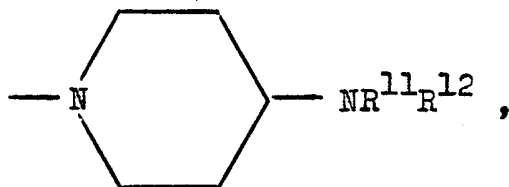
7.



j/ R<sup>9</sup>

1. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
2. 1-adamantyl,
3. 1-naftyl,
4. 1-naftylethyl,
5. fenyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>q</sub>- nebo
6. zbytek, definovaný pod j/ 1., kde 1 až všechny atomy H jsou substituovány fluorem;

nebo R<sup>6</sup> a R<sup>8</sup> znamenají společně s atomem N, který je nese



k/  $\text{R}^{10}$  znamená kyanoskupinu, nitroskupinu nebo  $\text{CO}_2\text{R}^7$  ;

l/  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{12}$  jsou stejné nebo rozdílné a znamenají

1. vodík,
2.  $/\text{C}_1\text{-C}_4/$ -alkyl,
3. fenyl,
4. benzyl nebo
5.  $\alpha$ -methylbenzyl;

m/ D znamená  $\text{NR}^{13}$ , O nebo  $\text{CH}_2$  ;

n/  $\text{R}^{13}$  znamená vodík,  $/\text{C}_1\text{-C}_4/$ -alkyl nebo fenyl ;

c/ A  $\alpha/$   $/\text{C}_6\text{-C}_{14}/$ -arylový zbytek nebo

$\beta/$   $/\text{C}_1\text{-C}_9/$ -heteroaryli,

který může být buď aromatický, částečně hydrogenovaný nebo úplně hydrogenovaný nebo

$\gamma/$  znamená zbytek anelovaného heterocyklu s 8 až 10 atomy v kruhu, z nichž až 9 atomů kruhu jsou atomy C , přičemž

A může být substituován až 3 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady

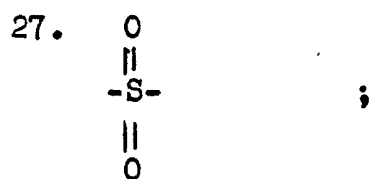
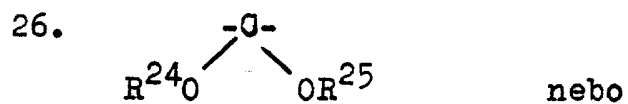
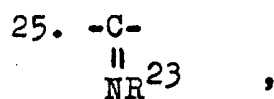
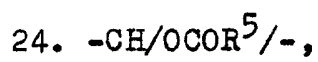
1. halogen,
2. oxoskupina,
3. nitrososkupina,
4. nitroskupina,

5. kyanoskupina,
6. hydroxyskupina,
7. /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl,
8. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyl,
9. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyloxyskupina
10. CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> ,
11. methansulfonylaminoskupina,
12. trifluormethansulfonylaminoskupina,
13. -CO-NH-OR<sup>9</sup>,
14. -SO<sub>2</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,
15. -CH<sub>2</sub>-OR<sup>7</sup>,
16. /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl,
17. /C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>/-cykloalkyl ,
18. /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkoxyskupina,
19. /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl,
20. CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>,
21. NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ,
22. sulfoskupina,
23. -SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>,
24. -SO<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> ,
25. -NR<sup>7</sup>-CO-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>,
26. -C/CF<sub>3</sub>/<sub>2</sub>OH,
27. fosfonooxyskupina , 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{-O-P} \text{-OH} , \\ || \\ \text{OH} \end{array}$$
28. -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> ,
29. -NH-PO/OH/<sub>2</sub>,

- 30.  $-S/O/R^6$  ,
- 31.  $-CO-R^8$  a
- 32.  $-CO-NR^6R^9$  ;

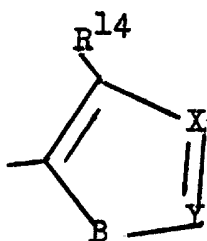
p/ T znamená 1. jednoduchou vazbu,

- 2.  $-CO-$
- 3.  $-CH_2-$ ,
- 4.  $-O-$
- 5.  $-S-$
- 6.  $-NR^{21}-$
- 7.  $-CO-NR^{21}-$ ,
- 8.  $-NR^{21}-CO-$
- 9.  $-O-CH_2-$
- 10.  $-CH_2-O-$
- 11.  $-S-CH_2-$
- 12.  $-CH_2-S-$
- 13.  $-NH-CR^{20}R^{22}-$
- 14.  $-NR^{21}-SO_2-$
- 15.  $SO_2-NR^{21}-$
- 16.  $-CR^{20}R^{22}-NH-$
- 17.  $-CH=CH-$
- 18.  $-CF=CF-$ ,
- 19.  $-CH=CF-$ ,
- 20.  $-CF=CH-$ ,
- 21.  $-CH_2-CH_2-$ ,
- 22.  $-CF_2-CF_2-$ ,
- 23.  $-CH/OR^3/-$ ,



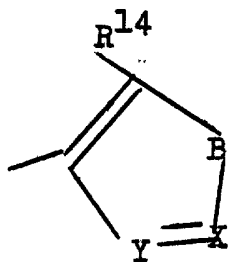
q/ E znamená zbytek

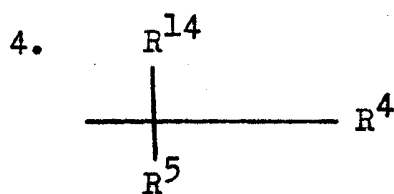
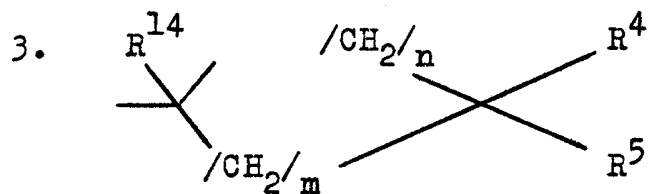
1.



za předpokladu, že v pří-  
padě  $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$   $\text{R}^{14}$  nezname-  
ná  $\text{COOH}$ ,

2.





r/ B znamená 0, NR<sup>7</sup> nebo S ;

s/ L znamená /C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>/-alkandiyl ;

t/ R<sup>14</sup> znamená -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> , -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> , -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> , -SO<sub>3</sub>H  
nebo tetrazolyl;

u/ m je celé číslo 0 až 5 ;

v/ n je celé číslo 1 až 5 ;

W/ o je celé číslo 1 až 10 ;

x/ r je 0,1 nebo 2, a

y/ v je celé číslo 1 až 6 ;

jakož i jejich fyziologicky snesitelné sole.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nářky 1, ve kterém znamenají

a/ X,N, Y CR<sup>2</sup> a Z CR<sup>2</sup> ,

b/ X CR<sup>2</sup> , Y N a Z CR<sup>2</sup> ,

c/ X CR<sup>2</sup> , Y CR<sup>2</sup> a Z N nebo

d/ X Y a Z N ,

jakož i její fyziologicky snesitelné sole.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2., ve kterém znamenají

- a/  $R^1$
1.  $/C_3-C_{10}/$ -alkyl,
  2.  $/C_3-C_{10}/$ -alkenyl,
  3.  $/C_3-C_{10}/$ -alkinyl,
  4.  $/C_3-C_8/$ -cykloalkyl,
  5. benzyl,
  6. benzyl, který je substituován jak je definováno v nároku 1 nebo
  7.  $-/CH_2/m-B-/CH_3/n-R^4$  ;

b/  $R^2$

1. vodík,
2. halogen,
3. nitroskupinu
4.  $C_vF_{2v+1}$
5.  $SF_5$
6. pentafluorfenyl,
7. kyanoskupinu,
8.  $/C_1-C_4/$ -alkoxykupinu, benzyloxyskupinu,
9. fenyl,
10. fenyl- $/C_1-C_3/$ -alkyl,
11.  $/C_1-C_{10}/$ -alkyl,
12.  $/C_3-C_{10}/$ -alkenyl,
13. fenyl- $/C_2-C_6/$ -alkenyl,
14. 1-imidazolyl- $/CH_2/m-$

15. 1,2,3-triazolylyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-
16. tetrazolylyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-
17. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-<sub>1</sub>-CHR<sup>7</sup>-OR<sup>5</sup>
18. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-O-COR<sup>3</sup>,
19. -COR<sup>8</sup>,
20. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-CO-R<sup>8</sup>,
21. -S/O/<sub>r</sub>R<sup>6</sup>,
22. -CH=CH-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-CHR<sup>3</sup>-OR<sup>6</sup>,
23. -CH<sub>2</sub>=CH-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-CO-R<sup>8</sup>,
24. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-NH-CO-OR<sup>9</sup>,
25. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>,
26. -/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub><sup>F</sup>,
27. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>,
28. -/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> nebo
29. zbytek definovaný jako pod b/ 9., 10., 11., 12. nebo 15, který je substituován jako je protakovýto zbytek popsáno pod c/ 46., 47. nebo 48;

c/ R<sup>8</sup> znamená vodík, /C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>/-alkyl, OR<sup>5</sup>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> nebo morfolinovou skupinu;

- d/ T znamená
1. jednoduchou vazbu,
  2. -CO-,
  3. -CONR<sup>21</sup>-,
  4. -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
  5. -NR<sup>21</sup>-CO-,
  6. -O-CH<sub>2</sub>-,

7.  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,
8.  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ,
9.  $-\text{CH}_2-\overset{\text{S}}{\text{S}}-$ ,
10.  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,
11.  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ,
12.  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , nebo
13. 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

a ostatní zbytky a varianty jsou definovány jako v předcházejících nárocích,

jakož i jejich fyziologicky snesitelné sole.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 3, ve kterém znamenají

- a/  $\text{R}^1$
- 1.  $/\text{C}_3-\text{C}_7/-$ alkyl,  $/\text{C}_3-\text{C}_7/-$ alkenyl nebo  $/\text{C}_3-\text{C}_7/-$ alkinyl,
- b/  $\text{R}^2$
1. vodík,
  2. chlor,
  3. brom,
  4.  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$  s  $v = 1, 2$  nebo  $3$ ,
  5. pentafluorfenyl,
  6.  $/\text{C}_1-\text{C}_4/-$ alkoxyskupinu, benzyloxyskupinu,
  7.  $-\text{S}/\text{O}/\text{R}^6$ ,
  8.  $\text{SF}_5$ ,
  9.  $/\text{CH}_2/\text{o}-1-\text{CHR}^7-\text{OR}^5$ ,
  10.  $/\text{CH}_2/\text{o}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^3$ ,
  11.  $-\text{COR}^8$ ,

12. - /CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub> -CO-R<sup>8</sup> ,
13. -CH<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>8</sup> ,
14. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> ,
15. -CH=CH-CHR<sup>3</sup>-OR<sup>6</sup> ,
16. tetrazolyl-/CH<sub>2</sub>/<sub>m</sub>-
17. -/CH<sub>2</sub>/<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>-NH-CO-NR<sup>6</sup>R<sup>9</sup> ,
18. -/CH<sub>2</sub>/<sub>o</sub>-SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup> nebo
19. popřípadě hydroxyskupinou substituovaný /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl , s výhodou hydroxymethyl,

c/ R<sup>3</sup> znamená vodík nebo /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkyl ;

d/ R<sup>6</sup> znamená vodík, /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkyl, /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkanoyl, fenyl, který může být popřípadě substituován 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, hydroxyskupina, methoxyskupina, nitroskupina, kyano skupina, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> a trifluormethyl nebo /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl, který může být také částečně nebo úplně hydrogenován;

e/ R<sup>7</sup> znamená vodík , /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkyl, /C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>/-heteroaryl, nebo /C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>/-aryl-/C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkyl;

f/ R<sup>8</sup> znamená vodík, /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-alkyl , OR<sup>5</sup> nebo morfolinovou skupinu,

g/ R<sup>9</sup> znamená CF<sub>3</sub> , /C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>/-alkyl nebo fenyl ;

h/ A znamená α/ /C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>/arylový zbytek nebo

β/ /C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>/-heteroaryl, který může být buď aromatický nebo částečně nebo úplně hydrogenovaný

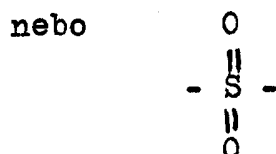
nebo

y/ zbytek anelovaného heterobicyklu s 8 až 10 atomy v kruhu , z nichž až 9 atomů kruhu jsou atomy C ,

příčemž

A může být substituováno až 3 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, nitroskupina, kyanoskupina, hydroxyskupina,  $-NR^6R^7$ , fenyl,  $-S/O/R^6$  a  $-CO_2R^3$  ;

l/ T znamená jednoduchou vazbu ,  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-OCH_2-$



a ostatní zbytky a varianty jsou definovány jako v předcházejících nárocích, jakož i její~~ch~~ fyziologicky snesitelné sole.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 4 , ve kterém znamenají

a/  $R^1$  /  $C_3-C_5$  / -alkyl,

b/  $R^2$  vodík, chlor, methoxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo  $-S/O/R^6$  ,

c/  $R^3$  znamená vodík nebo / $C_1-C_4$ / -alkyl,

d/  $R^4$  a  $R^5$  jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, nebo / $C_1-C_4$ / -alkyl,

e/  $R^6$  znamená vodík, / $C_1-C_4$ / -alkyl , fenyl nebo 4-to -lyl,

f/  $R^{14}$  znamená  $-COOH$ ,  $-PO_3H_2$ ,  $-SO_3H$  nebo 5-tetrazolyl,

g/ A znamená fenyl nebo zbytek anelovaného heterocyklu s 8 až 10 atomy v kruhu, z nichž

až 9 atomů kruhu jsou atomy C, přičemž A může být substituován až 2 stejnými nebo rozdílnými zbytky z řady halogen, nitroskupina, kyanoskupina, fenyl,  $-S/O/R^6$  a  $-CO_2R^3$ ,

h/ B znamená O, NH nebo S,

i/ L znamená  $-CH_2-$ ,

j/ r je 0, 1 nebo 2,

k/ q je 0,

l/ T je jednoduchá vazba,

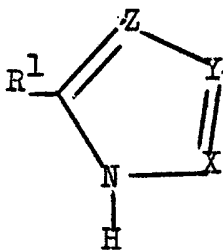
m/ m je 0, 1, 2 nebo 3 a

n/ je 1, 2 nebo 3

a X, Y, Z jsou definovány jako v předcházejících nárocích,

jakož i její fyziologicky snesitelné sole.

6. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II



/II/,

kde  $R^1$ , X, Y a Z jsou definovány jako výše, alkylují sloučeninami obecného vzorce III

U-L-A-T-E

/III/,

kde L,A,T,E jsou definovány jako výše a U znamená těkavou skupinu, popřípadě dočasně zavedené chránící skupiny se opět odštěpí a získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou v jejich fyziologicky snesitelnou sůl.

7. Sloučenina podle jednoho z nároků 1 až 5 pro použití jako léčivo.

8. Sloučenina podle nároku 7 pro použití jako prostředek snižující krevní tlak.

9. Farmaceutický prostředek, obsahující nejméně jednu sloučeninu podle jednoho z nároků 1 až 5, 7 a 8.

10. Způsob výroby prostředku podle nároku 9, vyznačující se tím, že se se jedna nebo více sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky snesitelné sole upraví spolu s fyziologicky nezávadnými nosiči a popřípadě dalšími přísadami a pomocnými látkami na vhodnou formu pro podávání.