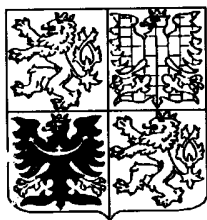


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 29.09.92
(32) 01.10.91
(31) 91/4132632
(33) DE
(40) 14.04.93

(21) 2976-92

(13) A3

(51) C 07 D 403/10
C 07 D 409/14
A 61 K 31/41
A 61 K 31/415

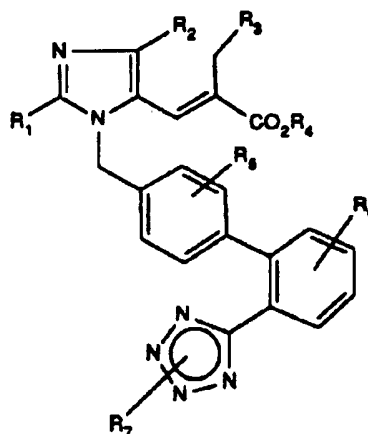
// (C 07 D 403/10,
C 07 D 233:54, C 07 D 257:04)

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ,Leverkusen, DE;

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

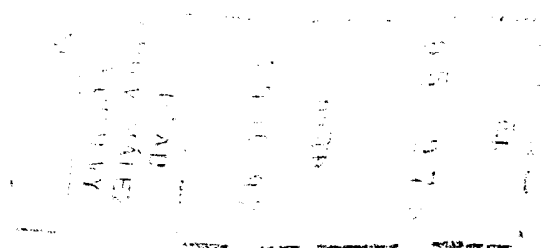
(54) Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové

(57) Nové substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v popisné části. Uvedené sloučeniny jsou vhodné jako účinné látky v léčivech, obzvláště v léčivech snižujících krevní tlak a v antiathero- sklerotických léčivech. Získají se reakcí odpovídajících aldehydů s kyselými CH-sloučeninami.



(I)

- 1 -



Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové

Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných derivátů kyseliny imidazolyl-propenové, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště jako prostředků snižujících krevní tlak a antisklerotických přípravků.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že proteolytický enzym renin, odštěpuje in vivo z angiotensinogenu deka-peptid angiotensin I, který je opět v plicích, ledvinách nebo jiných tkáních odbouráván na krevní tlak zvyšující oktapeptid angiotensin II. Různá působení angiotensinu II, jako je například vazokonstrikce, Na^+ -retence v ledvinách, uvolňování aldosteronu v nadledvinkách a zvýšení napětí sympatického nervového systému, působí synergicky ve smyslu zvyšování krevního tlaku.

Kromě toho má angiotensin II vlastnost zvyšovat růst a množení buněk, jako jsou například buňky srdečního svalu a hladkých svalů, přičemž tyto při různých stavech onemocnění (například při hypertonii, arteriosklerose a srdeční insuficienci) více rostou a pro-

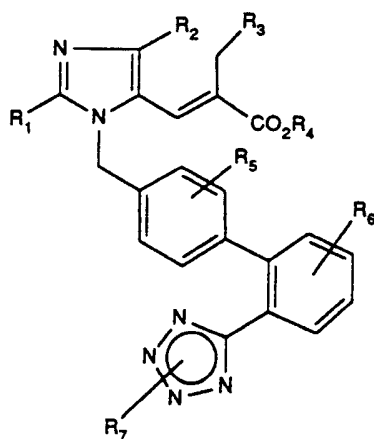
liferují.

Jako možnost zásahu do renin-angiotensinového systému (RAS) se jeví vedle inhibice aktivity reninu potlačení aktivity angiotensinového konversního systému (ACE) , jakož i blokáda Angiotensin II - receptorů .

V publikacích EP 324 377 , EP 403 158 A2 a EP 403 159 A2 jsou popsány fenyl(alkyl)imidazolové kyseliny a imidazolalkenové kyseliny, u nichž rozsah významů v poloze 2 (viz sloučeniny podle vynálezu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}^4$) zahrnuje propenové kyseliny a jejich estery a koncový fenylový kruh je substituován tetrazolovým kruhem, bez toho, že by byl dán nějaký odkaz na konkrétního zástupce tohoto vzoru substituce.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové obecného vzorce I

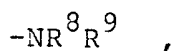


(I)

ve kterém značí

- R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, nebo
cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- R^2 vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo pentafluorethylovou skupinu, nebo
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo
arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy,
- R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 uhlíkovými atomy, nebo
arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 4 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, které jsou popřípadě substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými

atomy nebo skupinou vzorce



přičemž

R^8 a R^9 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^4 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

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

a jejich soli.

Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové se mohou vyskytovat také ve formě svých solí. Všeobecně se zde jedná o jejich soli s organickými nebo anorganickými kyselinami nebo basemi.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Jako fyziologicky neškodné soli substituovaných derivátů kyseliny imidazolyl-propenové podle předloženého vynálezu je možno jmenovat soli

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.

Jako fyziologicky neškodné soli je možno rovněž uvést kovové a amonné soli sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají volnou karboxylovou skupinu. Obzvláště výhodné jsou například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, jakož i soli amonné, které jsou 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 chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery) nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak diastereomerů nebo enantiomerů, tak také jejich odpovídajících směsí. Racemické směsi se dají stejně jako diastereomery známými způsoby rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Heterocyklus značí všeobecně pětičlenný až

sedmičlenný, výhodně pětičlenný a šestičlenný, nasycený nebo nenasycený kruh, který může jako heteroatomy obsahovat až 2 kyslíkové, sirné a/nebo dusíkové atomy. Výhodné jsou pětičlenné a šestičlenné kruhy s kyslíkem, sírou a/nebo až dvěma dusíkovými atomy. Jako výhodné je možno uvést thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl nebo tetrazolyl.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém značí

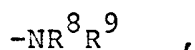
R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, nebo

cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu,

R^2 vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, pentafluorethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, nebo

fenylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrrylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce



přičemž

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

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

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^7 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

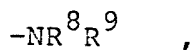
Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,

ve kterém značí

R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklopropylovou skupinu,

R^2 vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy ,

R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo
fenylovou skupinu, furylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované atomem fluoru, atomem chloru, kyano-skupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce



ve kterém značí

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

R^4 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
 R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom,
atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a
 R^7 vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou
skupinu nebo propylovou skupinu,
a jejich soli.

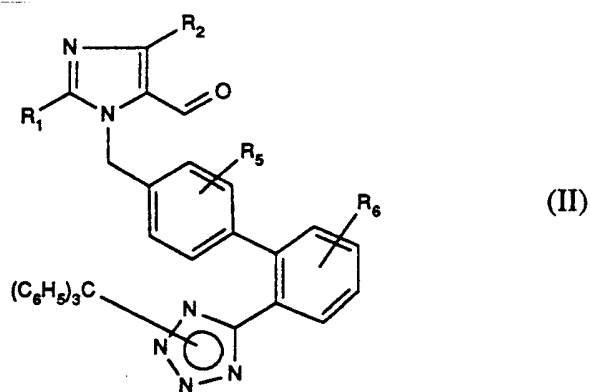
Zcela obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I ,

ve kterém značí

R^1 . přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
 R^2 vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom jodu, trifluormethylovou skupinu nebo pentafluorethylovou skupinu,
 R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo
fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu, které jsou popřípadě substituované atomem fluoru, atomem chloru, kyanoskupinou nebo methoxyskupinou,
 R^4 vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a
 R^5 , R^6 a R^7 vodíkový atom,
a jejich soli.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu a jejich solí, jehož podstata spočívá v tom, že se

aldehydy obecného vzorce II



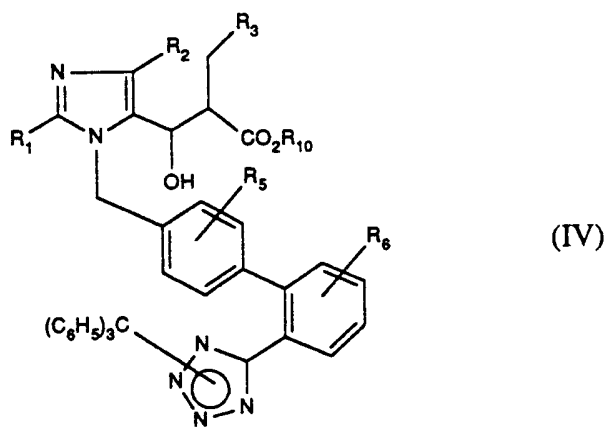
ve kterém mají R^1 , R^2 , R^5 a R^6 výše uvedený význam, převedou nejprve reakcí se sloučeninami obecného vzorce III



ve kterém má R^3 výše uvedený význam a

R^{10} má význam uvedený výše pro substituent R^4 , ale neznačí vodíkový atom,

v inertním rozpouštědle a za přítomnosti base, na sloučeniny obecného vzorce IV



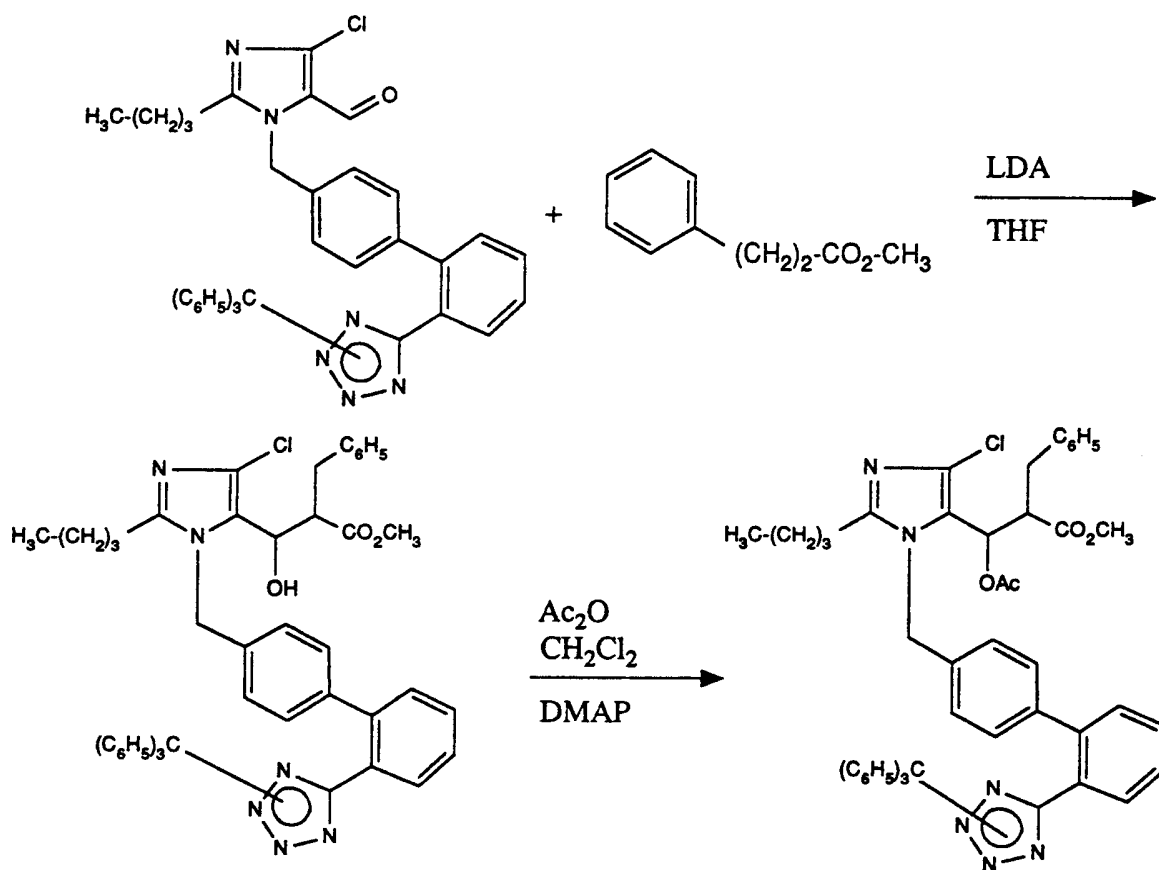
ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 a R^{10} výše uvedený význam,

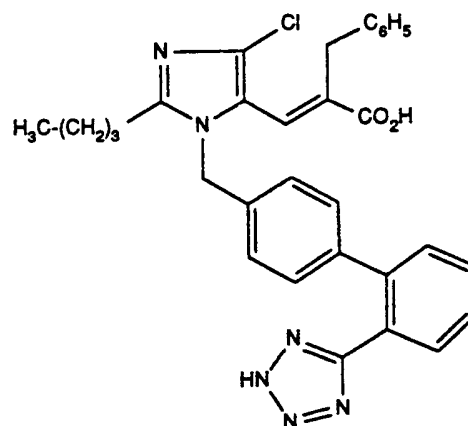
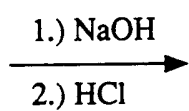
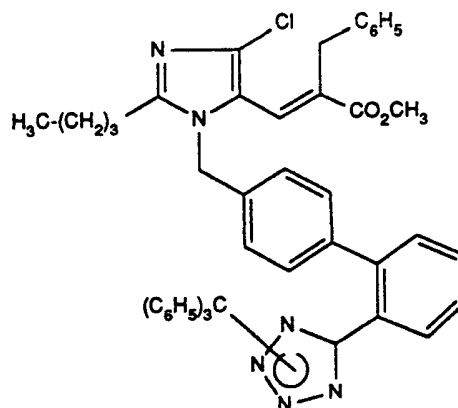
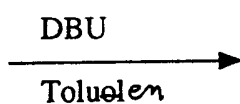
potom se blokují volné hydroxylové funkce zavedením ochranných skupin a v posledním stupni se provede vyloučení v inetrním rozpouštědle za přítomnosti base,

a pro případ kyselin ($R^4 = H$) se estery zmýdelní,

a pro případ, že R^7 neznací vodíkový atom, se $-NH$ -funkce alkyluje.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno blíže objasnit pomocí následujícího reakčního schema.





Ochranné skupiny hydroxyskupin v rámci výše uvedené definice značí všeobecně ochranné skupiny, vybrané ze skupiny zahrnující benzyloxykarbonylovou skupinu, methansulfonylovou skupinu, toluensulfonylovou skupinu, 2-nitrobenzylovou skupinu, 4-nitrobenzylovou skupinu, 2-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, 4-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, terc.-butoxykarbonylovou skupinu, allyloxykarbonylovou skupinu, 4-methoxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, trichloracetylovou skupinu, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, 2-(methylthiomethoxy)ethoxykarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu, 4-methylbenzoylovou skupinu, 4-nitrobenzoylovou skupinu, 4-fluorbenzoylovou skupinu, 4-chlorbenzoylovou skupinu nebo 4-methoxybenzoylovou skupinu. Výhodná je acetylová skupina, methansulfonylová skupina a toluensulfonylová skupina.

Jako rozpouštědla pro uvedený způsob jsou vhodná obvyklá organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně ethery, jako je například diethylether, dioxan, tetrahydrofuran a glykoldimethylether, nebo uhlovodíky, jako je například benzen, toluen, xylen, hexan, cyklohexan a ropné frakce, halogenované uhlovodíky, jako je například dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan, dichlorethylen, trichlorethylen a chlorbenzen, nebo ethylester kyseliny octové, triethylamin, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, acetonitril, aceton nebo nitromethan. Rovněž tak je možno použít směsi uvedených rozpouštědel. Pro různé kroky je možno jako výhodné uvést tetrahydrofuran, methylenchlorid a toluen.

Jako base pro způsob podle předloženého vynálezu je možno všeobecně použít anorganické nebo organické base. K těmto patří především 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 nebo jejich amidy, jako je například ethanolát sodný nebo draselný, terc.-butylát draselný nebo lithiumdiisopropylamid (LDA), dále organické aminy /trialkyl-(C₁-C₆)aminy/, jako je například triethylamin, heterocykly, jako je například 1,4-diazabicyklo/2,2,2/oktan (DABCO), 1,8-diazabicyklo/5,4,0/undec-7-en (DBU), pyridin, diaminopyridin, methylypiperidin nebo morfolin. Je ale také možné jako base použít alkalické kovy, jako je například sodík, nebo jejich hydridy, jako je například hydrid sodný. Jako výhodný je možno uvést lithiumdiisopropylamid (LDA) a DBU.

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

Způsob podle předloženého vynálezu se provádí obvykle při teplotě v rozmezí -100 až 100 °C, výhodně při teplotě -78 °C.

Způsob podle předloženého vynálezu se obvykle provádí při normálním tlaku. Je však ale také možné pracovat za zvýšeného nebo sníženého tlaku (například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa).

Zavádění ochranné skupiny se provádí obvykle v jednom z výše uvedených rozpouštědel a za přítomnosti base, výhodně v methylenchloridu s dimethylaminopyridinem.

Blokování se provádí všeobecně při teplotě v rozmezí 0 až 60 °C , výhodně při teplotě místnosti a za normálního tlaku.

Eliminace se obvykle provádí v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v toluenu, a za přítomnosti jedné z výše uvedených basí, výhodně DBU.

Eliminace se provádí obvykle při teplotě v rozmezí 30 až 130 °C , výhodně při 50 až 100 °C a za normálního tlaku.

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

Jako rozpouštědla jsou pro zmydlování vhodná voda, nebo organická rozpouštědla obvyklá pro zmydlování. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol, isopropylalkohol nebo butylalkohol, ethery, jako je například tetra-

hydrofuran nebo dioxan, a dále dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Obzvláště výhodné jsou alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol.. Rovněž je možné použít směsí uvedených rozpouštědel.

Zmýdelňování se může také provádět pomocí kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, přičemž výhodná je kyselina trifluoroctová.

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

Obvykle se zmýdelňování provádí za normálního tlaku, je však ale také možné pracovat za sníženého nebo zvýšeného tlaku (například 0,05 až 0,5 MPa).

Při provádění zmýdelňování se base obvykle používá v množství 1 až 3 mol , výhodně 1 až 1,5 mol, vztaženo na 1 mol esteru. Obzvláště výhodně se používají molární množství reaktantů.

Při provádění reakce vznikají v prvním kroku karboxyláty sloučenin podle předloženého vynálezu jako meziprodukty, které se mohou izolovat. Kyseliny podle předloženého vynálezu se získají zpracováním karboxylátů s obvyklými anorganickými kyselinami. K těmto patří výhodně minerální kyseliny, jako je například kyselina chlo- rovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná. Při výrobě karboxylových kyselin se při tom ukázalo jako výhodné pro zmýdelnění okyselit ve druhém stupni basickou reakční směs bez izolace karbo- xylátů. Kyseliny se potom mohou izolovat obvyklými způ- soby. V případě basických heterocyklů se mohou zpracová- ním roztoků karboxylátů výše uvedenými kyselinami získat také soli heterocyklů s anorganickými kyselinami.

Alkylace se provádí všeobecně pomocí alkylač- ních činidel, jako jsou například alkylhalogenidy s 1 až 6 uhlíkovými atomy, estery sulfonových kyselin nebo substituovanými nebo nesubstituovanými dialkylsulfonáty s 1 až 6 uhlíkovými atomy nebo diarylsulfonáty, výhod- ně methyljodidem nebo dimethylsulfátem.

Alkylace se provádí obvykle v jednom z výše uvedených rozpouštědel, výhodně v dimethylformamidu, při teplotě v rozmezí 0 až 70 °C , výhodně 0 až 30 °C, a za zvýšeného tlaku.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou o sobě známé nebo se mohou pomocí běžných metod vyrobit (viz například PCT WO91/00277) .

Sloučeniny obecného vzorce III jsou o sobě známé nebo se mohou vyrobit pomocí známých metod

(viz například Beilstein 9, 511) .

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou jako konkrétní zástupci látky nové a mohou se vyrobit například pomocí výše uvedených postupů.

Výše popsané způsoby výroby jsou zde udávány pouze pro ozřejmění. Výroba sloučenin vzorce I podle vynálezu není omezena pouze na uvedený způsob, pro výrobu je použitelná stejným způsobem každá modifikace tohoto postupu.

Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové podle vynálezu mají nepředpokladatelné cenné spektrum farmakologických účinků.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají specifický A II-antagonistický účinek, neboť kompetitivně inhibují vazbu angiotensinu II na receptory. Potlačují vasokonstriktorní působení a efekty, stimulační sekreci aldosteronu u angiotensinu II. Kromě toho inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva.

Uvedené látky se proto mohou používat v léčivách pro aplikaci při arteriální hypertonii a při aterosklerose. Kromě toho se mohou použít pro aplikaci při koronárních onemocněních srdce, srdeční insuficienci, poruchách prokrvení mozku, ischemických onemocněních mozku, poruchách periferního prokrvení, funkčních poruchách ledvin a nadledvinek, bronchospasticky a vaskulárně podmíněných onemocněních dýchacích cest, retenci sodíku a při otocích.

Zjišťování inhibice kontrakcí, indukovaných antagonisty

Králíci obojího pohlaví se omráčí ranou do týla a odkrví se, nebo se popřípadě narkotisují Nembutalem (asi 60 - 80 mg/kg i.v.) a usmrtí se otevřením thoraxu. Thoraxaorta se vyjme, zbaví se okolních tkání, rozdělí se na prstencovité elementy o šířce asi 1,5 mm a jednotlivě se zpracuje při počátečním zatížení asi 3,5 g v 10 ml orgánové lázni živným roztokem Krebs-Henseleit ošetřeným karbogenem a temperovaným na teplotu 37 °C o následujícím složení :

119 mmol/l	chlorid sodný
2,5 mmol/l	dihydrát chloridu vápenatého
1,2 mmol/l	dihydrogenfosforečnan draselný
10 mmol/l	glukosa
4,8 mmol/l	chlorid draselný
1,4 mmol/l	síran hořečnatý (heptahydrát) a
25 mmol/l	hydrogenuhličitan sodný.

Kontrakce se zjišťují isometricky za použití Statham UC2-Zellen přes můstkový zesilovač (ifd Mülheim, popřípadě DSM Aalen) a digitalisují se a vyhodnocují postupem A/D-Wandler (system 570, Keithley München). Provádění křivek účinku v závislosti na dávce agonistů (DWK) se děje hodinově. Pro každou DWK se do lázně aplikují 3, popřípadě 4 jednotlivé koncentrace ve čtyřminutovém intervalu. Po ukončení DWK a následujícího vymývacího cyklu (šestnáctát vždy ca. 5 sec/min výše uvedeným živným roztokem) se připojuje osmadvaceti-minutová klidová, popřípadě inkubační fáze, během které kontrakce zpravidla dosáhnou výchozí hodnoty.

V normálním případě se výška 3. DWK používá jako srovnávací veličina pro vyhodnocení testovaných substancí, zkoušených v dalších pokusech, které se aplikují při následujících DWK ve vždy vzestupných dávkách do lázně na počátku inkubační doby. Každý prstenec aorty se při tom celodenně stimuluje vždy stejným antagonistem.

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

KCl	22,7 ; 32,7 ; 42,7 ; 52,7 mmol/l
L-noradrenalin	3×10^{-9} ; 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 hodnoty IC_{50} (koncentrace, při které zkoušená substance způsobuje 50% inhibici) se bere za základ efekt vždy na 3. = submaximální koncentraci antagonisty.

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

Měření krevního tlaku u krysy, kterým byl infundován angiotensin II

Samčí krysy kmene Wistar (Moellegraad, Kopenhagen, Dänemark) o tělesné hmotnosti 300 až 350 g se anestetisují thiopentalem (100 mg/kg i.p.). Po tracheotomii se do femoralarterie zavede katheter pro měření krevního tlaku a do femoralveny se zavede katheter pro infuzi angiotensinu II a katheter pro aplikaci dané substance. Po podání pentolinia (5 mg/kg i.v.), látky blokující ganglie, se nastartuje infuze angiotensinu II (0,3 μ g/kg/min). Jakmile dosáhnou hodnoty krevního tlaku stabilní úrovně aplikují se testované substance buď intravenosně nebo rálně jako suspence, popřípadě roztok v 0,5% tylose. Změny krevního tlaku vlivem zkoušených substancí jsou uvedeny v tabulce jako střední hodnoty $\pm$ SEM.

Stanovení antihypertenzivního účinku u bdících hypertenzivních krysy

Orální antihypertenzivní účinek sloučenin podle předloženého vynálezu byl zkoušen na bdících krysách s chirurgicky indukovanou unilaterální arterienstenosou ledvin. K tomu byla arterie pravé ledviny zúžena pomocí stříbrné sponky na světlou šířku 0,18 mm. Při této formě hypertonie je zvýšena aktivita plasmového reninu v prvních šesti týdnech po zákroku. Arteriální krevní tlak těchto zvířat byl měřen v definovaných časových úsecích po podání substance bezkrevně pomocí "ocasní manžety". Zkoušené substance se aplikují v různých dávkách rozmí-

chané v suspensi tylosy intragastrálně ("perorálně") pomocí jícnové sondy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu snižují arteriální krevní tlak hypertensivních krys v klinicky relevantních dávkách.

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

Interakce sloučenin podle předloženého vynálezu s receptory angiotensinu II na membránových frakcích kůry hovězích nadledvinek

Kůra hovězích nadledvinek (NNR) , které byly čerstvě odebrány a zbaveny zbytků pouzdra, se rozmělní v cukrovém roztoku (0,32 M) za pomoci Ultra-Thoraxu (Janke & Kunkel, Staufen i.B) na hrubý membránový homogenisát a ve dvou centrifugačních krocích se parciálně rozdělí na membránové frakce.

Zkoumání vazby na receptory se provádí na parciálně vyčištěných membránových frakcích bovinní NNR s radioaktivním angiotensinem II v objemu zkoušky 0,25 ml , která obsahuje jednotlivě parciálně vyčištěné membrány (50 až 80 μ g) , ^3H -angiotensin II (3 až 5 nM), pufrový roztok (50 mM Tris, pH 7,2 , 5 mM MgCl_2 , 0,25% BSA) , jakož i testovanou substanci. Po inkubační době 60 minut při teplotě místnosti se nenavázaná aktivita vzorků separuje pomocí navlhčeného filtru ze skleněných vláken (Whatman GF/C) a navázaná radioaktivita se po promytí proteinu ledovým pufrovým roztokem (50 mM Tris/HCl,,

pH 7,4 , 5% PEG 6000) se měří spektrofotometricky ve scintilačním koktailu. Analýza surových dat se provádí pomocí počítačového programu na hodnoty K_1 , popřípadě IC_{50} (K_1 : hodnoty IC_{50} korigované pro použitou radioaktivitu ; IC_{50} : koncentrace, při které zkoumaná substance způsobuje 50% inhibici totální vazby radioligandů) .

Zkouška inhibice proliferace buněk hladkého svalstva působením sloučenin podle vynálezu

Pro zjištění antiproliferativního účinku sloučenin se použijí buňky hladkých svalů, které se získají z aort krys technikou Media-Explantat (R. Ross, J. Cell. Biol. 50, 172, 1971) . Buňky se vysejí do vhodných kultivačních misek, zpravidla na destičky s 24 ~~miskami~~ ^{komorami} a po dobu 2 až 3 dnů se kultivují v mediu 199 (7,5% FCS a 7,5% NCS , 2 mM L-glutaminu a 15 mM HEPES , pH 7,4 v 5% CO_2) při teplotě 37 °C . Potom se buňky odtahem séra po dobu 2 až 3 dnů synchronisují a nakonec se A II , sérem nebo jinými faktory aktivují k růstu. Současně se přidávají testované sloučeniny. Po 16 až 20 hodinách se přidá 1 μ Ci 3H -thymidinu a po dalších 4 hodinách se stanovuje zabudovávání této látky do DNA buněk, precipitovatelné TCA .

Nové sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou známými metodami převést na obvyklé přípravky, jako jsou tablety, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspence a roztoky, za použití inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičů nebo rozpou-

šťedel. Při tom má být terapeuticky účinná sloučenina přítomna v koncentraci asi 0,5 až 90 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs, to znamená v množství, které je dostačující k tomu, aby se dosáhlo udané hladiny.

Přípravky se mohou například vyrobit rozmícháním účinné látky s rozpouštědlem a/nebo nosičem, popřípadě za použití emulgačních činidel a/nebo dispergačních činidel, přičemž například v případě použití vody jako zředovacího prostředku se může popřípadě použít organické rozpouštědlo jako pomocná látka.

Aplikace se provádí obvyklými způsoby, především orálně nebo parenterálně, obzvláště perlinguálně nebo intravenosně.

V případě parenterální aplikace se mohou použít roztoky účinné látky za využití vhodných kapalných nosných materiálů.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné používat při intravenosní aplikaci množství účinné látky asi 0,001 až 1 mg/kg, obzvláště 0,01 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, k dosažení účinných výsledků. Při orální aplikaci činí tato dávka asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Přesto může být případně potřebné od uváděných množství odstoupit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě na typu aplikace, na individuálním chování vůči medikamentu, na typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu podávání. Tak může být v některých případech postačující vycházet z menších množství, než

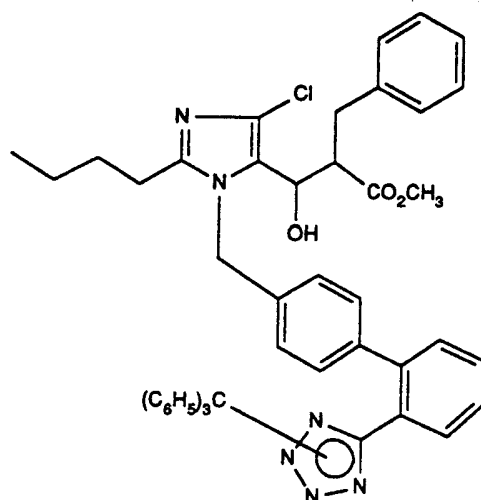
jsou minimální množství výše uvedená, zatímco v jiných případech se musí uvedená horní hranice překročit. V případě aplikace větších množství je možno doporučit rozdělení dávky na větší počet jednotlivých dávek přes den.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

Methylester kyseliny 2-benzyl-3-(2-n-butyl-4-chlor-1-
-/(2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-
-1H-imidazol-5-yl/-3-hydroxy-propionové



180,4 mg (1,1 mmol) methylesteru kyseliny 3-fenylpropionové se rozpustí ve 2 ml tetrahydrofuranu a potom se k tomuto roztoku přidá při teplotě -78°C 0,8 ml 1,5 M roztoku lithiumdiisopropylamidu v cyklohexa-

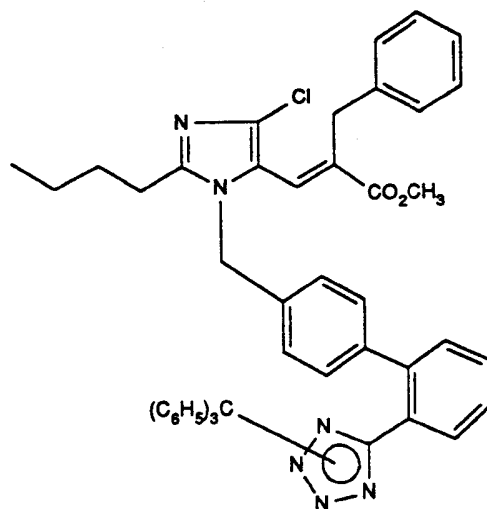
nu (1,2 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -78°C , potom se přidá 662,5 mg (1,0 mmol) 2-n-butyl-4-chlor-1-/2'-(N-trifenylmethyltetrazol-5-yl)-bifenyl/-1H-imidazol-5-karboxaldehydu v 5 ml tetrahydrofuranu a míchá se dalších 30 minut při teplotě -78°C . Při teplotě 0°C se přidá 5 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a třikrát se extrahuje 20 ml diethyletheru. Organická fáze se vysuší přes bezvodý síran sodný a zbytek se chromatografuje přes silikagel 60 pomocí směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (1 : 1).

Výtěžek : 300 mg (36 % teorie)

$R_f = 0,53$ a $0,48$ směs diastereomerů (ethylacetát/petrolether 1 : 1) .

P ř í k l a d II

Methylester kyseliny (E)-2-benzyl-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(N-trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-propenové



300 mg (0,36 mmol) sloučeniny z příkladu I se rozpustí ve 3 ml dichlormethanu a potom se postupně přidá 16 mg (0,13 mmol) N,N-dimethylaminopyridinu (DAMP) a 41 mg (0,4 mmol) acetanhydridu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 25 °C a přidají se 2 ml vody a 10 ml diethyletheru. Organická fáze se postupně extrahuje vždy 3 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Takto získaný surový produkt se rozpustí ve 3 ml toluenu a přidá se 183 mg (1,2 mmol) 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-enu (DBU) a míchá se po dobu 20 hodin při teplotě 90 °C. Po ochlazení se přidají 3 ml diethyletheru, extrahuje se 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, organická fáze se zahustí a zbytek se chromatografuje na silikagelu 60 za pomoci směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (1 : 2) .

Výtěžek : 120 mg (41 % teorie)

$R_f = 0,63$ (ethylacetát/petrolether 1 : 1) .

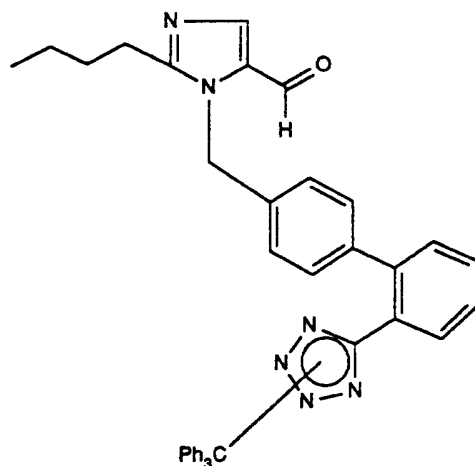
P ř í k l a d III

Ethylester kyseliny (E)-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(N-trifenylmethylnitrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-methylpropyl)-2-propenové

Výtěžek : 440 mg (27 % teorie)

P ř í k l a d IV

2-n-butyl-1-/(2'-N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl/biphenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-karboxaldehyd



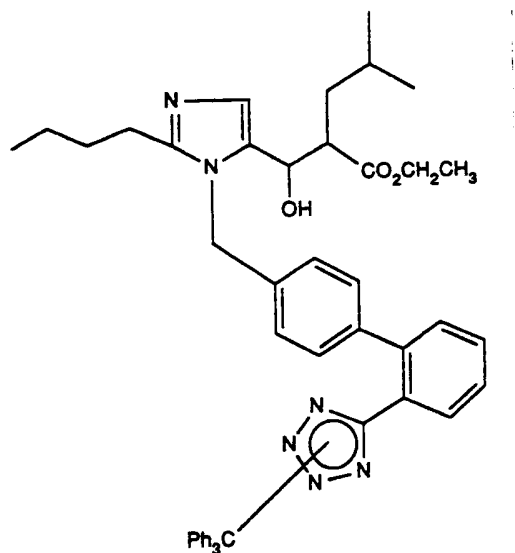
Roztok 12,0 g (18,1 mmol) 2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(N-trifenylmethylnitrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-karboxaldehydu ve 150 ml methylalkoholu se hydrogenuje při teplotě 25 °C za přítomnosti 1,2 g palladia na uhlí (5%) a 2,46 g (18,1 mmol) trihydrátu octanu sodného po dobu 1,5 hodiny při tlaku vodíku asi 0,3 MPa. Potom se katalysátor odfiltruje, zahustí se a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (1 : 1) .

Výtěžek : 3,85 g (34 % teorie)

$R_f = 0,41$ (ethylacetát/petrolether 1 : 1) .

P ř í k l a d v

Ethylester kyseliny 3-/2-n-butyl-1-/(2'-(N-trifenylmethyltetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-methoxypropyl)-3-hydroxy-propionové



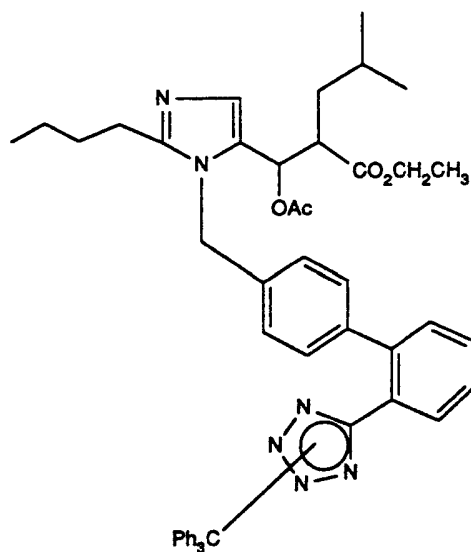
K roztoku 0,89 g (8,75 mmol) N,N-diisopropylaminu v 10 ml tetrahydrofuranu se pod atmosférou ochranného plynu při teplotě -78°C injikuje 5,15 ml (8,25 mmol) 1,6 N roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Potom se reakční roztok krátce zahřeje na teplotu 0°C , znovu se ochladí na teplotu -78°C a přidá se 1,24 ml (7,5 mmol) ethylesteru kyseliny isokapronové v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -78°C a potom se přidá 3,14 g (5 mmol) sloučeniny z příkladu IV ve 20 ml tetrahydrofuranu a dále se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -78°C . Potom se pomalu zahřeje na teplotu 25°C , přidá se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a třikrát se extrahuje vždy 50 ml ethylesteru kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se a zbytek se čistí na silikagelu za pomoci směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (3 : 1).

Výtěžek : 1,82 g (47 % teorie)

$R_f = 0,27$ (ethylacetát/petrolether 2 : 1, směs diastereomerů)

P ř í k l a d VI

Ethylester kyseliny 3-acetoxy-3-(2-n-butyl-1-((2'-(N-trifenylnmethyltetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl)-1H-imidazol-5-yl)-2-(2-propylmethyl)-propionové



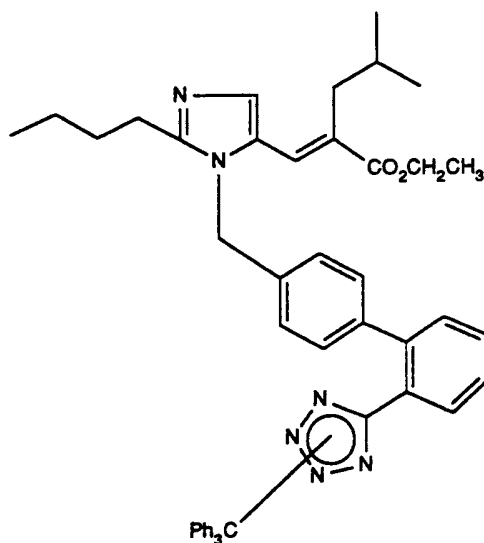
11,1 g (14,4 mmol) sloučeniny z příkladu V se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu, smísí se se 626 mg (5,13 mmol) N,N'-dimethylaminopyridinu (DMAP) a 2,04 ml (21,6 mmol) acetanhydridu a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C . Potom se zředí dimethyletherem, promyje se vodou (1 x 50 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1 x 50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (1 x 50 ml), a organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Takto získaný surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (2 : 1) .

Výtěžek : 11,7 g (100 % teorie)

R_f = 0,52 (ethylacetát/petrolether 2 : 1 , směs diastereomerů) .

P ř í k l a d VII

Ethylester kyseliny 3-/2-n-butyl-1-(2'-(N-trifenylnmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-methylpropyl)-2-propenové



11,7 g /14,3 mmol) sloučeniny z příkladu VI se rozpustí ve 150 ml toluenu, přidá se 5,3 ml (35,8 mmol) 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-enu (DBU) a míchá se po dobu 5 hodin za zahřívání pod zpětným chladičem. Potom se znovu přidají 2 ml /13,5 mmol) DBU a opět se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodin. Po ochlazení se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (1 x 70 ml), organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltruje se a zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu pomocí směsi ethylesteru kyseliny octové a petroletheru (1 : 1) .

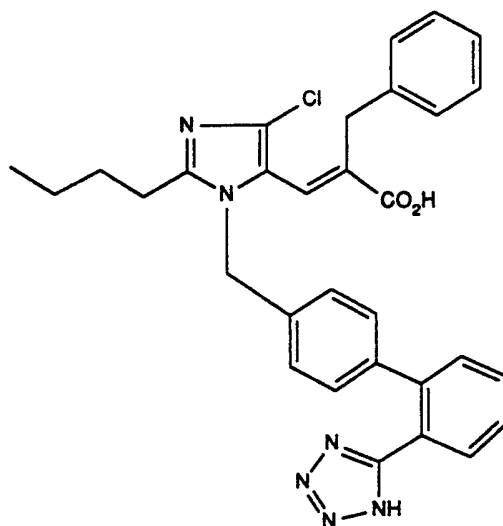
Výtěžek : 3 g (28 % teorie)

$R_f = 0,68$ (ethylacetát/petrolether 1 : 1) .

Výrobní příklady

P ř í k l a d 1

Kyselina (E)-2-benzyl-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-prope-
nová



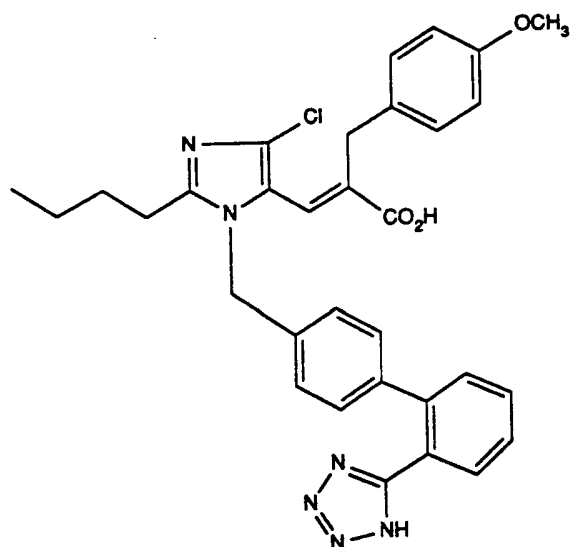
81 mg (0,1 mmol) sloučeniny z příkladu II se rozpustí ve 3 ml 2 N methanolického hydroxidu sodného, zahřívá se po dobu 30 minut k varu, po ochlazení se reakční směs okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje se 20 ml dichlormethanu. Po zahuštění se zbytek chromatografuje na silikagelu 60 za použití směsi dichlormethan/methylalkohol/ledová kyselina octová (10 : 1 : 0,05) .

Výtěžek : 37 mg (67 % teorie)

$R_f = 0,40$ (dichlormethan/methylalkohol/led. kyselina octová 10 : 1 : 0,05) .

P ř í k l a d 2

Kyselina (E)-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(4-methoxybenzyl)-2-propenová



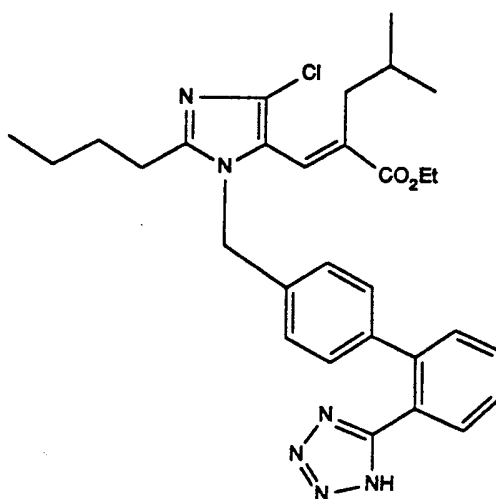
K roztoku 356 mg (0,42 mmol) methylesteru kyseliny 3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(N-trifenylmethyl-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(4-methoxybenzyl)-2-propenové v 6 ml tetrahydrofuranu se přidají 2 ml vody a 2 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se míchá po dobu 6 hodin při teplotě 25°C, zahustí se, zbytek se vyjme do směsi dioxanu a vody (1 : 1) a zalkalísuje se koncentrovaným roztokem hydroxiidu lithného. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C , roztřepe se s ethylesterem kyseliny octové, vodná fáze se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a znovu se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se a zbytek se chromatografuje na silikagelu 60 za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (8 : 1).

Výtěžek : 230 mg (94 % teorie)

$R_f = 0,63$ (dichlormethan/methylalkohol 8 : 1) .

P ř í k l a d 3

Ethylester kyseliny (E)-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-methylpropyl)-2-propenové



K roztoku 440 mg (0,56 mmol) sloučeniny z příkladu III v 10 ml tetrahydrofuranu se postupně přidá 1,5 ml vody a 1,5 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C, zalkalísuje se pomocí koncentrovaného hydroxidu sodného, promyje se 20 ml diethyletheru, vodná fáze se okyselí polokoncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a třikrát se extrahuje vždy 30 ml ethylesteru kyseliny octové. Organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se a zbytek se chromatografuje na sili-

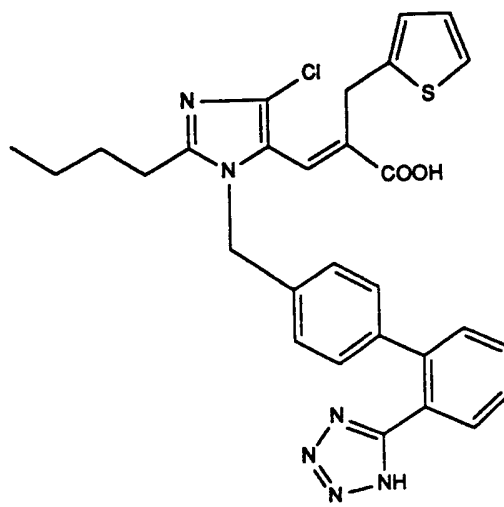
kagelu 60 za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (10 : 1) .

Výtěžek : 130 mg (43 % teorie)

$R_f = 0,31$ (dichlormethan/methylalkohol 10 : 1) .

P ř í k l a d 4

Kyselina (E)-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-thienylmethyl)-2-propenová



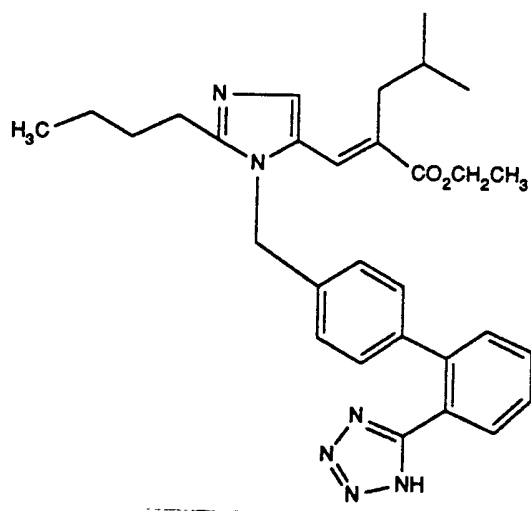
Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 se v názvu uvedená sloučenina vyrobí ze 410 mg (0,72 mmol) ethylesteru kyseliny (E)-3-/2-n-butyl-4-chlor-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-thienylmethyl)-2-propenové.

Výtěžek : 110 mg (28 % teorie)

$R_f = 0,27$ (dichlormethan/methylalkohol 10 : 1) .

P ř í k l a d 5

Ethylester kyseliny 3-/2-n-butyl-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)-methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-methylpropyl)-2-propenové



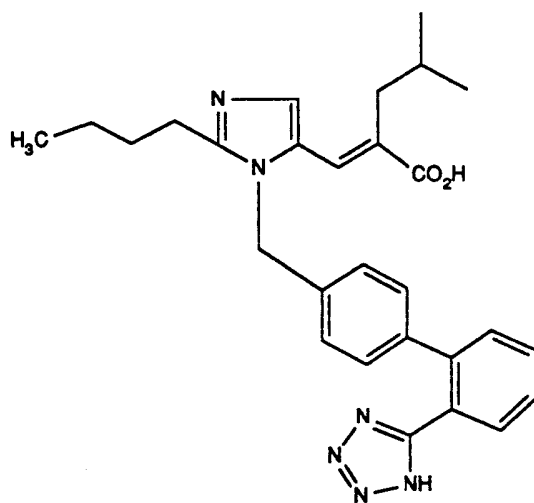
Roztok 3,0 g (3,9 mmol) sloučeniny z příkladu VII ve 30 ml methylalkoholu se pomalu smísí se 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 15 minutách se vlije reakční roztok do 300 ml vody, extrahuje se dichlormethanem (4 x 70 ml), organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltruje se a zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za pomoci směsi toluenu, methylalkoholu a ledové kyseliny octové (35 : 5 : 0,5) .

Výtěžek : 1,88 g (94 % teorie)

R_f = 0,21 (toluen/methylalkohol/led. kys. octová 35 : 5 : 0,2) .

P ř í k l a d 6

Kyselina 3-/2-n-butyl-1-/(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl/-1H-imidazol-5-yl/-2-(2-methylpropyl)-2-propenová



K roztoku 1,44 g (2,8 mmol) sloučeniny z příkladu 5 v 50 ml methylalkoholu se přidá roztok 1 g hydroxidu sodného v 10 ml methylalkoholu a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 50 °C . Po ochlazení se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se dichlormethanem (3 x 75 ml) a ethylesterem kyseliny octové (3 x 75 ml) , spojené organické fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují se a zahustí. Zbytek se chromatografuje na silikagelu pomocí směsi toluenu, methylalkoholu a ledové kyseliny octové (35 : 5 : 0,2) .

Výtěžek : 0,41 g (30 % teorie)

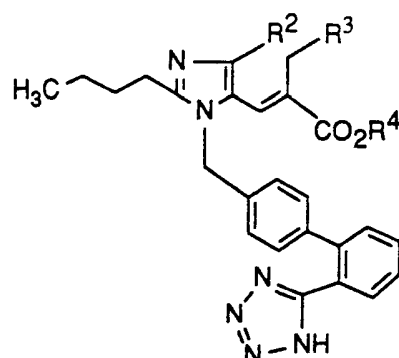
$R_F = 0,12$ (toluen/methylalkohol/led. kys. octová 35 : 5 : 0,2)

Všeobecný pracovní postup pro výrobu solí

Roztok odpovídající kyseliny imidazolyl-propenové ve směsi dioxanu a vody, se neutralisuje ekvimolárním množstvím 1 N hydroxidu sodného, nechá se zmrznout a přes noc se lyofilisuje.

Analogicky, jako je uvedeno ve výše popsanych postupech, se vyrobí sloučeniny, uvedné v následující tabulce 1 a 2 .

T a b u l k a 1



Př. č.	R ²	R ³	R ⁴	Isomer	R _f
7	Cl		H	(Z)	0,32 ^b
8	H		-CH ₃		0,18 ^c
9	H		H		0,17 ^d
10	H		H		0,19 ^a
11	H		H		0,15 ^d
12	H		H		0,16 ^d
13	H		H		0,16 ^d
14	H		-CH ₃		0,24 ^d

a) dichlormethan/methylalkohol 10 : 1

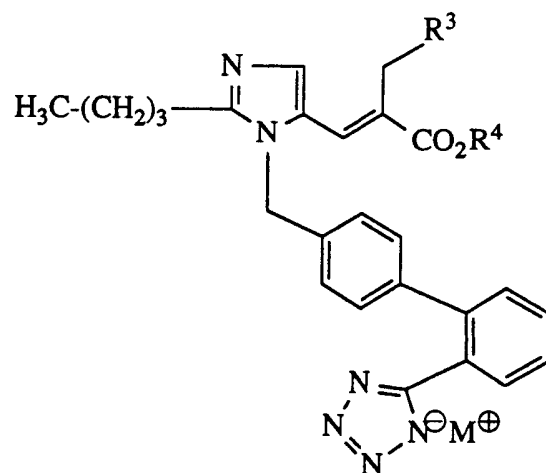
b) dichlormethan/methylalkohol 5 : 1

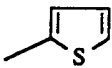
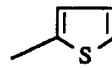
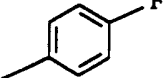
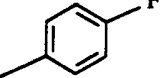
c) tolúen/methylalkohol/led. kys. octová 35 : 5 : 0,2

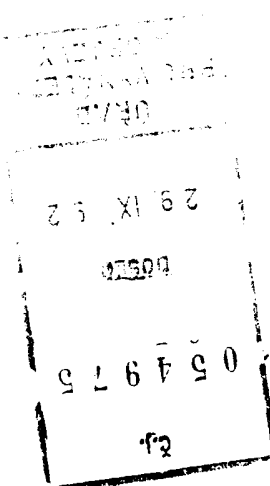
d) tolúen/methylalkohol/led. kys. octová 35 : 5 : 1

e) dichlormethan/methylalkohol/led. kys. octová
10 : 1 : 0,05

T a b u l k a 2

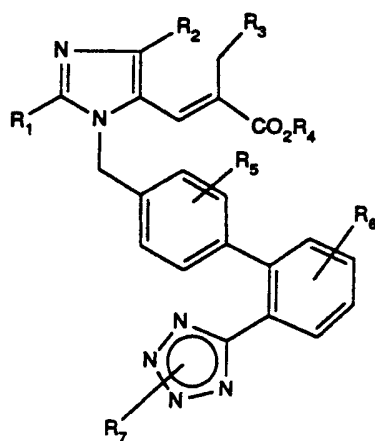


Př. č.	R ³	R ⁴	M
15	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	Na
16	CH(CH ₃) ₂	Na	Na
17		CH ₃	Na
18		Na	Na
19		CH ₃	Na
20		Na	Na



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované deriváty kyseliny imidazoly-
-propenové obecného vzorce I



(I)

ve kterém značí

R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkeny-
lovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy,
které jsou popřípadě substituované cykloalky-
lovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
nebo

cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými
atomi,

R^2 vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu,
nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou

skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo pentafluorethylovou skupinu, nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo

arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

R³

vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 uhlíkovými atomy, nebo

arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 4 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, které jsou popřípadě substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce

$-NR^8R^9$,

příčemž

R⁸ a R⁹ jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R⁴

vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

- R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy a
- R^7 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

2. Substituované deriváty kyseliny imidazoly-
-propenové podle nároku 1 obecného vzorce I ,

ve kterém značí

- R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, nebo

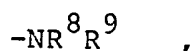
cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu,

- R^2 vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, pentafluorethylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

- R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy,

nebo

fenylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyrrylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou popřípadě až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo skupinou vzorce



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,

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

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

R^7 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

a jejich soli.

3. Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-
-propenové podle nároku 1 obecného vzorce I ,
ve kterém značí

R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkeny-
lovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy
nebo cyklopropylovou skupinu,

R^2 vodíkový atom, atom fluoru, atom chloru, atom
bromu, atom jodu, trifluormethylovou skupinu,
pentafluorethylovou skupinu, fenylovou skupinu
nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 4 uhlíkovými atomy ,

R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
nebo
fenylovou skupinu, furylovou skupinu nebo thie-
nylovou skupinu, které jsou popřípadě substi-
tuované atomem fluoru, atomem chloru, kyano-
skupinou, hydroxyskupinou, trifluormethylovou
skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou
nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou
skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo
skupinou vzorce
 $-NR^8R^9$,

ve kterém značí

R^8 a R^9 které jsou stejné nebo různé, vodí-
kový atom, methylovou skupinu nebo
ethylovou skupinu,

R^4 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou

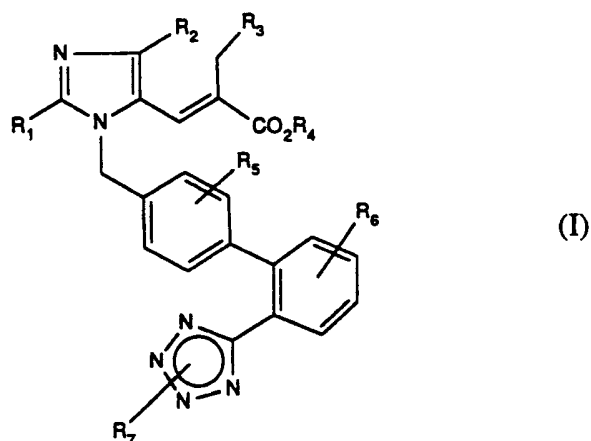
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
 R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom,
atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a
 R^7 vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou
skupinu nebo propylovou skupinu,
a jejich soli.

4. Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-
propenové podle nároku 1 obecného vzorce I ,

ve kterém značí

R^1 přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkeny-
lovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
 R^2 vodíkový ato, atom fluoru, atom chloru, atom
jodu, trifluormethylovou skupinu nebo penta-
fluorethylovou skupinu;
 R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
nebo
fenylovou, furylovou nebo thienylovou skupinu,
které jsou popřípadě substituované atomem fluo-
ru, atomem chloru, kyanoskupinou nebo methoxy-
skupinou,
 R^4 vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylo-
vou skupinu a
 R^5 , R^6 a R^7 vodíkový atom,
a jejich soli.

5. Způsob výroby substituovaných derivátů kyseliny imidazolyl-propenové obecného vzorce I



ve kterém značí

R¹ přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, které jsou popřípadě substituované cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, nebo

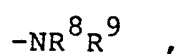
cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R² vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu nebo pentafluorethylovou skupinu, nebo

přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, nebo

arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

R^3 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 10 uhlíkovými atomy, nebo
arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 4 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, které jsou popřípadě substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinou vzorce



příčemž

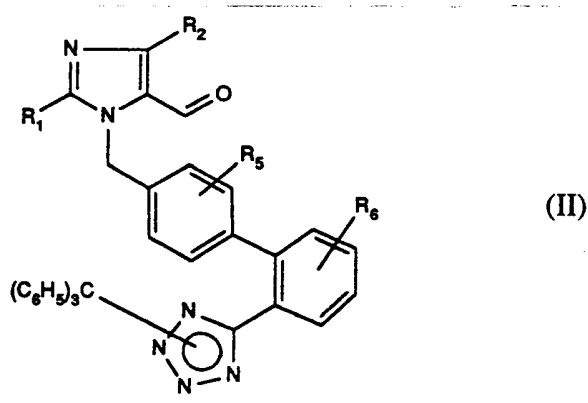
R^8 a R^9 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^4 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, trifluormethoxyskupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinu se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^7 vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
a jejich solí,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
aldehydy obecného vzorce II

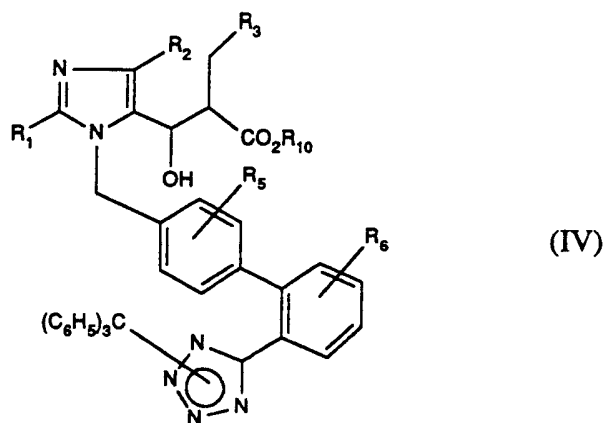


ve kterém mají R^1 , R^2 , R^5 a R^6 výše uvedený význam,
převědou nejprve reakcí se sloučeninami obecného vzorce
III



ve kterém má R^3 výše uvedený význam a
 R^{10} má význam uvedený výše pro substituent R^4 ,
ale neznačí vodíkový atom,

v inertním rozpouštědle a za přítomnosti base, na slouče-
niny obecného vzorce IV



ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 a R^{10} výše uvedený význam,

potom se blokují volné hydroxylové funkce zavedením ochranných skupin a v posledním stupni se provede vyloučení v inertním rozpouštědle za přítomnosti base,

a pro případ kyselin ($R^4 = H$) se estery zmýdelní,

a pro případ, že R^7 neznačí vodíkový atom, se -NH-funkce alkyluje.

6. Způsob podle nároku 5 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakce provádí při teplotě v rozmezí -100 až 100°C .

7. Substituované deriváty kyseliny imidazolyl-propenové podle nároku 1 pro potírání nemocí.

8. Léčivo, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát kyseliny imidazolyl-propenové podle nároku 1 .

9. Léčivo podle nároku 8 pro ošetření vysokého krevního tlaku a atherosklerosy.

10. Použití substituovaných derivátů kyseliny imidazolyl-propenové podle nároku 1 pro výrobu léčiv.