

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 310

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 233/56,
C 07 D 405/04

(21) PV 5094 - 83.P
(22) Přihlášeno 05 07 83
(30) Právo přednosti od 05 07 82 GB
(82 19412)

(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 26 02 92

(72) Autor vynálezu

COZZI PAOLO, CARGANICO GERMANO, PILLAN ANTONIO, MILÁN,
BRANZOLI UMBERTO, PAVIA (IT)

(73) Majitel patentu

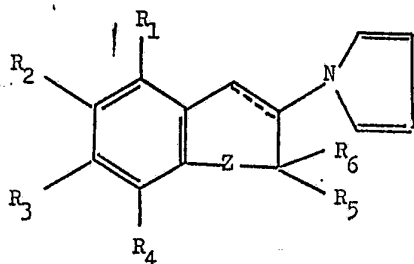
FARMITALIA CARLO ERBA, S.R.L., MILÁN (IT)

(54)

Způsob přípravy N-imidazolylových derivátů bicyklických
sloučenin

(57) Způsob přípravy N-imidazolylových derivátů bicyklických sloučenin obecného vzorce I, kde čárkovaná čára s vazbou kruhu dohromady značí jednoduchou nebo dvojnou vazbu. Z znamená kyslík nebo methylen, R_1 a R_4 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí vodík, halogen, hydroxyl, kyanoskupinu, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxymethyl, karboxyl, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy, karbamoyl nebo alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jeden z R_1 až R_4 je -CH=CH-COOR nebo -O-CR'R"-COOR, kde R, R' a R" jsou vodíky nebo alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, a ostatní z R_1 až R_4 mají výše uvedený význam, R_5 je vodík, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo substituovaný fenyl a R_6 znamená vodík, jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí spočívá v beta-eliminací reakci příslušné výchozí sloučeniny, ze které se odstraňuje skupina OM, kde M je vodík nebo zbytek reaktivního derivátu kyseliny, za vzniku sloučeniny, ve které čárkovaná čára s vazbou kruhu značí dvojnou vazbu, tato sloučenina se popřípadě redukuje, převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, její sůl, z této soli se uvolní nebo získaná směs isomerů roz-

dělí na jednotlivé isomery. Produkty mají inhibiční účinek na TXA_2 syntetasu, působí jako stimulatory PGI_2 syntetasy nebo mají hypolipemický účinek.



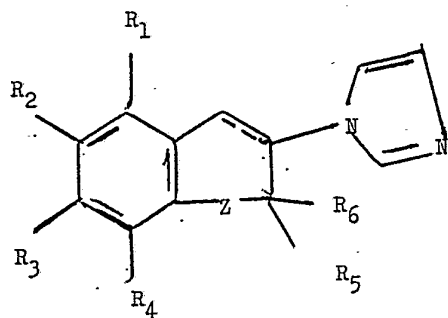
Vynález se týká způsobu přípravy nových N-imidazolylových derivátů bicyklických sloučenin, zejména N-imidazolylových derivátů 3,4-dihydro-2H-1-benzopyranu, 2H-1-benzopyranu, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenu, 1,2-dihydronaftalenu, indanu a indenu.

Je známo, že některé sloučeniny, které mají imidazolylový kruh, například samotný imidazol, 1-alkylimidazoly a 1-(2-isopropylfenyl)imidazolové deriváty mají schopnost inhibovat thromboxan A_2 (TXA_2) syntetasu [Prostaglandins, sv. 13, č. 4, 611 /1977/, Biochemical and Biophysical Research Communication, sv. 80, č. 1, 236 /1978/].

Avšak imidazol a 1-nížejší alkyylimidazoly mají pouze velmi slabý TXA_2 inhibiční účinek, a proto není možné tyto sloučeniny prakticky použít jako léky. Proto je velmi důležité získat sloučeniny, které mají silnější a mnohem specifitější inhibiční účinek na TXA_2 syntetasu.

Nedávno byly syntetizovány jiné imidazolylové sloučeniny, přesněji N-imidazolylové deriváty 1-chromanu (US patent č. 4 342 775) a N-imidazolylové deriváty 1,2,3,4-tetrahydronaftalenu, indanu a 2-substituovaného 1-chromanu (publikovaná britská patentová přihláška č. 2 106 509A, která odpovídá německému zveřejňovacímu spisu DOS 32 27 642), které mají silný antiagregační účinek na krevní destičky, avšak nemají žádný účinek inhibitorů TXA_2 syntetasy. Nyní bylo s překvapením nalezeno, že některé imidazolylové deriváty, i když jsou strukturně příbuzné sloučeninám popsaným v US patentu č. 4 342 775 a německém zveřejňovacím spise DOS 32 27 642, mají silný selektivní inhibiční účinek na TXA_2 syntetasu a kromě toho jsou silnějšími stimulatory PGI_2 syntetasy. Tyto sloučeniny jsou blíže popsány v tomto vynálezu, spolu s určitými deriváty imidazolylu, které vykazují silný hypolipemický účinek, ale nemají žádný účinek na TXA_2/PGI_2 systém.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob přípravy N-imidazolylových derivátů bicyklických sloučenin obecného vzorce I



(I)

kde

symbol -----

představuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

Z

znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

každý ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 , a R_4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxymethylovou skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}$ nebo $-\text{O}-\text{CR}^{\prime}\text{R}''-\text{COOR}$,
ve kterém každý z R , R' a R'' znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají svrchu uvedený význam,

R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu substituovanou dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a

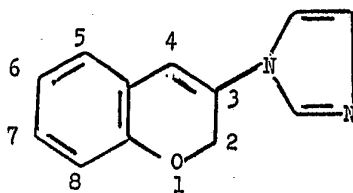
R_6 znamená atom vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

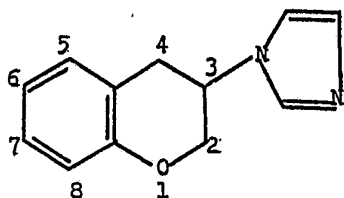
Tento vynález zahrnuje veškeré možné isomery (například cis- a trans-isomery a optické isomery) sloučenin obecného vzorce I a jejich směsi s metaboliky a metabolické prekursory sloučenin obecného vzorce I.

Číslování použité pro identifikaci sloučeninových poloh je běžně užívané a je uvedeno v následujících příkladech.

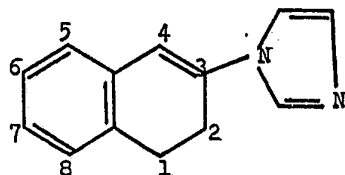
1)



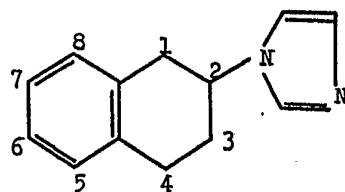
2/



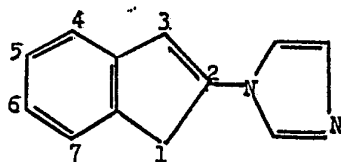
3/



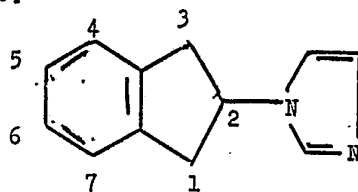
4/



5/



6/



Farmaceuticky vhodné soli, jinak též označované jako farmaceuticky přijatelné soli, sloučenin obecného vzorce I zahrnují adiční soli s kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny, například kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá a kyselina fosforečná, nebo organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina oxalová, kyselina malonová, kyselina jablečná, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina bezoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová a kyselina salicylová a soli s anorganickými bázemi, například alkalických kovů, zejména sodíku nebo draslíku, nebo bázemi kovů alkalických zemin, zejména vápníku nebo hořčíku, nebo organickými bázemi, například alkylaminy, s výhodou triethylaminem.

Alkylové skupiny a alkoxy skupiny mohou mít rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec.

Atomem halogenu je například atom fluoru, chloru nebo bromu, s výhodou atom chloru nebo bromu.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je s výhodou methylová, ethylová nebo isopropyllová skupina.

Alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je zejména methoxy skupina, ethoxy skupina nebo isopropoxy skupina.

Výraz acyl v acylové skupině se 2 až 4 atomy uhlíku a alkanoyl v alkanoylové skupině s 1 až 4 atomy uhlíku označuje zbytky odvozené od nasycených nebo nenasycených karboxylových kyselin, jako je acetylová, propionyllová a butyrylová skupina.

Jestliže jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 zn. znamená atom halogenu, jde s výhodou o atom chloru nebo bromu.

Jestliže jeden nebo několik ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou jde o methylovou, ethylovou, isopropyllovou nebo terc.butylovou skupinu.

Pokud jeden nebo několik ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená alkanoylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, s výhodou jde o acetylovou nebo propionylovou skupinu.

Pokud R' a/nebo R'' znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jde zejména o skupinu methylovou nebo ethylovou.

Jestliže jeden nebo několik ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, kde alkoxylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, jde zejména o methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinu.

Pokud R_5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou jde o methylovou nebo ethylovou skupinu.

Jestliže R_5 znamená fenylovou skupinu substituovanou 2 alkoxylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, substituentem je zejména methoxyskupina.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I, vyrobitelné podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny, ve kterých

symbol ----- představuje dvojnou vazbu,

Z znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

každý ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , které jsou stejné nebo různé, znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-COOH$ nebo $-CONH_2$,

nebo jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-O-CR_aR_b-COOR_a$ nebo $-CH=CH-COOR_a$, ve kterém každý ze substituentů R_a a R_b je na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu substituovanou dvěma alkoxyskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_6 znamená atom vodíku, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Ještě výhodnější sloučeniny vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol ----- představuje dvojnou vazbu,

Z znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce $-COOH$ a ostatní tyto substituenty na sobě nezávisle znamenají atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

nebo jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-COCH_3$, $-CH=CH-COOR_a$ nebo $-O-CR_aR_b-COOR_a$, ve kterém R_a a R_b mají shora uvedený význam,

a ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají atom vodíku,

R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku, jakož i i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště výhodné sloučeniny vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol ----- představuje dvojnou vazbu,

Z znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce $-OR_a$,
ve kterém R_a má svrchu uvedený význam,

a ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , stejně jako substituenty R_5 a R_6 znamenají vždy atom vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dále zejména vhodné sloučeniny vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol ----- představuje dvojnou vazbu,

Z znamená methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce $-\text{CONH}_2$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_a$,

ve kterém R_a má svrchu uvedený význam, a ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou navzájem nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a hydroxyskupinu a

R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Ze zejména výhodných sloučenin vyrobitelných způsobem podle tohoto vynálezu jsou nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol ----- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

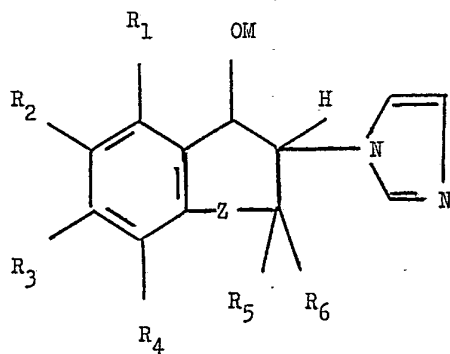
Z znamená methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená karbamoylovou skupinu a ostatní z těchto substituentů představují atomy vodíku,

R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce se mohou vyrobit způsobem podle tohoto vynálezu postupem, který spočívá v tom, že se podrobí β -eliminační reakci sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ a Z mají význam uvedený svrchu a

M představuje atom vodíku nebo zbytek reaktivního derivátu kyseliny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ a Z mají výše uvedený význam a symbol ----- představuje dvojnou vazbu, a jestliže je to žádoucí, takto získaná sloučenina obecného vzorce I se redukuje na sloučeninu obecného vzorce I, kde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ a Z mají výše uvedený význam a symbol ----- představuje jednoduchou vazbu a/nebo pokud je to žádoucí, převede se sloučenina obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo je-li to žádoucí, převede se sloučenina obecného vzorce I na svou farmaceuticky přijatelnou sůl a/nebo podle potřeby se převede sůl na volnou sloučeninu a/nebo, jestliže je to žádoucí, rozdělí se směs isomerů sloučeniny obecného vzorce I na jednotlivé isomery.

Jestliže M ve sloučenině obecného vzorce II je zbytek aktivního derivátu kyseliny, to je acylová skupina, jde například o acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, zejména o acetylovou skupinu, nebo mesylovou nebo tosylovou skupinu.

Převedení sloučeniny obecného vzorce II na sloučeninu obecného vzorce I se může provádět v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je kyselina octová, směs acetaldehydu a pyridinu, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid nebo benzen, v přítomnosti vhodného množství, například množství katalytického, silné kyseliny, například koncentrované kyseliny sírové, kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny p-toluensulfonové, za teploty od 50°C do teploty varu. Stejně převedení se může také provádět zahřátím sloučeniny obecného vzorce II k varu v koncentrovaných kyselinách, například kyselině chlorovodíkové nebo kyselině bromovodíkové. Jestliže ve sloučenině obecného vzorce II znamená M acylovou skupinu, zejména acetylovou skupinu, může se reakce provádět také pyrolyzou za teploty zvýšené, asi od 200 do zhruba 300°C , což představuje výhodné rozmezí.

Redukce na sloučeninu obecného vzorce I se může provádět například katalytickou hydrogenací v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například paladia, platiny, oxidu platinového, ruthenia nebo Raneyova niklu ve vhodném rozpouštědle, s výhodou vybraném ze souboru zahrnujícího methylalkohol, ethylalkohol, kyselinu octovou, cyklohexan, n-hexan, ethylacetát, benzen nebo toluen. Reakce se provádí za tlaků v rozmezí od $0,1$ do 3 MPa a při teplotách od teploty místnosti do asi 100°C . Sloučenina obecného vzorce II, kde M znamená tosylovou nebo mesylovou skupinu, se může redukovat sloučeninou vzorce I $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BH}$ v bezvodém aprotickém rozpouštědle, s výhodou v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu.

Sloučenina obecného vzorce I se může popřípadě převést na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Tyto případné konverze se mohou provádět běžně známými metodami.

Sloučenina obecného vzorce I, kde jeden nebo několik ze substituentů R_1, R_2, R_3 a R_4 znamená atom vodíku, se například může převést na sloučeninu vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1, R_2, R_3 a R_4 je atom halogenu, například atom chloru nebo bromu, reakcí s chlorem nebo bromem v přítomnosti Friedel-Craftsova katalyzátoru, s výhodou chloridu hlinitého ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu.

Sloučenina vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je atom vodíku, se může převést na sloučeninu vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylací Friedel-Craftsovou reakcí, například reakcí s

- a) alkylhalogenidem s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou chloridem, bromidem nebo jodidem nebo
- b) alkoholem s 1 až 6 atomy uhlíku ve vhodném rozpouštědle, například nitrobenzenu nebo dichlormethanu nebo sirouhlíku.

Reakce se provádí v přítomnosti příslušného množství Friedel-Craftsova katalyzátoru, jako je chlorid hlinitý, chlorid zinečnatý nebo fluorid boritý a jestliže se používá alifatický alkohol s 1 až 6 atomy uhlíku, také v přítomnosti silné minerální kyseliny, jako je kyselina fluorovodíková, kyselina chloristá nebo případně v koncentrované kyselině sírové nebo koncentrované kyselině fosforečné bez dalšího množství rozpouštědla při teplotách v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C.

Sloučenina vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je alkoxyl s 1 až 6 atomy uhlíku se může převést na sloučeninu vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je hydroxyskupina, postupy běžně známými z organické chemie. Tato reakce se může například provádět reakcí se silnou minerální kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou, s výhodou kyselinou bromovodíkovou při teplotě od 30 °C do teploty varu, s výhodou při teplotě varu pod zpětným chladičem nebo reakcí s Lewisovou kyselinou, například chloridem hlinitým nebo fluoridem boritým ve vhodném rozpouštědle, například dichlormethanu nebo nitrobenzenu při teplotě od teploty místnosti do 80 °C. Sloučenina vzorce I obsahující esterifikovanou karboxylovou skupinu se může převést na sloučeninu vzorce I obsahující volnou karboxylovou skupinu, kyselou nebo alkalickou hydrolysou prováděnou při teplotě od teploty místnosti do asi 100 °C.

Sloučenina vzorce I obsahující volnou karboxylovou skupinu se může převádět na sloučeninu vzorce I obsahující esterifikovanou karboxylovou skupinu esterifikací, například přes odpovídající halogenid kyseliny, například chlorid, reakcí s přebytkem vhodného alkylalkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo přímou esterifikací za pomoci kyselé katalysy, například v přítomnosti bezvodého chlorovodíku nebo SOCl_2 nebo bortrifluorid-etherátu.

Sloučenina vzorce I obsahující karbamoylskupinu se může převést na sloučeninu vzorce I obsahující volnou karboxylovou skupinu, hydrolysou, s výhodou kyselou hydrolysou ve vhodném rozpouštědle, jako je voda nebo Bouveaultovým postupem, to je reakcí s NaNO_2 a vodnou silnou anorganickou kyselinou například kyselinou sírovou provedením při teplotě od teploty místnosti do 100 °C.

Převedení volné karboxylové skupiny na odpovídající zbytek amidu se může provést přes meziprodukt, reaktivní derivát, který se případně může izolovat.

Jako meziprodukt použité reaktivní deriváty se mohou používat aktivní estery, například NO_2 -fenylestery nebo N-hydroxysukcinimidové estery, halogenidy kyselin, s výhodou chloridy, smíšené anhydridy, například ethoxykarbonyl- nebo terc.butylkarbonyl-anhydridy nebo reaktivní meziprodukty získané reakcí kyseliny in situ s dicyklohexylkarbodiimidem nebo karbonyldiimidazolem.

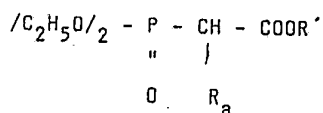
Sloučenina vzorce I, kde jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je volná nebo esterifikovaná karboxylová skupina, zejména nižší alkoxykarbonylskupina se může převést na sloučenina vzorce I, kde jeden nebo více ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je CH_2OH skupina, redukcí obvyklými způsoby, s výhodou lithiualuminiumhydridem ve vhodném rozpouštědle, například ethyletheru nebo tetrahydrofuranu.

Výše zmíněná redukce na aldehyd se může provádět:

- a) při použití esterifikované karboxylové skupiny jako výchozího materiálu, reakcí s diisobutylaluminiumhydridem nebo diaminoaluminiumhydridem,
 - b) při použití volné karboxylové skupiny jako výchozího materiálu použitím bis-/4-methylpiperazinyl/aluminiumhydridu v tetrahydrofuranu nebo diisobutylaluminiumhydridu nebo diaminoaluminiumhydridu,
 - c) při použití jako výchozího materiálu volné karboxylové kyseliny předem převedené na chlorid kyseliny běžným způsobem, například reakcí s SOCl_2 , redukcí chloridu lithium-tri-terc.butoxyaluminiumhydridem
- nebo běžnou Rosenmundovou hydrogenační reakcí za použití otráveného paladiového katalyzátoru nebo použitím tributylcinhydridu.

2

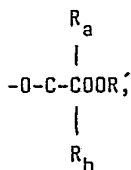
dou v dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu nebo dimetylsulfoxidu při teplotách od teploty místnosti do asi 60 °C. Analogický Horner-Wittigův postup se může provádět například s



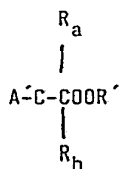
kde R_a má význam uvedený výše a R' je s výhodou methyl nebo ethyl, ve stejných rozpouštědlech, jako jsou uvedeny pro Wittigův postup v přítomnosti silné base, jako je hydrid sodný, butyllithium nebo amid sodný.

Výše popsaná malonová syntéza se může provádět použitím alkoxidu alkalického kovu jako kondensačního činidla, například terc.butoxidu draselného v terc.butanolu a následující hydrolysou a dekarboxylací, která se může provádět varem ve vhodné kyselině, například koncentrované kyselině chlorovodíkové.

Sloučenina vzorce I, kde jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je -OH skupina se může převést na sloučeninu vzorce I, kde jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je



kde R_a , R_b a R' mají význam uvedený výše, reakcí se sloučeninou vzorce



kde R_a , R_b a R' mají význam uvedený výše a

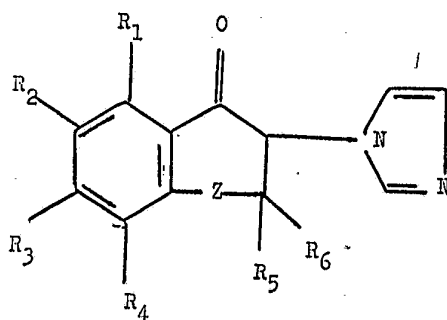
A' znamená atom halogenu, s výhodou atom chloru nebo bromu, nebo aktivní esterovou skupinu, s výhodou skupinu tosylátovou,

v přítomnosti vhodného rozpouštědla ve vhodné bázi, například v terc.butylátu draselném v terc.butanolu nebo bezvodém uhličitanu draselném v acetonu nebo hydridu sodném v dimethylformamidu, za teploty od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla.

Případné převedení sloučeniny obecného vzorce I na sůl, jakož i převedení soli na volnou sloučeninu a rozdělení směsi isomerů na jednotlivé isomery se může provádět běžnými metodami.

Tak dělení směsi geometrických isomerů, například cis- a trans-isomerů se může provádět frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo chromatografií, buď chromatografií na sloupci nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce II, kde M znamená atom vodíku, se může připravovat běžně známými postupy redukce sloučeniny obecného vzorce III



(III)

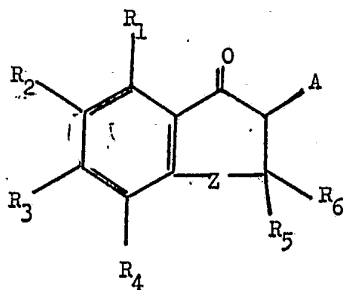
kde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ a Z mají výše uvedený význam, například působením borhydridu alkalického kovu, například natriumborhydridu, ve vhodném rozpouštědle, například methylalkoholu nebo ethylalkoholu nebo ve směsi vody a ethylalkoholu, nebo působením lithiualuminiumhydridu v bezvodém rozpouštědle, například ethyletheru nebo tetrahydrofuranu, za teploty vždy v rozmezí s výhodou od 0°C do teploty varu, přičemž reakční doba se pohybuje od 1 do 6 hodin.

Sloučenina vzorce II, kde M je zbytek aktivního derivátu kyseliny, jak je definován výše, se může připravit běžně známými metodami, například reakcí sloučeniny vzorce II, kde M je atom vodíku s vhodným acyl- nebo sulfonylhalogenidem, s výhodou chloridem, například acetylchloridem, nebo s tosyl- nebo mesylchloridem, přičemž reakce se provádí v bezvodém pyridinu nebo v inertním rozpouštědle, například bezvodém benzenu, případně v přítomnosti ekvimolárního množství base, jako je triethylamin, při teplotách od teploty místnosti do asi 60°C .

Sloučeniny vzorce III se mohou připravit například postupem zahrnujícím

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce V nebo jejího derivátu

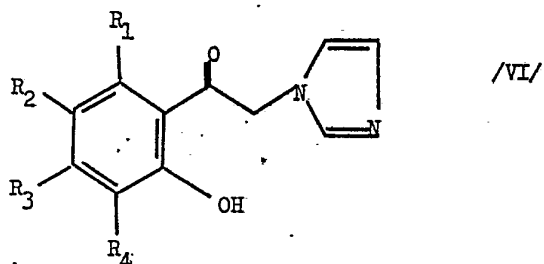


/V/

kde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ a Z mají význam uvedený výše a A je atom halogenu nebo aktivní esterová skupina,

s imidazolem nebo jeho solí nebo jestliže ve sloučenině vzorce II Z je atom kyslíku, také

b) reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



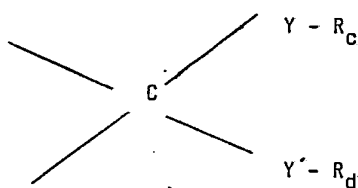
kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají také výše uvedený význam se sloučeninou obecného vzorce VII



kde R_5 a R_6 mají význam uvedený výše nebo s reaktivním derivátem této sloučeniny.

Derivát této sloučeniny vzorce V může být sloučeninou, kde karbonylová skupina je před reakcí s imidazolem nebo jeho solí chráněná a pak se po skončení reakce odstraní běžně známými metodami.

Karbonylová skupina může být chráněná například ve formě ketalu vzorce



kde Y a Y' je na sobě nezávisle atom kyslíku nebo síry a každý ze substituentů R_C a R_D je stejný nebo různý a to alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo R_C a R_D dohromady tvoří nerozvětvený nebo rozvětvený alkylen s 2 až 6 atomy uhlíku.

Karbonylová skupina je s výhodou chráněná ve formě 1,3-dioxolanové skupiny.

Jestliže ve sloučenině vzorce V A je atom halogenu, jedná se s výhodou o atom chloru nebo bromu a jestliže je aktivní esterovou skupinou, je s výhodou -O-tosyl nebo O-mesyl. Sůl imidazolu je s výhodou sůl s alkalickým kovem, například sodná sůl nebo draselná

sůl nebo stříbrná sůl. Reakce sloučeniny vzorce V nebo jejího derivátu s imidazolem nebo jeho solí se s výhodou provádí buď

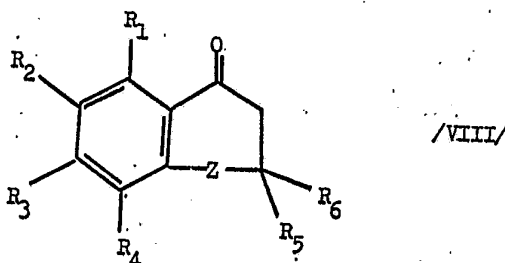
- a) bez přítomnosti rozpouštědla, při teplotě s výhodou mezi teplotou místnosti a asi 180 °C a reakční doba se pohybuje mezi několika minutami a 20 hodinami, přičemž se případně používá přebytek imidazolu nebo jeho soli; nebo
- b) v přítomnosti vhodného rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu, dimethylacetamidu, hexamethylfosfortriamidu, benzenu, toluenu, ethylacetátu, ethylalkoholu, dioxanu nebo acetonu, při teplotě s výhodou od 0 °C do teploty varu reakční směsi, přičemž reakční doba se pohybuje od několika minut do asi 12 hodin a případně se používá přebytek imidazolu nebo stechiometrické množství terciální base, s výhodou triethylaminu.

Chránění sloučeniny vzorce V ve formě 1,3-dioxolanové skupiny se může provádět následujícími dobře známými postupy, například reakcí sloučeniny vzorce V s diethylen-glykolem v přítomnosti silné anorganické nebo organické kyseliny, například p-toluen-sulfonové kyseliny za vzniku odpovídajícího 1,3-dioxolanu, například 1,2-ethylendi-oxyderivátu. Jak bylo uvedeno výše, po skončení reakce s imidazolem se chránicí skupina odstraní běžnými postupy, například reakcí se zředěnými anorganickými kyselinami.

Reakce sloučeniny vzorce VI se sloučeninou vzorce VII nebo jejím reaktivním derivátem, jako je například adiční sloučenina s hydrogensířičitanem, se může provádět použitím vhodného rozpouštědla, například vody, methylalkoholu nebo ethylalkoholu nebo kyseliny octové nebo směsi těchto rozpouštědel s vodou nebo použitím přebytku slouče-niny VII jako rozpouštědla, při teplotě s výhodou mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, přičemž reakční doba se pohybuje mezi několika minutami až několi-ka hodinami. V případě, že sloučenina vzorce VII je formaldehyd, R_5 a R_6 je atom vodí-ku, reaktivním derivátem může být paraFORMALDEHYD NEBO TRIOXYMETHYLEN:

Sloučeniny vzorce IV jsou sloučeniny zahrnuté obecným vzorcem I, kde symbol ----- reprezentuje dvojnou vazbu a mohou se připravit například podle postupu a/ popsaného výše.

Sloučenina vzorce V, kde A je atom halogenu se může připravit halogenací odpovídají-cí sloučeniny vzorce VIII



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a Z mají význam uvedený výše.

Halogenace sloučeniny vzorce VIII za vzniku sloučeniny vzorce V se může provádět:

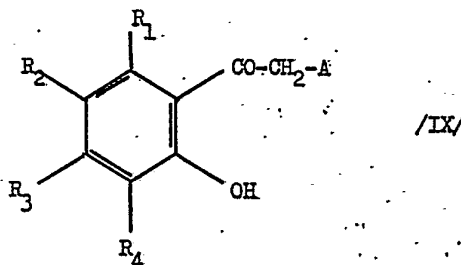
- a) reakcí se stechiometrickým množstvím halogenu, s výhodou bromu nebo chloru ve vhodném rozpouštědle, například diethyletheru, methylenchloridu, chloroformu, tetra-chlormethanu, sirouhlíku nebo kyselině octové při teplotě mezi 0 °C až 100 °C,
- b) reakcí se stechiometrickým množstvím bromidu měďnatého ve vhodném rozpouštědle, například ethylacetátu, při teplotách od asi 50 °C do teploty varu reakční směsi,
- c) reakcí se stechiometrickým množstvím sulfurylchloridu ve vhodném rozpouštědle, například methylenchloridu, chloroformu nebo benzenu při teplotách od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi.

Ve všech případech a/, b/ a c/ se reakční doba pohybuje mezi 3 a 12 hodinami.

Sloučenina vzorce V, kde A je -O-tosyl nebo -O-mesyl se může připravit reakcí odpovídajícího alkoholu, to je prakticky sloučeniny vzorce V, kde ale pouze v této sloučenině A je hydroxyl /která je známá nebo se může připravit známými metodami/ s p-toluensulfonyl- nebo methansulfonylhalogenidem, s výhodou -chloridem.

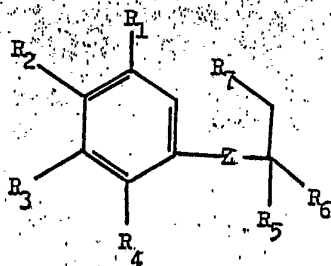
Reakce se s výhodou provádí v bezvodém inertním rozpouštědle, například acetonu, při teplotě od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi.

Sloučenina vzorce VI se může připravit reakcí sloučeniny vzorce IX



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam uvedený výše s imidazolem nebo jeho solí, s výhodou solí alkalického kovu například sodíku nebo draslíku nebo stříbrnou solí.

Reakce se může provádět použitím stejných reakčních podmínek uvedených výše pro reakci mezi sloučeninou vzorce V a imidazolem nebo jeho solí. Sloučeniny vzorce VII jsou sloučeniny známé. Také sloučeniny vzorce VIII jsou sloučeniny známé nebo se mohou připravit známými metodami ze známých sloučenin. Například sloučenina vzorce VIII, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a Z mají význam uvedený výše, se může připravit cyklisací sloučeniny vzorce X



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a Z mají význam uvedený výše a R_7 je kyanoskupina, karboxyskupina, alkoxykarbonylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxyly nebo skupina $-COR_8$, kde R_8 je atom halogenu.

Cyklisace sloučeniny vzorce X, kde R_7 je kyanoskupina, karboxyskupina nebo alkoxykarbonylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxyly, se může provádět reakcí s vhodným cyklisacním činidlem, například anhydridem kyseliny fosforečné, polyfosforečnou kyselinou, chlórsulfonovou kyselinou nebo kyselinou sírovou, případně v přítomnosti vhodného rozpouštědla, s výhodou vybraného ze skupiny zahrnující benzen, toluen a xýlen při teplotě v rozmezí od 20 °C do asi 130 °C. Cyklisace sloučeniny vzorce X, kde R_7 je skupina $-COR_8$ a R_8 má význam uvedený výše se s výhodou provádí použitím chloridu hlinitého v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například sirouhlíku při teplotě v rozmezí od asi 0 ° do asi 50 °C.

Sloučeniny vzorců IX a X jsou sloučeniny známé nebo se mohou připravit běžně známými metodami ze známých sloučenin. Jestliže sloučeniny vzorců I, II, III, V, VI, VII, VIII, IX a X obsahují skupiny, které potřebují být chráněné během reakcí uvedených výše, například obsahují aminoskupinu, hydroxyskupinu, další karboxylové skupiny apod., mohou se tyto skupiny chránit běžně známým způsobem před průběhem reakce.

Příklady chránicích skupin jsou ty, které se běžně používají při synthese peptidů, například pro chránění aminoskupin se používají acetyl, benzoyl, terc.butoxykarbonyl, p-methoxybenzyloxykarbonyl, o-nitrofenylsulfonyl, dichloracetyl.

Pro chránění hydroxyskupin se používají acetyl, benzoyl, benzyloxy, tetrahydropyranyl, β-methoxyethoxymethyl nebo trialkylsilyl jako je terc-butyldimethylsilyl skupina. Pro chránění karboxyskupin se mohou používat terc.butyl, benzyldryl a p-methoxybenzylskupiny.

Chránicí skupiny se pak po skončení reakce odstraní běžným způsobem, například mírnou kyselou hydrolysou nebo mírnou katalytickou redukcí, například použitím paladia na uhlí za atmosférického tlaku.

Chránicí skupiny amino-, karboxy- a hydroxyskupin se pak po skončení reakce odstraní běžně známým způsobem. Například jestliže skupina chránicí aminoskupinu je monochloracetylskupina, může se odstranit reakcí s thiomocovinou, formyl- a trifluoracetylskupiny se mohou odstranit reakcí s uhličitánem draselným ve vodném methanolu a tritylskupina reakcí s kyselinou mravenčí nebo trifluorooctovou kyselinou.

Karboxylové chránicí skupiny se mohou například odstranit mírnou kyselou hydrolysou nebo katalytickou hydrogenací, například použitím paladia na uhlí při atmosférickém tlaku.

Skupiny chránicí hydroxylovou skupinu, se mohou odstranit za mírných reakčních podmínek například kyselou hydrolysou.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu selektivně inhibují thromboxan A_2 / TXA_2 / syntézu a stimulují syntézu prostacyklinu / PGI_2 /.

Aktivita TXA_2 a PGI_2 syntetasy se stanovuje in vivo. Například kryšám se v jedné orální dávce aplikuje sloučenina a krysy se po 2 hodinách zabijí.

Koncentrace TxB_2 a 6-keto- $PGF_{1\alpha}$, které jsou stabilními metabolity TXA_2 a PGI_2 se stanoví v séru a v plasmě.

Například sloučenina 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxynaftalen /vnitřní označení sloučeniny FCE 22 178/ v množství do 9 mg/kg snižuje koncentraci TxB_2 v séru až do 70 % a zvyšuje koncentraci 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ v plasmě až na 30 %. Stejná sloučenina dávkovaná v množství 100 mg/kg snižuje koncentraci TxB_2 v séru o 90 % a zdvojnásobuje koncentraci 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ v plasmě.

V převážné části tkání hlavními produkty metabolismu arachidonové kyseliny jsou PGI_2 a TXA_2 a jejich poměr hraje hlavní roli ve vaskulární hemostasi. PGI_2 má antiagregační a vasodilatační aktivitu, zatímco TXA_2 je proagregační /nebo agregační/ a vazorestrikční sloučeninou. Enzym PGI_2 syntetasy je umístěn hlavně v endoteliálních buňkách a produkuje PGI_2 , které brání adhezi destiček na arteriální stěnu a produkci tromb a má vasodilatační aktivitu.

Enzym TXA_2 syntetasy naopak je hlavně umístěn v destičkách a produkuje TXA_2 , které blokuje krvácení tím, že tvoří shluky destiček a má vazokonstrikční účinek. Balancováním mezi opačnými účinky je regulována vaskulární haemostase.

Sloučeniny podle vynálezu, které jsou schopné selektivní inhibice tvorby TXA_2 , se mohou použít jen vasodilatační a antiagregační činidla, například ve všech případech trombózy, periferní vasculopatie a onemocněních koronárních arterií. Ve skutečnosti inhibice produkce TXA_2 snižuje pravděpodobnost tvorby tromb a vazokonstrikci se současnými ischemickými příhodami a ponechává nezměněnou /nebo nezvýšenou/ produkci PGI_2 , zlepšuje vasodilataci, dodávku krve tkáním a chrání cévní stěnu.

Jiné použití sloučenin podle vynálezu je například při léčení migrény. Je například známo, že v případě migrény byla ukázána difúzní vazokonstrikce vyvolaná nadprodukcí destiček TXA_2 /J. Clin. Pathol. /1971/ 24, 250; J. Headache /1977/ 17, 101 /.

Nadprodukce destiček TXA_2 a MDA /malondialdehydu/ u diabetes mellitus byla prokázána a korelována s mikrocirkulačními defekty při onemocnění [Metabolism /1979/ 28, 394; Eu. J. Clin. Invest. /1979/ 9, 223; Thrombosis Haemost. /1979/, 42, 983; J. Lab. Clin. Med. /1981/ 97, 87] .

Z tohoto důvodu sloučeniny podle vynálezu se mohou použít například při léčení diabetické mikroangiopatie.

Navíc sloučeniny podle vynálezu se mohou použít jako protizánětlivá činidla. Jak je známo, například kapalina získaná z granulomů vyvolaných carrageenem převádí arachidonovou kyselinu na TxA_2 in vitro a hladiny TxA_2 se zvyšují v synoviální kapalině pacientů s reumatoidní artritidou a v kapalině zánětů vyvolaných carrageenem u krys [Prostaglandins /1977/ 13, 17; Scand. J. Rheum. /1977/ 6, 151]. Nedávno byla také demonstrována nadprodukce TxA_2 při pathogenezi hypertense a bylo nalezeno, že specifický inhibitor TxA_2 produkce může být použit jako eliminační faktor hypertense. [Eu. J. Pharmacol. /1981/ 70, 247].

Ve skutečnosti sloučeniny podle vynálezu se mohou používat jako hypotenzivní činidla.

Například jedna ze sloučenin podle vynálezu, například sloučenina FCE 22178 byla podávána orálně devíti samcům SHR krys po dobu sedmi týdnů v dávce 9 mg/kg.

Průměrný systemický tlak byl sledován na osmi kanálech Beckmanova polygrafu pomocí Stathamova tlakového přenašeče spojeným s PE 60 sondou zavedenou 24 hodin před monitorací do levé arterie. Sloučenina snižuje vývoj hypertense v tomto modelu, jak je patrné z tabulky 1.

T a b u l k a 1

Ošetření (týdny)	Průměrný systemický tlak	
	Kontrolní stanovení tlak ($\text{Pa} \pm \text{standard. odchyl.}$)	Ošetřeno tlak ($\text{Pa} \pm \text{standard. odchyl.}$)
7	$0,2350 \cdot 10^{-5} \pm 0,006 \cdot 10^{-5}$	$0,2063 \cdot 10^{-5} \pm 0,018 \cdot 10^{-5}$

Dále byla nalezena role TxA_2 při pathogenezi vředových obtíží žaludku v souvislosti s jeho silnou vazokonstrikční aktivitou. Proto inhibitor TxA_2 je použitelný i v této oblasti [Nature 292, 472 /1981/]. Ve skutečnosti sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro léčení žaludečních vředů.

Sloučeniny vyrobitelné podle tohoto vynálezu se mohou také použít jako protinádorové prostředky. Je například známo, že selektivní inhibice TxA_2 synthetasy byla prokázána jako redukční faktor řady plicních metastas a snížení růstu nádorů [Nature 295, 188 /1981/].

Z hlediska korelace mezi TxA_2 syntesou a transportem vápníku bylo nedávno řadou autorů prokázáno, že specifické inhibitory TxA_2 synthetasy, jako jsou sloučeniny vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu, se mohou použít také pro léčení osteoporosy příkladně postmenopausální osteoporosy [Prostaglandins 21, 401 /1981/].

Kromě toho jsou sloučeniny vyrobitelné způsobem podle tohoto vynálezu použitelné také pro léčení anginy pectoris.

Z tohoto hlediska je známo, že například, vysoké hladiny TxB_2 byly nalezeny u pacientů s Prinzmetalovou anginou [Prostaglandins and Med. /1979/ 2, 243] a u pacientů s opakovanými anginovými záchvaty [Sixth Intern. Congress on Thrombosis, Monte Carlo October 1980 Abs č. 140].

Antiagregační aktivita destiček sloučenin podle vynálezu byla stanovena in vitro a in vivo například podle Bornovy modifikované metody [Born G.V.R, Nature 194, 927 /1962/] a Silver [Silver M.J., Science 183, 1085 /1974/].

Při pokusech in vitro bylo nalezeno, že sloučeniny podle vynálezu mají inhibiční účinek na agregaci destiček vyvolanou kolagenem nebo ADP /adenosin-5'-difosfátu/ v plasmě morčat [Dunkin Hantley Iva : PDH /SPF/ Ivanovas GmbH, NSR]. Například sloučenina 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-methoxy-naftalen /vnitřní kódové označení sloučeniny FCE 22466/ je aktivní jak na ADP a na agregaci destiček vyvolanou kolagenem: v množství 25 µg/ml úplně inhibuje kolagenem vyvolané shlukování destiček ve třech ze čtyřech vzorků plasmy bohaté na destičky.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou účinnějšími inhibitory shlukování destiček indukované in vitro například kolagenem než sloučeniny dříve nárokové v US patentu č. 4 342 775 a v britské publikované patentní přihlášce č. 2 106 509 A.

Výsledky získané například při testování sloučeniny podle vynálezu FCE 22466 a známé sloučeniny 3-/1-imidazolyl/-2,3-dihydro-6-chlor-4H-1-benzopyran-4-onu/ vnitřní kódové označení sloučeniny FCE 20204/, popsané v US patentu č. 4 342 775 a 2-/1-imidazolyl/-3,4-dihydro-7-methoxy-1/2H/-naftalenonu /vnitřní kódové označení sloučeniny FCE 21848/, popsané v britské publikované patentní přihlášce č. 2 106 509 A, je patrné v tabulce 2.

T a b u l k a 2

sloučenina	<u>in vitro</u> koncentrace µg/ml	% inhibice
FCE 22466	12,33	50
FCE 20204	12,50	0
FCE 21848	12,50	0

Sloučenina FCE 22178 byla také suspendována v etheru celulózy (Methocel^R) a aplikována orálně králíkům /Nový Zéland, bílé/ v množství 2 mg/kg jednu hodinu před injekcí 1,4 mg/kg arachidonové kyseliny.

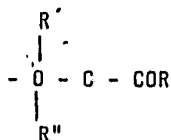
Testovaná sloučenina značně snižuje mortalitu indukovanou arachidonovou kyselinou.

T a b u l k a 3

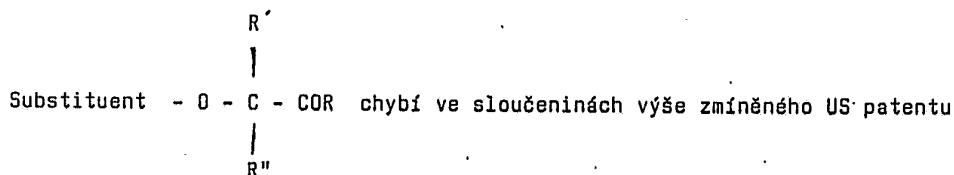
ošetřeno	dává mg/kg/per os	mortalita
Methocel ^R	-	9/9
Sloučenina FCE 22178	2	3/9

Tabulka 3 - účinek sloučeniny FCE 22178 na mortalitu králíků indukovanou arachidono-
vou kyselinou /1,4 mg/kg/.

Jak bylo uvedeno výše, určité sloučeniny podle vynálezu a přesněji ty, kde jeden ze
substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je skupina vzorce



u vzorce I nemají aktivitu na TxA_2 / PGI_2 systém, ale vykazují překvapivě velmi vysoký
účinek na snižování cholesterolu a triglyceridů, na zvyšování celkového serového HDL
cholesterolu, jakož i na zvyšování poměrů mezi celkovým cholesterolem α -lipoproteinu
a β -lipoproteinu. Je známo, že léky s touto aktivitou jsou použitelné pro prevenci a
lечение atherosklerosis: Glueck C. J., Artery, 2 196 /1976/; Day C. E. in Frank-H-Clarke
/Ed./ Annual reports in Medicinal Chemistry, 13, 1984, kapitola 2 - Academic Press,
N.Y. 1978.



č. 4 342 961 a britské publikované patentní přihlášce č. 2 106 509 A, ale tyto známé
sloučeniny přesto vykazují lipidy snižující a antisklerotickou aktivitu.

Zavedení tohoto nového substituentu v nových bicyklických sloučeninách má proto ne-
očekávaný vliv na intenzitu této aktivity. Aktivita této určité skupiny sloučenin podle
vynálezu a sloučenin výše zmíněných US patentů a britské publikované patentní přihlášky
byla hodnocena na skupnách Icem: CER /SPF Caw/ krysích samcích krmených šest dnů
hypercholesterolemickou dietou a podle C. E. Day [Schurr P. E., Schultz H. R., Day
C. E. /Eds/ Atherosclerosis and drug discovery - Plenum. Pub. Corp., 217 /1976] po-
kus č. 1/ nebo krmených standardní dietou [Altromin] pokus č. 2/ ["Altromin" je obchod-
ní značka.]

Sloučeniny byly suspendovány v "Methocelu" (methylcelulosa), /0,5 % suspence ve vo-
dě/ a 4 dny aplikovány žaludeční trubicí.

Skupiny živočichů byly také ošetřovány pouze suspenčním činidlem /kontrolní sku-
piny/.

Celkový cholesterol v séru byl stanoven metodou Trinder P. J. [J. Clin. Pathol.,
22, 246 /1969/].

Sérové triglyceridy byly stanoveny metodou Mendez J. [J. Clin. Chem., 21, 768
/1975/].

Celkový sérový HDL cholesterol byl stanoven podle Demacker P. N. M. [Clin. Chem., 23, 1238 /1977/].

Statistická analýza v pokusu č. 1 byla provedena Studentovým testem pro nezávislé vzorky nebo Cochranovým testem při nehomogenních variacích testem F poměru [Bliss C. I. - Statistics in Biology, sv. 1, str. 213 - Mc Graw Hill Book Company, New York, 1967; Cochran W. G., Cox G. M. - Experimental designs - J. Wiley a Sons Inc., New York, II Ed. /1968/ str. 100].

Pro pokus č. 2 byly použity následující statistické metody: variační analýza - Bartlettův test [Properties of sufficiency and Statistical Tests - Proc. of the Royal Soc. of London A 160 /1937/ str. 268 - 282] pro důkaz homogenity variací a Dunnettův test [Dunnett C. W. - J. Amer. Stat. Ass., 50, 1096 /1955/].

U zvířat ošetřených hypercholesterolemickou dietou bylo nalezeno, že sloučeniny podle vynálezu snižují celkový cholesterol v seru a zvyšují celkový HDL cholesterol v seru velmi účinně, zatímco obdobné dávky sloučenin podle dosavadního stavu techniky jsou slabě účinné.

Tabulka 4 uvádí příklady výsledků, například při testování sloučeniny podle vynálezu 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-/2-karboxy-isopropoxy/-naftalenu /vnitřní kód FCE 22473/ a známé sloučeniny FCE 20204

T a b u l k a 4. /pokus č. 1/

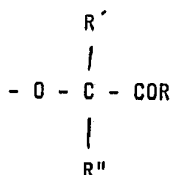
ošetření	dávka mg/kg/os	celkový cholesterol	serový HDL cholesterol
		v seru % variace vs. kontroly	% variace vs. kontroly
FC 22473	27	-73	+77
FC 20204	25	+ 7	+49

U zvířat krměných standardní "Altromin" dietou, testované sloučeniny podle vynálezu snižují jak celkový cholesterol, tak sérové triglyceridy, zatímco sloučeniny podle dosavadního stavu techniky jsou méně aktivní a mají obdobnou aktivitu pouze v těch případech, kdy se aplikují ve vysokých dávkách. Tabulka 5 uvádí výsledky získané například při testování sloučeniny podle vynálezu FCE 22473 a známé sloučeniny FCE 21848.

T a b u l k a 5 /pokus č. 2/

ošetření	dávka mg/kg/os	celkový cholesterol	serové triglyceridy
		v séru % variace vs. kontroly	% variace vs. kontroly
FCE 22473	16,67	-32	-57
FCE 21848	50,00	inaktivní	inaktivní

Z hlediska vysokého účinku na snižování lipidů a účinku na HDL cholesterol, mohou se sloučeniny podle vynálezu, kde jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 je zbytek



a ostatní substituenty mají význam uvedený výše ve vzorci I, použít při léčení dislipidemie a aterosklerosy.

Dávková hladina pro orální aplikaci dospělým lidem při použití sloučenin podle vynálezu, například 1,2-dihydro-3-/1-imidazol-/6-karboxynaftalenu může být v rozmezí od asi 5 mg do asi 500 mg na dávku 1 až 3 krát denně, s výhodou od 20 mg do asi 150 mg na dávku 1 až 3 krát denně v závislosti na onemocnění, věku a hmotnosti pacienta.

Toxicita sloučen podle vynálezu je zanedbatelná a proto se sloučeniny mohou bezpečně použít při terapii.

Myším a krysám se po devítihodinovém hladovění aplikuje orálně jedna zvyšující se dávka a pak se nechají normálně nažrat. Orientační akutní toxicita LD_{50} se stanoví sedmý den po ošetření a bylo nalezeno, že je vyšší než 3000 mg/kg.

Naopak LD_{50} hodnoty některých známých sloučenin s obdobnou chemickou strukturou například 1,2-dihydro-3-/1-imidazolymethyl-/naftalen a 1,2-dihydro-3-/1-imidazolylmethyl-/7-methoxynaftalen, popsané v publikované japonské patentní přihlášce č. 158435/1979 /L.O.P. č. 81566/1981/, které jsou velmi aktivní při inhibici TxA_2 syntetasy mají při stejném postupu u myši toxicitu 200 mg/kg/per. os.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou aplikovat v různých dávkových formách například orálně ve formě tablet, kapslí, cukrem nebo filmem povlečených tablet, kapalných roztoků nebo suspenzí, rektálně ve formě čípků, paranterálně například intramuskulárně nebo intravenosně injekcí nebo infusí.

V naléhavých situacích je preferovanou formou aplikace intravenosní. Přesná dávka závisí na onemocnění, věku, hmotnosti, stavu pacienta a způsobu aplikace.

Předložený vynález zahrnuje farmaceutické směsi obsahující sloučeninu podle vynálezu ve směsi s farmaceuticky vhodnou přísadou /která může být nosičem nebo ředidlem/.

Farmaceutické směsi obsahující sloučeniny podle vynálezu se běžně připravují následujícími metodami a aplikují se ve farmaceuticky vhodných formách.

Například pevné orální formy mohou obsahovat spolu s aktivní sloučeninou ředidla, například laktosu, dextrosu, sacharosu, celulosu, kukuřičný škrob nebo bramborový škrob, mazadla, například silikagel, talek, kyselinu stearovou, stearat hořečnatý nebo stearat vápenatý a/nebo polyethylenglykoly, pojidla, například škroby, arabskou gumu, želatinu, methylcelulosu, karboxymethylcelulosu nebo polyvinylpyrrolidon, rozptylovačí činidla, například škrob, kyselinu alginovou, algináty nebo sodnou sůl glykolátu

škrobu, šumivé prostředky, barviva, sladidla, smáčedla, jako jsou lecithin, polysorbáty, laurylsulfáty a obecně netoxické a farmakologicky inaktivní látky používané ve farmaceutickém průmyslu. Tyto farmaceutické přípravky se mohou vyrábět známým způsobem, například míšením, granulováním, tabletováním a postupy pro povlékání cukrem nebo filmem.

Kapalné disperse pro orální aplikaci mohou být například sirup, emulze a suspense. Sirupy mohou obsahovat jako nosič například sacharosu nebo sacharosu s glycerinem a/nebo manitol a/nebo sorbitol, v případech, že se sirup aplikuje diabetickým pacientům, může obsahovat jako nosič pouze produkty nemetabolisovatelné na glukosu nebo metabolisovatelné na glukosu pouze ve velmi malých množstvích, jako je například sorbitol.

Suspense a emulze mohou obsahovat jako nosič například přírodní gumu, agar, alginát sodný, pektin, methylcelulosu, karboxymethylcelulosu nebo polyvinylalkohol. Suspense nebo roztoky pro intramuskulární injekce mohou obsahovat spolu s aktivní sloučeninou farmaceuticky vhodný nosič, například sterilní vodu, olivový olej, ethyloléat, glykoly, například propylenglykol a případně vhodné množství lidokain-hydrochloridu.

Roztoky pro intravenózní nebo infusní aplikaci mohou obsahovat jako nosič například sterilní vodu nebo s výhodou mohou být ve formě sterilního vodného isotonického solného roztoku.

Čípky mohou obsahovat spolu s aktivní sloučeninou farmaceuticky vhodný nosič, například kakaové máslo, polyethylenglykol, polyoxyethylensorbitanester mastné kyseliny nebo lecithin.

Infračervené spektrum sloučenin bylo měřeno v pevné fázi /KBr/ nebo nujolovém roztoku nebo v roztoku ve vhodném rozpouštědle, jako je chloroform, na spektrofotometru Perkin-Elmer 125.

NMR spektrum bylo měřeno s výhodou v roztoku deuterovaného dimethylsulfoxidu nebo v deuterovaném chloroformu na přístroji 90 MHz Bruker HFX.

Hodnoty R_f byly měřeny chromatografií na tenké vrstvě na hotových silikagelových deskách s filmem 0,25 mm.

Předložený vynález je blíže objasněn nikoli však omezen následujícími příklady.

V NMR se široký pás označuje zkratkou "br".

P ř í k l a d 1

Roztok 3-/1-imidazolyl/-2,3-dihydro-6-chlor.4H-1-benzopyran-4-olu /5,4 g/, kyseliny octové /81 ml/ a kyseliny sírové /27 ml/ se zahřívá 8 hodin na 80 °C. Roztok se nalije do ledové vody /200 ml/, neutralizuje hydroxidem amonným, extrahuje dichlormethanem, vysuší a odpařením k suchu se získá 3,9 g 3-/1-imidazolyl/-6-chlor.2H-1-benzopyranu.

t.t. 118° - 120 °C /isopropylalkohol/.

N M R /CDCl₃/ δ p p m : 4,6 - 5,1 /2H, m, -O-CH₂-CH< /
 5,84 /1H, m, -O-CH₂-CH/
 6,92 - 7,84 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

2-Hydroxy-5-chlor- α -/1-imidazolyl/acetofenon použitý výše se připraví následujícím způsobem:

Roztok 2-hydroxy-5-chlor- α -bromacetofenonu /7 g/, imidazol /6 g/ a N,N-dimethylformamid /50 ml/, se dvě hodiny zahřívá na 40 °C.

Roztok se naleje do ledové vody a pevné podíly se odfiltrují. Získá se 6 g 2-hydroxy-5-chlor- α -/1-imidazolyl/acetofenonu,

t.t. 201 - 203 °C /ethanol/.

P ř í k l a d 2

7,8 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-7-karboxy-1-naftalenolu se smísí s ledovou kyselinou octovou /80 ml/ a koncentrovanou kyselinou sírovou /10 ml/ a reakční směs se zahřívá 4 hodiny na 100 °C.

Reakční směs se naleje do 100 ml ledové vody a pH se upraví na neutrální reakci přidáním 35 % NaOH. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou. Získá se 6,7 g 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxynaftalenu,

t.t. 323 - 326 °C.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 69,32 %, H 4,96 %, N 11,51 %,

vypočteno pro C₁₄H₁₂N₂O₂: C 69,98 %, H 5,03 %, N 11,65 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl₃: CH₃OH:CH₃COOH /45 : 5 : 2,5/

R_f = 0,45.

N M R /SDCl₃, CF₃COOD/ δ p p m: 2,8 - 3,4 /4H, m, -CH₂-CH₂-/.

6,95 /1H, br s, -CH=C-/

7,38 - 8,89 /7H, m, COOH + aromatické H + imidazol/.

I Č /KBr/: $\sqrt{C} = 0$ 1685 cm⁻¹.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:
 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-naftalen.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 78,3 %, H 6,22 %, N 13,95 %,

vypočteno pro C₁₃H₁₂N₂: C 79,56 %, H 6,16 %, N 14,27 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ /170 : 30/

$R_f = 0,71$.

N M R / CDCl_3 / δ p p m : 2,6 - 3,1 /4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ /
 6,4 /1H, br s, $-\text{CH}=\text{C}-$ /
 7 - 7,8 /7H, m, aromatické H + imidazol/;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-terc-butyl-7-hydroxynaftalen,

t.t. 241 - 243 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 75,43 %, H 7,39 %, N 9,95 %,

vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C 76,08 %, H 7,51 %, N 10,43 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ /180 : 20/

$R_f = 0,35$.

N M R / $\text{DMSO}-d_6$ / δ p p m : 1,84 /9H, s, terc.-butyl/
 2,79 /4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ /
 6,70 /1H, s, $-\text{CH}=\text{C}-$ /
 6,61 - 8,06 /5H, m, aromatické H + imidazol/
 9,34 /1H, br s, $-\text{OH}$ /;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-7-karboxynaftalen jako hydrochlorid,

t.t. 290 - 295 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 60,50 %, H 4,80 %, N 10,05 %, Cl 12,65 %,

vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C 60,87 %, H 4,71 %, N 10,10 %, Cl 12,70 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$ /80 : 20 : 5/

$R_f = 0,6$.

N M R / DMSO / δ p p m : 3,04 /4H, m, CH_2-CH_2 /
 7,17 /1H, br s, $\text{CH}=\text{C}-$ /
 7,72 - 9,38 /6H, m, aromatické H + imidazol/;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-/2-karboxyvinyl/naftalen.

Elementární analyza:

nalezeno: C 72,71 %, H 5,26 %, N 10,65 %,

vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C 72,18 %, H 5,26 %, N 10,56 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /90 : 10/

$R_f = 0,30$.

N M R /DMSO - d_6 / δ p p m : 2,8 - 3,2 /4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ /

6,45 /1H, d, C-CH=CH/

"

O

6,84 /1H, m s, $\text{CH} = \text{C-}$

|

7,34 /1H, d, $\text{C-CH} = \text{CH/}$

"

O

7,10 - 8,16 /6H, m, aromatické H + imidazol/;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/6-hydroxy-7-acetylnaftalen,

t.t. 135 - 140 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 70,33 %, H 5,54 %, N 10,88 %,

vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C 70,85 %, H 5,55 %, N 11,01 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /180 : 20/

$R_f = 0,6$.

N M R / CDCl_3 / δ p p m : 2,60 /3H, s, CH_3 /

2,93 /4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ /

6,51 /1H, br s, $\text{CH} = \text{C-}$

|

6,70 - 7,89 /5H, m, aromatické H + imidazol/

12,33 /1H, br s, OH/,

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-7-kyanonaftalen.

Elementární analyza:

nalezeno: C 75,51 %, H 5,07 %, N 18,69 %,

vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$: C 76,01 %, H 4,98 %, N 19,00 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /90 : 10/

$R_f = 0,45$.

IČ /KBr/ $\sqrt{C} = N$ 2220 cm^{-1} ;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-7-bromnaftalen

Elementární analyza:

nalezeno: C 56,55 %, H 3,95 %, N 10,16 %, Br 28,92 %,

vypočteno pro $C_{13}H_{11}BrN_2$: C 56,73 %, H 4,00 %, N 10,18 %, Br 29,10 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /90 : 10/

R_f = 0,5.

N M R / $CDCl_3$ / δ p p m : 2,6 - 3,2 /4H, m, CH_2-CH_2 /

6,45 /1H, br s, $CH = C-$ /

6,11 - 7,80 /7H, m, aromatické H + imidazol/;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-methoxynaftalen,

t.t. 63 - 65 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 73,96 %, H 6,11 %, N 12,30 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O$: C 74,31 %, H 6,23 %, N 12,38 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /190 : 10/

R_f = 0,7.

N M R / $CDCl_3$ / δ p p m : 2,56 - 3,05 /4H, m, $-CH_2-CH_2-$ /

3,72 /3H, s, $-OCH_3$ /

6,41 /1H, dd, $-CH=C-$ /

6,62 - 7,78 /6H, m, aromatické H + imidazol/;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-5-brom-6-methoxynaftalen,

t.t. 140 - 144 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 54,76 %, H 4,25 %, N 9,09 %, Br 26,02 %, |

vypočteno pro $C_{14}H_{13}BrN_2O$: C 55,1 %, H 4,29 %, N 9,18 %, Br 26,18 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /190 : 10/

R_f = 0,28.

N M R / $DMSO-d_6$ / δ p p m : 2,89 /4H, m, $-CH_2-CH_2-$ /

3,82 /3H, s, $-OCH_3$ /

6,96 /1H, br s, $-CH=C-$ /

6,84 - 8,18 /5H, m, aromatické H + imidazol/;

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-7-methoxynaftalen,

t.t. 108 - 110 °C.

Elementární analyza :

nalezeno: C, 73,89 %, H 6,09 %, N 12,19 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O$: C 74,31 %, H 6,23 %, N 12,38 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /195 : 5/

R_f = 0,3.

N M R / $CDCl_3$ / p p m : 2,5 - 3,2 /4H, m, CH_2-CH_2 /

3,78 /3H, s, OCH_3 /

6,47 /1H, s, $CH=C-N$ /

6,70 - 7,80 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-7-karboxy-1-naftalenol použitý výše se připraví redukcí 8 g 2-/1-imidazolyl/-3,4-dihydro-7-karboxyl-1-/2H/-naftalenonu $NaBH_4$ /3,6 g/ v methanolu /200 ml/. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a pak se zpracuje s 200 ml vody. Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a 8% kyselinou chlorovodíkovou se upraví pH na 6. Sraženina se odfiltruje, promyje ethylacetátem a získá se 7,8 g produktu, t.t. 175 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 64,51 %, H 5,30 %, N 10,81 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O_3$: C 65,10 %, H 5,46 %, N 10,84 %.

N M R / $DMSO-d_6$ / δ p p m : 2,14 /2H, m, CH_2-CH_2-CH- /

2,97 /2H, m, CH_2-CH_2-CH- /

4,23 /1H, dt, $-CH-N-$ /

4,78 /1H, d, $-CH-OH$ /

6,10 /2H, br s, $OH-COOH$ /

6,9 - 8,2 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

2-/1-Imidazolyl/-3,4-dihydro-7-karboxy -1-/2H/-naftalenon použitý výše se připraví následujícím způsobem:

11,2 g 2-brom-3,4-dihydro-7-karboxy -1-/2H/-naftalenonu se rozpustí v dimethylformamidu /50 ml/ a při teplotě místnosti se přikape k roztoku imidazolu /14 g/ v dimethylformamidu /70 ml/.

Po 10 hodinovém míchání při teplotě místnosti se organické rozpouštědlo odpaří ve vakuu a surový produkt se rozpustí v ethanolu /100 ml/. Přidáním diethyetheru a filtrací se získá 8 g 2-/1-imidazolyl/-3,4-dihydro-7-karboxy-1-/2H/-naftalenonu,

t.t. > 290 °C.

I Č /KBr/ $\checkmark$ C = O 1700 cm^{-1} .

N M R / CF_3COOD / δ p p m : 2,92 /2H, m, CH_2-CH_2-CH- /

3,52 /2H, m, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}}$ /

5,67 /1H, dd, -CH- /

7,57 - 8,83 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $\text{CH}_3\text{COOCH}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$ /90 : 10 : 5/

$R_f = 0,45$.

2-Brom-3,4-dihydro-7-karboxy -1-/2H/-naftalenon použitý výše se připraví reakcí známého 3,4-dihydro-7-karboxy-1-/2H/-naftalenonu /8 g/, s CuBr_2 /18,78 g/ v ethylacetátu /400 ml/.

Suspense se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí a filtruje. Pevné podíly se promyjí ethylacetátem a oddělená organická fáze se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpařením ve vakuu se získá 8 g produktu,

t.t. 185 °C.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 49,15 %, H 3,25 %, Br 29,51 %,

vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$: C 49,10 %, H 3,37 %, Br 29,69 %.

N M R / CD_3COCD_3 / δ p p m : 2,6 /2H, m, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$ /

3,2 /2H, m, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$ /

4,95 /1H, dd, -CH- /

7,53 - 8,63 /3H, m, aromatické H +/.

P ř í k l a d 3

Roztok 1,2,3,4-tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-7-methoxy-1-naftalenolů /8 g/ a koncentrované kyseliny bromovodíkové /140 ml/ se zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem.

Roztok se naleje do ledové vody a pH se zalkalizuje přidáním uhličitanu sodného. Vysrážený pevný podíl se odfiltruje, promyje vodou a vysuší.

Surový produkt se čistí na silikagelu a elucí CHCl_3 : CH_3OH /180 : 20/ se získá 4,5 g 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-hydroxynaftalenu.

t.t. 218 - 220 °C.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 72,55 %, H 5,65 %, N 13,04 %,

vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C 73,56 %, H 5,7 %, N 13,19 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /180 : 20/

$R_f = 0,28$.

N M R /DMSO- d_6 / δ p p m : 2,82 /4.H, m, $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-$ /
 6,54 - 8,13 /6H, m, aromatické H + imidazol/
 6,61 /1H, br s, $-\underline{\text{CH}}=\underline{\text{C}}-/\text{.}$

I Č /KBr/: γ max cm^{-1}

3440 /OH fenolické/

2690 a 2610 / NH^+ /

1645 /C=C/.

Analogickým postupem se připraví následující sloučeniny:

3-/1-imidazolyl/-2H-1-benzopyran,

t.t. 50 - 52 $^{\circ}\text{C}$.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 71,98 %, H 5,03 %, N 14,01 %,

vypočteno pro : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$: C 72,71 %, H 5,08 %, N 14,13 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CH_2Cl_2 : CH_3OH /180 : 20/

R_f = 0,5.

N M R / CDCl_3 / δ p p m : 5,04 /2H, d, $-\text{O}-\text{CH}_2/$

6,50 /1H, br s, $-\text{CH}_2-\text{C}-\underline{\text{CH}}-/\text{.}$

6,80 - 7,70 /7H, m, aromatické H + imidazol/.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-7-methoxy-1-naftalenol použitý výše se připraví redukcí 3,4-dihydro-2-/1-imidazolyl/-7-methoxy-1-/2H/-naftalenonu pomocí NaBH_4 postupem popsaným v příkladu 2 pro 6-karboxy derivát,

t.t. 159 - 162 $^{\circ}\text{C}$.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 68,55 %, H 6,84 %, N 11,40 %,

vypočteno pro : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C 68,83 %, H 6,6 %, N 11,46 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /180 : 20/

R_f = 0,3.

N M R / CDCl_3 / δ p p m : 1,95 - 2,70 /2H, m, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}-/$

2,91 /2H, m, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}-/$

3,79 /3H, s, $\underline{\text{OCH}_3}/$

3,88 - 4,40 /1H, m, $-\text{CH}-\text{N}-/$

4,72 - 6,20 /1H, m, -CH-OH/

6,20 /1H, br s, OH/

6,64 - 7,50 /6H, m, aromatické H + imidazol/

3,4-Dihydro-2-(1-imidazolyl)-7-methoxy-1-(2H)-naftalenon použitý výše se připraví z 3,4-dihydro-2-brom-7-methoxy-1-(2H)-naftalenonu a imidazolu postupem popsaným v příkladu 2,

t.t. 15 - 116 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 69,44 %, H 5,82 %, N 11,59 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O_2$: C 69,40 %, H 5,82 %, N 11,56 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /180 : 20/

R_f = 0,55.

N M R / $CDCl_3$ / δ p p m : 2,42 - 2,72 /2H, m, CH_2-CH_2-CH- /

3,02 - 3,35 /2H, m, CH_2-CH_2-CH- /

3,84 /3H, s, OCH_3 /

4,96 /1H, dd, -CH-/

6,96 - 7,58 /6H, aromatické H + imidazol/.

I Č /KBr/ δ C = O 1700 cm^{-1} .

2,4-Dihydro-2-brom-7-methoxy-1-(2H)-naftalenon použitý výše se připraví bromací známého 3,4-dihydro-7-methoxy-1-(2H)-naftalenonu působením $CuBr_2$, postupem popsaným v příkladu 2;

t.t. 78 - 80 °C.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /170 : 30/

R_f = 0,55.

N M R / $CDCl_3$ / δ p p m : 2,45 /2H, m, $-CH_2-CH_2-CH--$ /

2,95 /2H, m, $-CH_2-CH_2-CH-$ /

3,78 /3H, s, $-OCH_3$ /

4,66 /1H, dd, -CH-/

6,91 - 7,49 /3H, m, aromatické H/.

P ř í k l a d 4

Směs 1,2-dihydro-3-(1-imidazolyl)-6-karboxynaftalenu /1,6 g/, paladia 10% na aktivním uhlí /0,3 g/, ethanolu 99% /70 ml/, ledové kyseliny octové /30 ml/ a koncentrované kyseliny chlorovodíkové /5 ml/ se hydrogenuje 12 hodin při teplotě místnosti v Parr-Burgessově nízkotlaké aparatuře při počátečním tlaku 0,3 MPa vodíku.

Ke konci této doby se absorbuje teoretické množství vodíku.

Katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a zpracováním s vodou /50 ml/ se získá 1,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-7-karboxynaftalen hydrochloridu,

t.t. 280 °C.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 60,08 %, H 5,37 %, N 9,85 %, Cl 12,54 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$: C 60,32 %, H 5,42 %, N 10,05 %, Cl 12,72 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH /170 : 30 : 1,5/

$R_f = 0,26$.

N M R /DMSO- d_6 / δ p p m : 2,34 /2H, m, CH_2-CH_2-CH- /
 3,03 /2H, m, $\underline{CH_2}-CH_2-CH-$ /
 3,38 /2H, m, $=C-\underline{CH_2}-CH-$ /
 4,88 /1H, m, $CH_2\text{CH}-CH_2-$ /
 7,30 - 9,30 /7H, m, COOH + aromatické H + imidazol/.

I Č /KBr/ $\checkmark$ C = O 1690 cm^{-1} .

Analogickým postupem se připraví následující sloučeniny:
 cis-3,4-dihydro-2-methyl-3-/1-imidazolyl/-6-karboxy-1-benzopyranhydrochlorid,

t.t. 228 - 235 °C.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 56,2 %, H 5,23 %, N 9,10 %, Cl^- 11,89 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$: C 57,05 %, H 5,13 %, N 9,50 %, Cl^- 12,02 %.

N M R / $CDCl_3$ / δ p p m : 1,17 /3H, d, $-CH_3$ /
 3,25 - 3,67 /2H, m, $-O-CH-CH-\underline{CH_2}$ /
 4,70 /1H, m, $-O-\underline{CH}-CH-$ /
 5,23 /1H, m, $-O-CH-\underline{CH}-$ /
 6,98 - 9,10 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

I Č /KBr/ $\checkmark$ /NH⁺ / 2800- 2300 cm^{-1}
 /OH/ karboxylová skupina 3000 - 2300 cm^{-1}
 /C=O/ karboxylová skupina 1700 cm^{-1}
 /C-O-C/ 1250 cm^{-1} .

1,2,3,4-Tetrahydro-2-/1-imidazolyl/naftalenhydrochlorid, se zpracuje se stechiometrickým množstvím $NaHCO_3$, a získá se 1,2,3,4-tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-naftalen,

t.t. 95 - 98 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 78,26 %, H 7,16 %, N 13,81 %,

vypočteno pro $C_{13}H_{14}N_2$: C 78,75 %, H 7,11 %, N 14,12 %.Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CH_2Cl_2 : CH_3OH /170 : 30/ $R_f = 0,57$.

NMR / $CDCl_3$ / δ ppm : 1,97 - 2,5 /2H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-/
 2,96 /2H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-/
 3,26 /2H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-/
 4,46 /1H, m, =C-CH₂-CH-CH₂-CH₂-/
 7,03 - 7,62 /7H, m, aromatické H + imidazol/

1,2,3,4-Tetrahydro-2-/1-imidazolyl/-7-methoxynaftalenhydrochlorid se zpracuje se
 stechiometrickým množstvím hydrogenuhličitanu sodného a získá se 1,2,3,4-tetrahydro-
 -2-/1-imidazolyl/-7-methoxynaftalen.

Elementární analyza:

nalezeno: C 73,14 %, H 6,95 %, N 12,21 %,

vypočteno pro $C_{14}H_{16}N_2O$: C 73,65 %, H 7,06 %, N 12,27 %.Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH /190 : 10/ $R_f = 0,31$.

NMR / $CDCl_3$ / δ ppm: 2,22 /2H, m, CH₂-CH₂-CH-/
 2,88 /2H, m, CH₂-CH₂-CH-/
 3,20 /2H, m, -CH₂-CH-/
 3,76 /3H, s, CH₃O-/
 4,40 /1H, m, -CH-/
 6,61 - 7,78 /6H, m, aromatické H + imidazol/

Analogicky po zpracování se stechiometrickým množstvím hydrogenuhličitanu sodného se
 připraví následující sloučenina:

3,4-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-methoxy-1-benzopyran,

Elementární analyza:

nalezeno: C 67,1 %, H 6,08 %, N 12,08 %,

vypočteno pro $C_{13}H_{14}N_2O_2$: C 67,8 %, H 6,13 %, N 12,16 %.

NMR / $CDCl_3$ / δ ppm : 3,10 /1H, dd, -O-CH₂-CH-CH-/
 |
 H
 3,42 /1H, dd, -O-CH₂-CH-C-N/
 |
 H

3,80 /3H, s, -O-CH₃/
 4,10 - 4,25 /2H, m, -O-CH₂-CH-/
 4,67 /1H, m, -O-CH₂-CH-/
 6,60 - 7,64 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

P ř í k l a d 5

Směs 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-hydroxynaftalenu /1,85 g/, terc-butoxidu draselného /1,17 g/, ethylbromacetátu /1,12 ml/ a terc-butanolu /50 ml/ se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem.

Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se zpracuje s vodou /100 ml/ a dichlormethanem /100 ml/. Organická fáze se oddělí, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu a elucí směsí chloroformu a methanolu 180 : 20 se získá 2,6 g 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-ethoxykarbonylmethyloxynaftalenu, ve formě oleje.

Elementární analyza:

nalezeno: C 68,35 %, H 6,81 %, N 9,35 %,

vypočteno pro C₁₇H₁₈N₂O₃ : C 68,44 %, H 6,88 %, N 9,39 %.

N M R /CDCl₃/ δ p p m :
 1,29 /3H, t, CH₃-CH₂-/
 2,6 - 3,1 /4H, m, CH₂-CH₂-CH-/
 4,24 /2H, q, CH₂-CH₃/
 4,58 /2H, s, O-CH₂-COO/
 6,44 /1H, br s, -CH=C-/
 6,67 - 7,80 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-/2-ethoxykarbonylisopropoxy/-naftalen.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl₃ : CH₃OH /180 : 20/

R_f = 0,75.

N M R /CDCl₃/ δ p p m :
 1,26 /3H, t, CH₃-CH₂/
 1,57 /6H, s, /CH₃/₂C < /.
 2,63 - 3,1 /4H, m, -CH₂-CH₂/
 4,23 /2H, q, -CH₂-CH₃/
 6,41 /1H, br s, -CH=C-/
 6,63 - 7,80 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

P ř í k l a d 6

Roztok 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-ethoxykarbonylmethyloxynaftalenu /1 g/ a methanolickeho hydroxidu draselneho 0,5N /25 ml/ se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpět-ným chladičem.

Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve vodě /100 ml/.

Okyselením kyselinou octovou, odfiltrováním pevných nerozpustných podílů a promy-tím vodou se získá 800 mg 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxymethyloxynaftalenu, t.t. 106 - 108 °C /rozkl./.

Elementární analyza:

nalezeno: C 66,53 %, H 5,21 %, N 10,25 %,

vypočteno pro $C_{15}H_{14}N_2O_3$: C 66,65 %, H 5,22 %, N 10,36 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH (40 : 10 : 2,5)

R_f = 0,36.

N M R /DMSO- d_6 / δ p p m : 2,85 /5H, br s, $-CH_2-CH_2-$ /
4,65 /2H, s, $-O-CH_2-COOH-$ /
6,80 /1H, br s, $-CH=C-$ /
6,68 - 8,15 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

I Č /KBr/ ν C = O 1735 cm^{-1} .

Analogickým postupem se připraví následující sloučeniny:

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-/2-karboxyisopropoxy/naftalen,

t.t. 206 - 209 °C.

Elementární analyza:

nalezeno: C 68,05 %, H 6,11 %, N 8,97 %,

vypočteno pro $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C 68,46 %, H 6,08 %, N 9,39 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce $CHCl_3$: CH_3OH : CH_3COOH /40 : 10 : 2,5/

R_f = 0,69

N M R /DMSO- d_6 / p p m : 1,50 /6H, s, $-CH_3/2-C-$ /
2,85 /4H, br s, $-CH_2-CH_2-$ /
6,65 /1H, br s, $-CH=C-$ /
6,60 - 8,11 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

P ř í k l a d 7

Absolutní ethanol /14,4 ml/ se pomalu přidává k SOCl_2 /2,2 ml/ při teplotě 0°C , směs se zahřeje na teplotu místnosti a přidá se 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxy-naftalen /7 g/. Reakční směs se zahřívá jeden den a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo a přebytek SOCl_2 se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na silikagelu použitím směsi CHCl_3 : CH_3OH /50 : 5/ jako elučního činidla a získá se 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-ethoxykarbonylnaftalen /6,8 g/.

t.t. 113 - 116 °C.

Elementární analýza:

nalezeno: C 71,50 %, H 5,82 %, N 10,50 %, O 12,18 %

vypočteno pro $C_{16}H_{16}N_2O_3$: C 71,64 %, H 5,97 %, N 10,45 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /50 : 5/.

N M R /CDCl₃/ δ p.p.m : 1,62 /3H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ /
2,80 - 3,40 /4H, m, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$ /
|
N
4,39 /2H, q, $\text{CH}_2\text{-O-C=}$ /
||
O
6,92 /1H, s, -CH= /
7,28 - 8 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny:

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-/2-ethoxykarbonylvinyl/naftalen,

Elementární analýza:

nalezeno: C 72,81 %, H 6,07 %, N 9,45 %,

vypočteno pro $C_{18}H_{18}N_2O_2$: C 73,47 %, H 6,12 %, N 9,52 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /90 : 10/

$$R_f = 0,48.$$

N M R /CDC1₃/ δ p p m :

1,33 /3H, t, CH₃/

2,65 - 3,20 /4H, m, CH₂-CH₂/

4,26 /2H, q, CH₂-CH₃/

6,40 /1H, d, CH=CH-COO/

6,55 /1H, br s, CH=C-N/
 |

7,1 - 7,9 /6H, m, aromatické H + imidazol/

7,62 /1H, d, CH = CH-COO/.

P ř í k l a d 8

K suspensi 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxynaftalenu /500 mg/ v dimethylformamidu /10 ml/ se přidá SOCl_2 /2 ml/. Reakční směs se ochladí v ledové lázni a za míchání se 5 hodin zavádí amoniak. Reakční směs se pak nechá stát 12 hodin. Amonná sůl se odfiltruje, přidá se ethylether a sraženina se chromatografuje na silikagelu směsí CHCl_3 : CH_3OH : CH_3COOH /45 : 5 : 2,5/. Získá se 350 mg 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karbamoylnaftalenu.

Chromatografie na tenké vrstvě : eluce CHCl_3 : CH_3OH /50 : 5/.

N M R / CD_3OH / p p m : 2,88 /2H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$ /
 3,11 /2H, t, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=}$ /
 6,78 /1H, s, -CH= /
 7,06 - 8,06 /6H, m, aromatické H + imidazol/.
 I ě /KBr/ $\sqrt{\text{max cm}^{-1}}$ 1670 /C=O/
 3520 - 3410 /N-H/.

ms m/e 239 / M^+ /.

P ř í k l a d 9

K suspensi lithiualuminiumhydridu v bezvodém tetrahydrofuranu /2,4 ml/ se přikapává při 0 °C v atmosféře dusíku, roztok 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-ethoxykarbonylnaftalenu /2,8 g/ v bezvodém tetrahydrofuranu /22 ml/. Reakční směs se zahřívá 1 den k varu pod zpětným chladičem a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda /40 ml/ a vzniklá sraženina se odfiltruje. Filtrát se zahustí, extrahuje chloroformem, vysuší síranem sodným a odpařením ve vakuu se získá 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-hydroxymethylnaftalen /2 g/, t.t. 88 - 91 °C.

Elementární analýsa:

nalezeno: C 74,00 %, H 6,13 %, N 12,03 %,

vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C 74,33 %, H 6,19 %, N 12,39 %.

Chromatografie na tenké vrstvě: eluce CHCl_3 : CH_3OH /50 : 5/.

N M R / CDCl_3 / δ p p m : 2,80 /4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ /
 4,60 /2H, s, $\text{CH}_2\text{-OH}$ /
 5,26 /1H, s, -OH /
 6,40 /1H, s, -CH= /
 7,08 - 7,63 /6H, m, aromatické H + imidazol/.

P ř í k l a d 10

1,2-Dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-methoxynaftalen se zpracuje se stechiometrickým množstvím chlorovodíku a získá se 1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-methoxynaftalenhydrochlorid,

t.t. 70 - 72 °C.

N M R /DMSO-d₆/ δ p p m : 2,92 /4H, m, CH₂-CH₂/
 7,10 /1H, br s, -CH=C-/
 6,77 - 8,27 /6H, m, aromatické H + imidazol/
 9,65 /1H, br s, H⁺/.

P ř í k l a d 11

Tablety hmotnosti 150 mg obsahující po 50 mg aktivní látky se připraví následujícím způsobem:

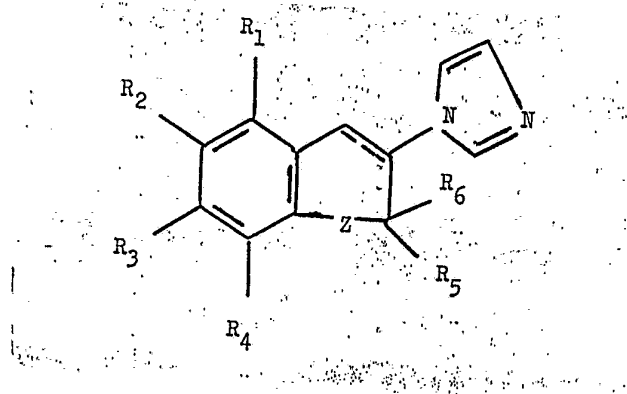
Složení pro 10 000 tablet

1,2-dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxy-naftalen	500 g
laktosa	710 g
kukuřičný škrob	237,5 g
talek práškový	37,5 g
stearát hořečnatý	15 g

1,2-Dihydro-3-/1-imidazolyl/-6-karboxynaftalen, laktosa a polovina kukuřičného škrobu se smísí a směs se pak protlačí přes síta s otvorem 0,5 mm. Kukuřičný škrob /18 g/ se suspenduje v horké vodě /180 ml/. Vzniklá pasta se použije pro granulaci prášku. Granule se vysuší a sítují se na sítích velikosti ,14 mm, přidá se zbylé množství škrobu, talek a stearát hořečnatý, směs se dokonale promíchá a zpracuje na tablety průměru 8 mm.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy N-imidazolylových derivátů bicyklických sloučenin obecného vzorce I



kde

symbol ----- představuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

Z znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

každý ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxymethylovou skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce



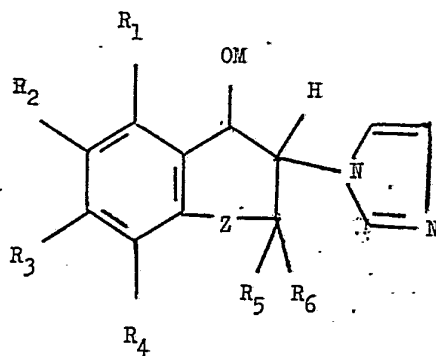
ve kterém každý z R , R' a R'' znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a ostatní z těchto substituentů mají svrchu uvedený význam,

R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu substituovanou 2 alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_6 znamená atom vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se podrobí β -eliminační reakci sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a Z mají význam uvedený svrchu a

M představuje atom vodíku nebo zbytek reaktivního derivátu kyseliny,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z a R_6 mají výše uvedený význam a symbol ----- představuje dvojnou vazbu, a jestliže je to žádoucí, takto získaná sloučenina obecného vzorce I se redukuje na sloučeninu obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a Z mají výše uvedený význam a symbol ----- představuje jednoduchou vazbu a/nebo pokud je to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I se převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo je-li to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I se převede na svou farmaceuticky vhodnou sůl a/nebo podle potřeby sůl se převede na volnou sloučeninu a/nebo, jestliže je to žádoucí, směs isomerů sloučeniny obecného vzorce I se rozdělí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušné výchozí sloučeniny obecného vzorce II a dalších pracovních opatření uvedených v bodě 1 se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol představuje dvojnou vazbu,

Z má význam uvedený v bodě 1,

každý ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , které jsou stejné nebo různé, znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu vzorce $-CH_2OH$, $-COOH$ nebo $-CONH_2$,

nebo jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená acylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce

$-O-CR_aR_b-COOR_a$ nebo $-CH=CH-COOR_a$,

ve kterém každý ze substituentů R_a a R_b na sobě navzájem nezávisle znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu substituovanou dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a

R_6 znamená atom vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušné výchozí sloučeniny obecného vzorce II a dalších pracovních opatření uvedených v bodě 1 se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol představuje dvojnou vazbu,

Z znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce

$-COOH$ a

ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou na sobě nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a hydroxyskupinu,

nebo jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce $-CONH_2$, $-CH_2OH$,

$-COCH_3$, $-CH=CH-COOR_b$ nebo $-O-CR_aR_b-COOR_a$,

ve kterém každý ze substituentů R_a a R_b na sobě navzájem nezávisle má význam uvedený v bodě 2 a

ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamenají atomy vodíku,

R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití výchozí sloučeniny obecného vzorce II a dalších pracovních opatření uvedených v bodě 1 se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol představuje dvojnou vazbu,

Z znamená atom kyslíku nebo methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce



ve kterém R_a má svrchu uvedený význam,

a ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , stejně jako substituenty R_5 a R_6 znamenají vždy atom vodíku,

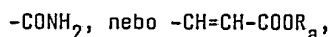
jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušné výchozí sloučeniny obecného vzorce II a dalších pracovních opatření uvedených v bodě 1 se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol ----- představuje dvojnou vazbu,

Z znamená methylenovou skupinu,

jeden ze symbolů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená skupinu vzorce



ve kterém R_a má význam uvedený v bodě 2 a

ostatní substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou navzájem nezávisle vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku a hydroxyskupinu a

R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušné výchozí sloučeniny obecného vzorce II a dalších pracovních opatření uvedených v bodě 1 se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde

symbol ----- má význam uvedený v bodě 1,

Z znamená methylenovou skupinu,

jeden ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 a R_4 znamená karbamoylovou skupinu a ostatní z těchto substituentů představují atomy vodíku,

R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.