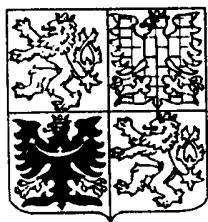


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 15.05.92
(32) 15.05.92, 16.05.91
(31) 92GB/9200888, 91/9110636
(33) WO, GB
(40) 16.03.94

(21) 2430-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 405/06

C 07 D 405/14

A 61 K 31/415

// (C 07 D 405/06,

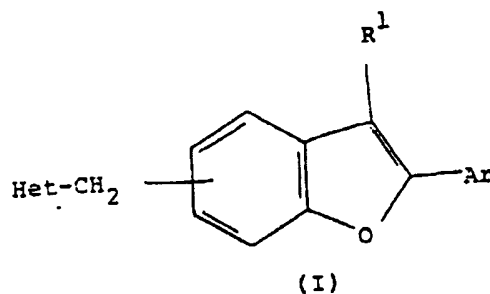
C 07 D 307:78, C 07 D 233:54)

(71) GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Ross Barry Clive, Ware, GB;
Middlemiss David, Ware, GB;
Scopes David Ian Carter, Ware, GB;
Jack Torquil Iain MacLean, Ware, GB;
Cardwell Kevin Stuart, Ware, GB;
Dowle Michael Dennis, Ware, GB;
Judd Duncan Bruce, Ware, GB;
Watson Stephen Paul, Ware, GB;

(54) **Benzofuranové deriváty, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem**

(57) Benzofuranové deriváty obecného vzorce I jsou vhodné zejména pro výrobu farmaceutických prostředků, určených zvláště pro léčení nebo profylaxi zvýšeného krevního tlaku, různých srdečních a cévních onemocnění, demence a jiných onemocnění CNS, onemocnění, spojených s příliš velkou nebo neřízenou účinností angiotensinu II, nebo s aktivací systému renin-angiotensin. Řešení se týká rovněž způsobu výroby benzofuranových derivátů a farmaceutických prostředků, které je obsahují.



- 1 -

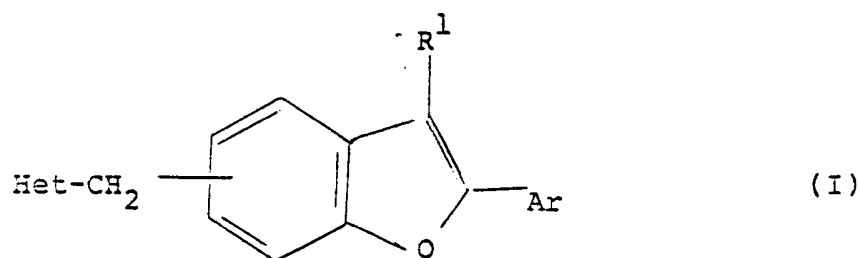
Benzofuranové deriváty, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká benzofuranových derivátů, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují a jsou vhodné zejména k léčení a prevenci hypertenze a pulmonární hypertenze.

Podstata vynálezu

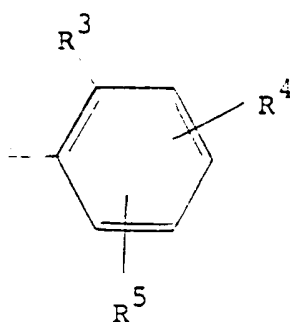
Podstatu vynálezu tvoří benzofuranové deriváty obecného vzorce I



jakož i fyziologicky přijatelné soli těchto látek, solváty, například hydráty, nebo jejich metabolicky labilní estery, v nichž

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxykupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, skupinu $-CHO$, $-CO_2H$ nebo $-COR^2$,

Ar znamená skupinu obecného vzorce

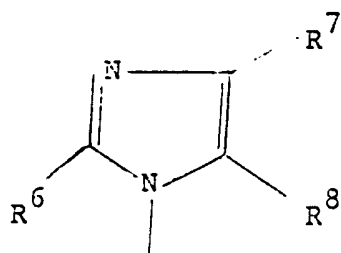


R² znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu -NR¹³R¹⁴,

R³ znamená skupinu -CO₂H, -NHSO₂CF₃ nebo tetrazolylovou skupinu, vázanou přes atom uhlíku,

R⁴ a R⁵, stejné nebo různé nezávisle znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

Het znamená skupinu obecného vzorce



R⁶ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

- R^7 znamená atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, skupinu $-(CH_2)_m R^9$, $-(CH_2)_n COR^{10}$, $-(CH_2)_p NR^{11} COR^{12}$, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,
- R^8 znamená atom vodíku nebo halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, skupinu $-(CH_2)_m R^9$, $-(CH_2)_n COR^{10}$ nebo $-(CH_2)_p NR^{11} COR^{12}$,
- R^9 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^{10} znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu, alkyl nebo alkoxy vřdy o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, fenoxyskupinu nebo skupinu $-NR^{13} R^{14}$,
- R^{11} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^{12} znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxy vřdy o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, fenoxyskupinu nebo skupinu $-NR^{13} R^{14}$,
- R^{13} a R^{14} , stejné nebo různé, znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří skupina $-NR^{13} R^{14}$ nasycený heterocyklický kruh, obsahující pět nebo šest atomů v kruhu a popřípadě v kruhu obsahující 1 atom kyslíku,
- m znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2 a zvláště 1,
- n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4, s výhodou 0, 1 nebo 2 a zvláště 0 nebo 1 a
- p znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2,

za předpokladu, že v případě, že R^5 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku nebo alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, pak R^7 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

V dalším možném provedení znamenají symboly R^{13} a R^{14} , stejné nebo různé, kromě skupin, uvedených v obecném vzorci I nezávisle alkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, skupinu $-(CH_2)_q R^{15}$ nebo $-SO_2 R^{15}$, kde R^{15} znamená arylovou skupinu, například fenylovou nebo pyridinylovou skupinu a q znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2 a zvláště 1.

V případě, že je sloučenina obecného vzorce I opticky aktivní, zahrnuje vzorec I všechny enantiomery, diastereoizomery a jejich směsi včetně racemátu. V případě, že sloučeniny podle vynálezu obsahují jednu nebo větší počet dvojných vazeb, mohou existovat v konfiguraci cis- nebo trans-. Mimoto v případě, že taková skupina geometrických isomerů existuje, zahrnuje obecný vzorec I jejich směsi.

Do oboru vynálezu spadají rovněž solváty, zvláště hydráty sloučenin obecného vzorce I.

Pod pojem "alkyl", "alkoxyskupina" nebo "alkylthioskupina" samostatně nebo jako část jiných skupin spadá skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem. Rovněž pod pojem "alkenyl" jako samostatná skupina nebo jako část jiné skupiny spadá skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující alespoň jednu meziuhlíkovou dvojnou vazbu. Cyk-

loalkylovou skupinou, samostatnou nebo ve formě části jiné skupiny může být například cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina.

Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Pojem "fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku" znamená alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, v níž byl jeden nebo větší počet vodíkových atomů nahrazen atomem fluoru, jde například o skupinu $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. Zvláště výhodné jsou "perfluoralkylové skupiny o 1 až 3 atomech uhlíku", to znamená trifluormethyl, pentafluorethyl, heptafluorpropyl nebo heptafluorisopropyl.

V případě, že skupina $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ znamená nasycený heterocyklický kruh, obsahuje tento kruh pět nebo šest atomů a jeden z těchto atomů může být atom kyslíku. Vhodnou heterocyklickou skupinou je pyrrolidinová, piperidinová nebo morfolinová skupina.

Výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5, zejména 2 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části. Zvláště výhodnými substituenty jsou ethyl, n-propyl nebo n-butyl, zejména ethyl, but-1-enyl, ethoxy skupina, cyklopropyl, cyklobutyl nebo cyklopropylmethyl.

Zvláště výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^7 znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku ne-

bo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části. S výhodou znamená R^7 atom chloru, methyl, ethyl, propyl, cyklopropyl, cyklobutyl nebo cyklopropylmethyl.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^8 znamená skupinu $-(CH_2)_m R^9$ nebo $-(CH_2)_n -COR^{10}$. R^9 znamená s výhodou hydroxyskupinu nebo alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku a zvláště hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo butoxyskupinu, zvláště výhodná je hydroxyskupina nebo methoxyskupina. R^{10} s výhodou znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $-NR^{13}R^{14}$ (zvláště takovou, v níž R^{13} a R^{14} nazávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku), zvláště atom vodíku, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu nebo ethylaminoskupinu, zvláště výhodný je atom vodíku, hydroxyskupina, methoxyskupina, aminoskupina, methylaminoskupina nebo ethylaminoskupina. Symbol m s výhodou znamená 1 nebo 2, symbol n , 0, 1 nebo 2, s výhodou 0 nebo 1 a zvláště 0.

Ve zvláště výhodném provedení znamená R^6 ethoxyskupinu, cyklopropyl, cyklobutyl nebo cyklopropylmethyl, R^7 znamená atom chloru, methyl nebo ethyl a R^8 znamená některou ze skupin $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ nebo $-CONHCH_2CH_3$.

V dalším výhodném provedení znamená R^6 alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jako ethyl nebo propyl, R^7 znamená cyklopropyl, cyklobutyl nebo cyklopropylmethyl a R^8 znamená některou ze skupin $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ nebo $-CONHCH_2CH_3$.

Další velmi výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, zvláště atom vodíku nebo halogenu nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž R^1 znamená atom bromu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I je skupina Het-CH₂-vázána v poloze 5 nebo 6 benzofuranového kruhu, s výhodou v poloze 5.

Ve sloučeninách obecného vzorce I mohou také R^4 a R^5 nezávisle znamenat atomy vodíku nebo halogenu, výhodným významem pro R^4 a R^5 jsou atomy vodíku.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující látky:

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-N-4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-3-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-N-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//)trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-N,4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-N-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-N-
-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-N-ethyl-
-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-1H-
-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzo-
furanyl/methyl/-2-ethoxy-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-4-methyl-1H-imidazol-5-
-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-N,4-dimethyl-1H-imidazol-
-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-N-ethyl-4-methyl-1H-im-
dazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzo-
furanyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-1H-imidazol-5-
-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//)trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-N,2-diethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//)trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-N,2-diethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-N,2-diethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

a také jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska, solváty a metabolicky labilní estery.

Adiční soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, přijatelné z fyziologického hlediska je možno odvodit od anorganických i od organických kyselin. Příkladem těchto solí mohou být hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, benzoáty, methansulfonáty nebo trifluoracetáty.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou také tvořit soli s vhodnými bazemi. Příklady takových solí jsou soli s alkalickými kovy, jako sodné nebo draselné soli, soli s kovy alkalických zemin, například vápenaté nebo hořečnaté soli, amonné soli a substituované amoniové soli, například di-

metnylamoniové, triethylamoniové, 2-hydroxyethyl-dimethyl-amoniové, piperaziniové, N,N-dimethylpiperaziniové, tetraalkylamoniové, piperidiniové, ethylendiamoniové a cholínové soli.

Je zřejmé, že pro farmaceutické použití je nutno užívat soli, přijatelné z fyziologického hlediska, další soli je pak možno použít při výrobě sloučenin obecného vzorce I a jejich solí, přijatelných z fyziologického hlediska. Dále je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I je možno chemicky modifikovat na sloučeniny, které in vivo, například působením enzymů uvolní vlastní sloučeninu obecného vzorce I. Takovými prekursory mohou být například fyziologicky přijatelné metabolicky labilní esterové deriváty. Tyto deriváty je možno vytvořit esterifikací, například esterifikací kterékoliv karboxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce I při předchozí ochraně jakékoliv další reaktivní skupiny v molekule. Příkladem takových esterů mohou být nižší alkylestery, jako methylester nebo ethylester, alkenylestery, jako vinylester nebo allylester, alkinylestery, jako ethinylester nebo propinylester, alkoxyalkylestery, jako methoxymethylester nebo 2-methoxyethylester, alkylthioalkylestery, jako methylthiomethylester, halogenalkylestery, jako 2-jodethylester nebo 2,2,2-trichlorethylester, alkanoyloxyalkylestery, jako acetoxymethylester, 1-acetoethylester nebo pivaloylmethylester, dále alkoxykarbonyloxyalkylestery, jako 1-ethoxykarbonyloxyethylester nebo 1-methoxykarbonyloxyethylester, aroyloxyalkylestery, jako benzoyloxymethylester nebo 1-benzoyloxyethylester, dále substituované nebo nesubstituované aralkylestery, jako benzylester nebo 4-amidobenzylester, substituované nebo nesubstituované aminoalkylestery, jako aminoethylester nebo 2-N,N-dimethylaminoethylester nebo také hydroxyalkylestery, jako 2-hydroxyethylester nebo 2,3-dihydroxypropylester.

Kromě svrchu uvedených esterových derivátů, podle vynálezu spadají dorozsahu vynálezu také sloučeniny obecného vzorce I ve formě dalších fyziologicky přijatelných ekvivalentů, to znamená z fyziologického hlediska přijatelné sloučeniny, které se stejně jako metabolicky labilní estery in vivo mění na sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, solváty nebo metabolicky labilní estery je možno použít k léčebným účelům.

Zvláště je možno sloučeniny podle vynálezu použít při léčení a profylaxi zvýšeného krevního tlaku, a to esenciální, zhoubné nebo proti lékům odolné hypertense, která byla způsobena podáváním perorálních antikoncepčních látek, zúžením aorty nebo cévním onemocněním ledvin a také k léčení zvýšeného plicního tlaku.

Sloučeniny podle vynálezu je rovněž možno použít k léčení a profylaxi srdečního selhání, spojeného s otoky, akutního nebo chronického srdečního selhání, insuficience aorty nebo srdce, stavů po infarktu myokardu, ledvinové nedostatečnosti a selhání ledvin, například v důsledku diabetického onemocnění ledvin, glomerulární nefritidy, sklerodermatu nebo při ledvinové krizi, dále se tyto látky užívají k léčení proteinurie, Bartterova syndromu, sekundárního hyperaldosteronismu, Reynaudova syndromu, cerebrovaskulární nedostatečnosti, onemocnění periferních cév, onemocnění sítnice při cukrovce, při arteriosklerose a ke zlepšení jakýchkoliv cévních onemocnění.

Potenciálně je možno tyto sloučeniny použít také při některých mozkových onemocněních, jako jsou demence, například Alzheimerova choroba a další onemocnění centrálního nervového

systému, jako jsou úzkostné stavy, schizofrenie, deprese a závislost na alkoholu nebo na drogách, například na kokainu.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska, solváty a metabolicky labilní estery je tedy možno použít pro výrobu farmaceutických prostředků k léčení svrchu uvedených onemocnění, zejména zvýšeného krevního tlaku.

K tomuto účelu se nemocným podává farmaceutický prostředek, obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, přijatelné z fyziologického hlediska, solvátu nebo metabolicky labilního esteru.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska, solváty nebo metabolicky labilní estery je možno s výhodou použít spolu s jednou nebo s větším počtem dalších účinných látek, například s diuretiky a/nebo dalšími antihypertenzivními látkami, jako jsou beta-blokátory, blokátory vápníkových kanálů nebo inhibitory ACE.

Je rovněž zřejmé, že v případě, že se uvádí možnost použití k léčebným účelům, znamená toto použití také použití k profylaxi nebo alespoň k odstranění některých příznaků.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány jako takové, je však výhodné podávat tyto účinné látky ve formě farmaceutických prostředků.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli, solváty a metabolicky labilní estery je možno zpracovat na formu, vhodnou pro podávání jakýmkoliv běžným způsobem a vynález tedy zahrnuje také farmaceutické prostředky,

které obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl, přijatelnou z fyziologického hlediska, solvat nebo metabolicky labilní ester, vhodný pro použití v lidském nebo veterinárním lékařství. Tyto prostředky mohou být určeny pro podávání obvyklým způsobem a mohou obsahovat jeden nebo větší počet fyziologicky přijatelných nosičů nebo pomocných látek. Nosič musí být "přijatelný" v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami farmaceutického prostředku a je neškodný pro nemocného.

Sloučeniny podle vynálezu je tedy možno zpracovat na formu, vhodnou pro perorální, bukální, parenterální nebo rektální podání nebo také na formu, vhodnou pro podání inhalací nebo insuflací. Nejvýhodnější jsou farmaceutické prostředky pro perorální podání.

Tablety a kapsle, určené pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, jako pojiva, například sliz nebo škrob nebo také polyvinylpyrrolidon, plniva, jako je laktosa, mikrokryсталická celulósa nebo kukuřičný škrob, kluzné látky, jako je stearan hořečnatý nebo kyselina stearová, desintegrační látky, jako je bramborový škrob, sodná sůl zesíťené karmelosy nebo sodná sůl glykolátu škrobu a smáčedla, například laurylsíran sodný. Tablety mohou být povlékány známým způsobem, kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu suspenze, roztoku nebo emulze ve vodě nebo v oleji, sirupu nebo elixíru, nebo je možno účinnou látku dodávat v suché formě, určené pro smísení s vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím těsně před použitím. Kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například činidlo, napomáhající vzniku suspenze, jako sorbitolový sirup, methylcelulosu, glukosový sirup nebo sirup z jiného cukru nebo karboxymethylcelulosu, dále emulgační činidlo, jako sorbitanmonooleát, dále nevodné

nosné prostředí včetně požitelných olejů, například propylenglykol nebo ethylalkohol a také konzervační činidla, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselinu sorbovou. Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli nebo estery je možno také zpracovat na čípky, které obsahují například běžný základ pro výrobu čípků, jako kakaové máslo nebo jiné glyceridy. Pro bukalní podání mohou mít farmaceutické prostředky formu tablety nebo běžné kosočtveréčné tablety.

Je zřejmé, že jak tablety, tak kapsle mohou být vyrobeny jako prostředky se zpomaleným uvolněním účinné látky, takže je možno uvolnění účinné složky z těchto prostředků řídit v průběhu několika hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska, solváty a metabolicky labilní estery je možno zpracovat také pro parenterální podání ve formě injekce většího množství roztoku najednou nebo ve formě kontinuální infuze, tyto formy mohou být dodávány v ampulích po jednotlivých dávkách nebo v lahvičkách, obsahujících větší počet dávek spolu s konzervačním činidlem. Prostředky mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí ve vdném nebo nevodném prostředí a mohou obsahovat pomocné látky, jako činidla, napomáhající vzniku suspenze, stabilizační činidla a/nebo dispergační činidla.

Účinná látka může být také podávána ve formě prášku, který je určen pro smísení s vhodným prostředím, například se sterilní bezpyrogenní vodou před použitím.

Pro podávání inhalací jsou sloučeniny podle vynálezu obvykle dodávány ve formě aerosolových sprejů v tlakovém balení nebo v rozprašovači při použití vhodného hnacího

prostředku, například dichlordifluormethanu, trichlorfluor-methanu, dichlortetrafluorethanu nebo jiného vhodného plynu. V případě aerosolu pod tlakem může být jednotlivá dávka určována pomocí odměrného ventilu.

Při podávání účinných látek inhalací nebo insuflací může mít účinná složka také formu suchého prášku. Může jít například o práškovou směs účinné látky a vhodného nosiče, například laktosy nebo škrobu. Práškový prostředek může být dodáván po jednotlivých dávkách, například v kapslích, nebo v jiném balení, jako v želatinových kapslích nebo v blistrech, prášková směs se podává při použití inhalačního nebo insulflačního přístroje.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat ještě další účinné složky, například antimikrobiální látky nebo konzervační látky.

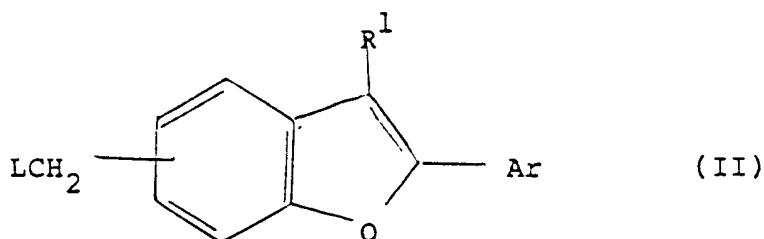
Je zřejmé, že množství podávané sloučeniny obecného vzorce I se bude měnit nejen v závislosti na určité zvolené sloučenině, nýbrž také v závislosti na zvoleném způsobu podání, na povaze léčeného onemocnění a také na věku a celkovém stavu nemocného. Konečnou dávku vždy určí ošetřující lékař nebo veterinární lékař. Obecně však je možno uvést, že v případě, že je prostředek dodáván ve formě jednotlivých dávek, bude jedna dávka s výhodou obsahovat 5 až 500 mg účinné složky a v případě perorálního podání s výhodou 25 až 400 mg účinné složky. Denní dávka pro dospělého nemocného se bude pohybovat s výhodou v rozmezí 5 mg až 3 g, zvláště 25 mg až 1 g, tuto celkovou dávku je možno podat najednou nebo rozděleně až ve čtyřech denních dávkách.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit řadou postupů, které budou dále popsány a v nichž jednotlivé

skupiny mají význam, který byl svrchu uveden v obecném vzorci I, není-li výslovně uveden jiný význam.

Sloučeniny obecného vzorce I je tedy možno získat tak, že se

A) na sloučeninu obecného vzorce II

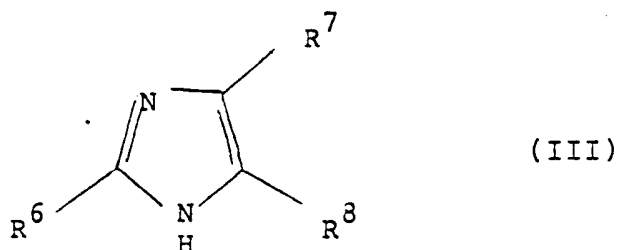


kde

L znamená odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu, jako chloru, bromu nebo jodu nebo alkyl- nebo arylsulfonyloxyskupinu, jako methansulfonyloxyskupinu nebo p-toluensulfonyloxyskupinu a

R^1 a Ar mají význam, uvedený v obecném vzorci I,

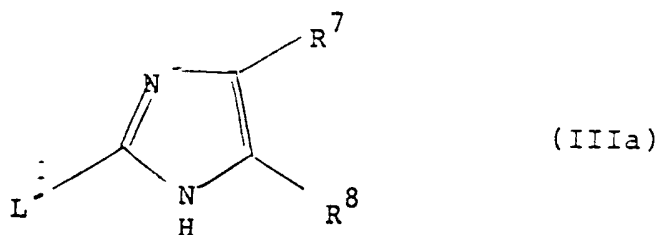
působí imidažolem obecného vzorce III



kde R^6 , R^7 a R^8 mají význam, uvedený ve vzorci I,

s následným odstraněním jakékoliv přítomné ochranné skupiny, jak bude dále popsáno.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^6 znamená alkoxy- skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, je možno rovněž připravit tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II působí imidazo- lem obecného vzorce IIIa



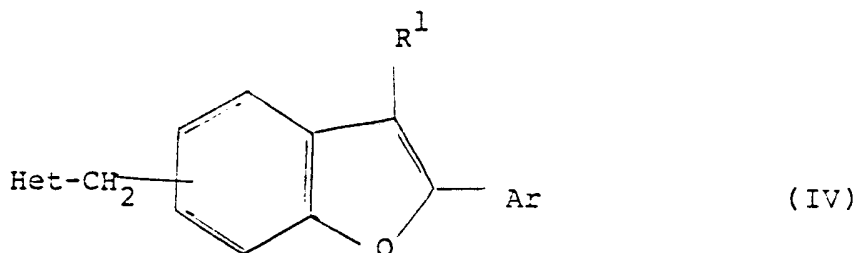
kde

L' znamená snadno odštěpitelnou skupinu, kterou je možno nahradit alkoxy skupinou za podmínek, vhodných pro aro- matickou nukleofilní substituci,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^6 znamená L' . Tto sloučeninu, to znamená sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^6 znamená L' , je pak možno převést na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^6 znamená alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku působením příslušného alkoxidu."

V obou svrchu uvedených případech se reakce slouče- niny obecného vzorce II s imidazolem obecného vzorce III nebo IIIa s výhodou provádí za alkalických podmínek, napří- klad v přítomnosti hydridu sodíku, uhličitanu draselného nebo methoxidu sodíku. Reakce se s výhodou provádí v roz- pouštědle, například v acetonitrilu nebo v etheru, jako tetrahydrofuranu nebo dioxanu, v ketonu, jako butanonu ne- bo methylisobutylketonu nebo také v substituovaném amidu, například v dimethylformamidu, při teplotě v rozmezí 0°C až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladi- čem.

B) Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat také tak, že se odstraní ochranné skupiny z chráněného meziproductu obecného vzorce IV



kde R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I až na to, že alespoň jedna reaktivní skupina je blokována ochrannou skupinou.

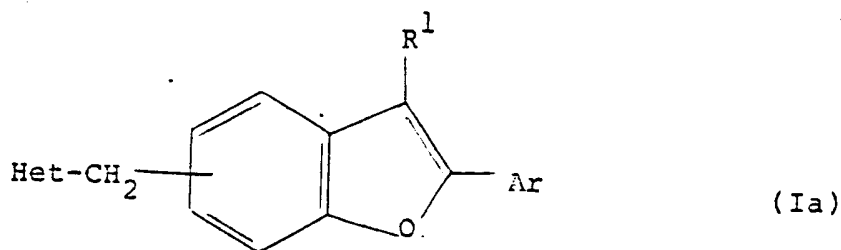
Ochrannou skupinou může být jakákoliv běžně užívaná ochranná skupina, tak jak jsou popsány například v publikaci "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora Greene, John Wiley and Sons Inc., 1981. Příkladem ochranné skupiny na karboxylové skupině může být například alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, jako methyl nebo terc.butyl nebo aralkyl o 7 až 10 atomech uhlíku, jako benzyl.

V případě, že R^3 znamená tetrazolovou skupinu, může být tato skupina chráněna například tritylovou skupinou $-C(\text{fenyl})_3$ nebo p-nitrobězyllovou skupinou nebo také 1-ethoxyethylovou skupinou.

Ochrannou skupinu je možno odstranit obvyklým způsobem za získání sloučeniny obecného vzorce I. Například aralkylovou skupinu je možno odštěpit hydrogenolýzou ve vhodném organickém rozpouštědle, jako alkoholu, například ethanolu v přítomnosti katalyzátoru na bazi ušlechtilého kovu, jako paladia nebo platiny nebo při použití oxidu těchto kovů na

nosiči, například na aktivním uhlí, obvykle při teplotě místnosti za atmosférického tlaku. Ochranné skupiny na karboxylové skupině, například alkylové skupiny je možno odštěpit hydrolýzou při použití baze, například hydroxidu alkalického kovu, jako hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného ve vhodném rozpouštědle, jako vodném alkoholu, například methanolu nebo ethanolu při jakékoliv vhodné teplotě až do teploty varu pod zpětným chladičem. Deprotekce tetrazolové skupiny v případě, že je chráněna tritylovou skupinou je možno dosáhnout hydrolýzou v kyselém prostředí při použití kyseliny trifluoroctové nebo anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, popřípadě ve vhodném rozpouštědle, například ethanolu, obvykle při teplotě místnosti. V některých případech je možno odstranit také ochrannou skupinu na tetrazolylové skupině katalytickou hydrogenací, tak jak byla svrchu popsána.

C) Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž substituent R^3 na skupině Ar znamená tetrazolylovou skupinu, vázanou přes atom uhlíku, přičemž imidazolylové skupina, představovaná symbolem Het není substituována kyanoskupinou, je možno připravit také zě sloučeniny obecného vzorce Ia



kde R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I s tím rozdílem, že ve skupině Ar, znamená R^3 nitrilovou skupinu,

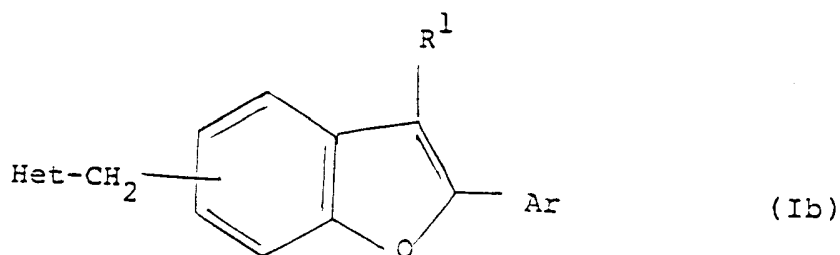
reakcí s vhodným azidem, například s azidem sodíku nebo

azidem amonným, s výhodou připraveným přímo v reakční směsi z azidu sodíku a chloridu amonného, nebo také s trialkyl- (například triethyl)amonným azidem, připraveným s výhodou in situ z azidu sodíku a soli trialkylaminu, například triethylaminhydrochloridu, nebo s azidem tributylcínu. Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, například v xylenu při vyšší teplotě, například při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 1 až 10 dnů. V případě, že použitým azidem je azid tributylcínu, je možno reakci snadno provést bez použití rozpouštědla při teplotě místnosti až teplotě 180 °C. Po této reakci je tetrazolylová skupina chráněna tributylcínovou skupinou, kterou je možno snadno odstranit při použití vodného roztoku base nebo kyseliny. V případě, že se k odstranění ochranné skupiny použije vodný roztok base, je možno výslednou sloučeninu zpracovat působením vodného roztoku kyseliny k získání volného tetrazolu.

Sloučeniny obecného vzorce Ia je možno připravit analogickými postupy, tak jak zde byly popsány, přičemž se vytváří ze sloučenin vzorce VIII a z odpovídajícího benzofuranového meziprojektu.

Meziprodukty obecného vzorce Ia a jejich adiční soli s kyselinami jsou nové sloučeniny, které tvoří další provedení vynálezu.

D) Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž substituent R^3 ve skupině Ar znamená skupinu $-NHSO_2CF_3$, je možno připravit také ze sloučenin obecného vzorce Ib



kde R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I s tím rozdílem, že ve skupině Ar znamená symbol R^3 amino-skupinu,

reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové nebo s trifluormethylsulfonylchloridem ve vhodném rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako chloroformu nebo dichlormethanu, v přítomnosti base, například triethylaminu.

Sloučeniny obecného vzorce Ib je možno připravit analogickými postupy, tak jak byly svrchu popsány, přičemž se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IX a odpovídajícího benzofuranového meziproduktu.

Sloučeniny obecného vzorce Ib je možno připravit také Curtiusovým přeskupením ve sloučenině obecného vzorce I, v němž R^3 ve skupině Ar znamená karboxylovou skupinu za předpokladu, že jde o jedinou karboxylovou skupinu v molekule, například při použití difenylfosforylazidu v přítomnosti base, například triethylaminu a v rozpouštědle, například alkoholu, jako terc.butanolu za vzniku karbamátu s následnou deprotekcí aminu obvyklým způsobem, například hydrolýzou v kyselém prostředí při použití kyseliny chlorovodíkové v rozpouštědle, například v ethanolu.

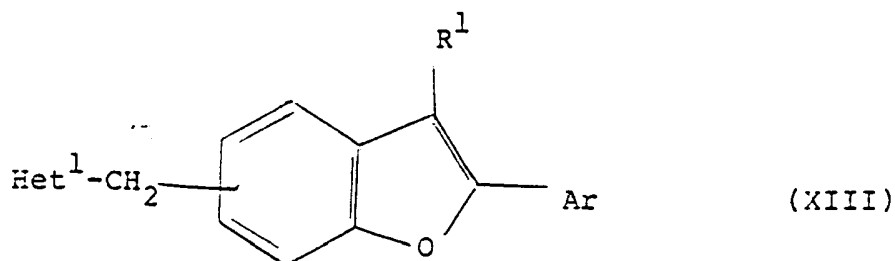
Sloučeniny obecného vzorce Ib je možno připravit také redukcí odpovídající nitrosloučeniny jako prekursoru při

použití redukčního činidla, například železa, cínu nebo zinku v přítomnosti kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo octové. Reakce se běžně provádí ve vhodném rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu, ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

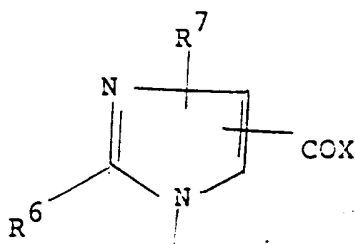
Nitrosloučeniny jako prekursory je možno snadno připravit při použití postupů, analogických svrchu popsaným postupům.

Meziprodukty obecného vzorce Ib, jejich nitroprekursory a jejich adiční soli s kyselinami jsou nové sloučeniny, které rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

E) Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^8 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{CONHR}^{13}$, je možno připravit také tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XIII



kde Het^1 znamená skupinu obecného vzorce



kde R^6 a R^7 mají význam, uvedený ve vzorci I a

X znamená atom halogenu, jako chloru nebo bromu nebo hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, například methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo propoxyskupinu,

s amoniakem (R^{13} znamená atom vodíku), s methylaminem (R^{13} znamená methyl) nebo s ethylaminem (R^{13} znamená ethyl).

V případě, že X znamená atom halogenu, jde o Schotten-Baumannovu reakci, která se s výhodou provádí v přítomnosti base, například vodného roztoku hydroxidu sodného nebo pyridinu při teplotě v rozmezí -20 až 50°C , s výhodou při teplotě 5°C až teplotě místnosti.

V případě, že X znamená hydroxylovou skupinu, je možno reakci uskutečnit za podmínek, běžných pro tvorbu amidu, s výhodou v přítomnosti vhodného vazného činidla, například N,N'-karbonyldiimidazolu (CDI) nebo dicyklohexylkarbodiimidu. Reakce se snadno provádí v rozpouštědle, například v substituovaném amidu, jako dimethylformamidu, v etheru, například tetrahydrofuranu nebo v halogenovaném uhlovodíku, například dichlormethanu při teplotě v rozmezí 0 až 100°C , s výhodou při teplotě místnosti.

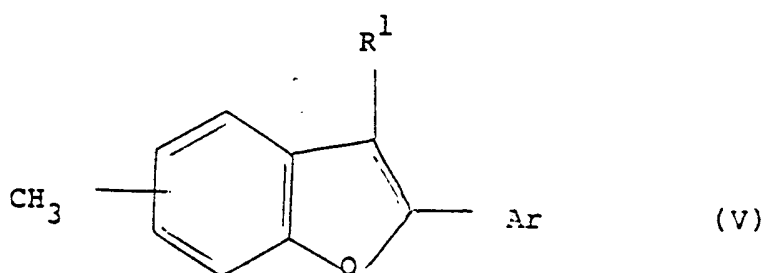
V případě, že X znamená alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, je možno reakci uskutečnit v přítomnosti aminu, například bezvodého methylaminu v uzavřené nádobě při teplotě místnosti až teplotě 100°C .

Při provádění svrchu popsaných postupů A, B, C, D a E je možno získat sloučeniny obecného vzorce I ve formě solí, s výhodou ve formě fyziologicky přijatelných solí. V případě potřeby je tyto soli možno převést běžným způsobem na odpovídající volné kyseliny nebo volné base.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I je možno připravit tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I s příslušnou kyselinou nebo bází v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například acetonitrilu, acetonu, chloroformu, ethylacetátu nebo alkoholu, jako methanolu, ethanolu nebo isopropanolu.

Fyziologicky přijatelné soli je možno připravit také z jiných solí, včetně jiných fyziologicky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I při použití běžných postupů.

Meziprodukty obecného vzorce II je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce V

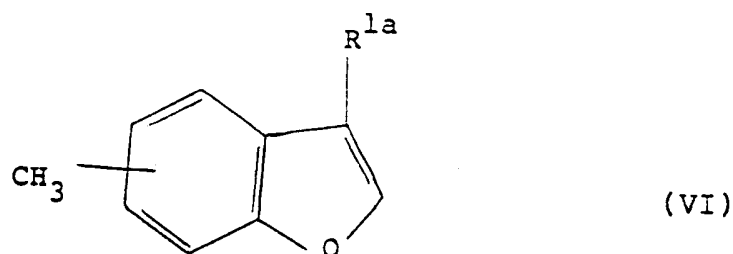


při použití jakéhokoli známého činidla, vhodného pro přeměnu methylové skupiny na šestičlenném kruhu na skupinu $-CH_2L$, v níž L má svrchu uvedený význam. Například v případě, že L znamená atom halogenu, je možno převést sloučeninu obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce II při použití N-chloramidů, terc.butylhypochloritu nebo N-bromsukcinimidu. Halogenace postranního řetězce může být katalyzována působením světla, takže reakční směs je možno osvětlit vhodným zdrojem umělého světla a s výhodou se reakce provádí v přítomnosti iniciátoru tvorby volných radikálů, jako je azobisisobutyronitril (AIBN) nebo benzoylperoxid.

Sloučeniny obecného vzorce V, v němž R^1 znamená atom halogenu, například atom bromu, je možno připravit haloge-

nací sloučenin obecného vzorce V, v němž R^1 znamená atom vodíku, například při použití bromu ve vhodném rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako v tetrachlor-methanu.

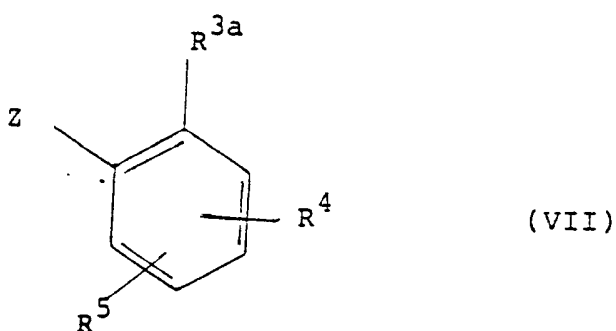
Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VI



kde

R^{1a} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku,

sé sloučeninou obecného vzorce VII



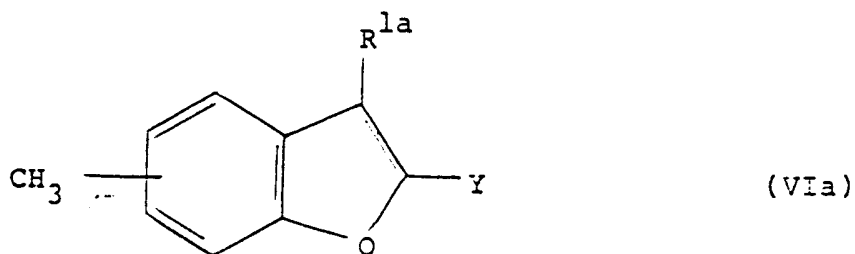
kde

Z znamená atom bromu nebo jodu, skupinu $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ nebo methoxyskupinu,

R^4 a R^5 mají význam, uvedený ve vzorci I a

R^{3a} má význam, uvedený ve vzorci I pro R^3 nebo jde o chráněný derivát této skupiny.

Pak se na sloučeninu obecného vzorce VI působí nejprve alkyllithiovou sloučeninou, například n-butyllithiem při nižší teplotě, například v rozmezí -100 až 0°C v rozpouštědle, například etheru, jako tetrahydrofuranu. Výsledná směs se zpracovává působením halogenidu trialkylcínu, například chloridem trimethylcínu za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIa. Je také možno na lithiovaný prekursor působit trialkylboritanem, například triisopropylboritanem a teplotu zvýšit na teplotu místnosti. Pak je možno přidat vodu a na směs působit anorganickou kyselinou, například kyselinou sírovou za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIa



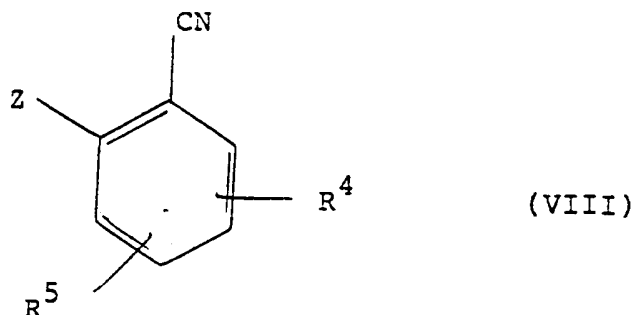
kde

Y znamená trialkylcín, například trimethylcín nebo zbytek kyseliny borité.

Meziprodukt obecného vzorce VIa se pak uvede do reakce se sloučeninou obecného vzorce VII v případě sloučeniny paladia (0), například tetrakis(trifenylfosfin)paladia (0) v rozpouštědle, například v dimethoxyethanu a v přítomnosti baze, například uhličitanu sodného nebo hydroxidu thalia. Reakce dobře probíhá při vyšší teplotě, například při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce V, v němž substituent R^3 ve skupině Ar znamená tetrazolylovou skupinu, vázanou přes atom uhlíku je možno připravit z prekursoru sloučeniny obecného vzorce V, v němž substituent R^3 znamená nitrilovou skupinu při použití reakčních činidel a podmínek, popsanych při postupu C.

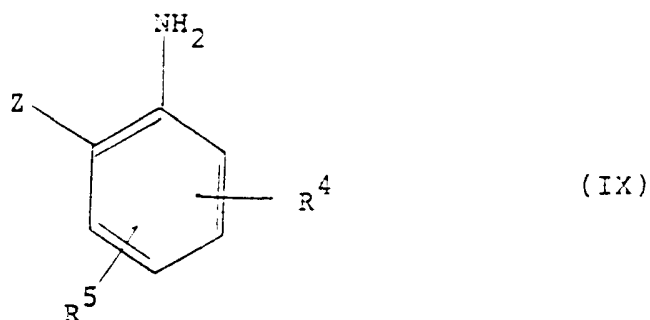
Podobně je možno meziprodukty obecného vzorce VII, v němž R^{3a} znamená tetrazolylovou skupinu, vázanou přes atom uhlíku připravit ze sloučenin obecného vzorce VIII



při použití známých postup, tak jak byly popsány například při postupu C, přičemž v případě potřeby se zavádějí ochranné skupiny na jakékoliv reaktivní skupiny.

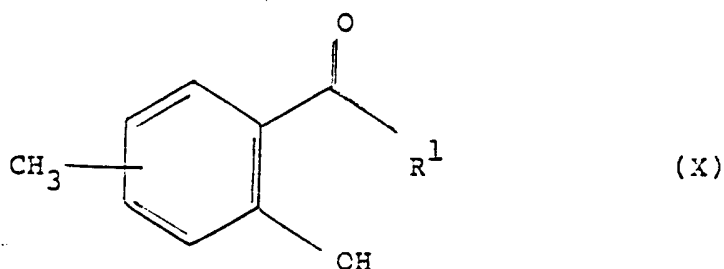
Sloučeniny obecného vzorce V, v němž substituent R^3 ve skupině Ar znamená skupinu $-NHSO_2CF_3$ je možno připravit z prekursoru sloučeniny obecného vzorce V, v němž je substituentem R^3 aminoskupina, a to při použití reakčních činidel a podmínek, které byly popsány u postupu D.

Obdobně je možno meziprodukty obecného vzorce VII, v němž skupina R^{3a} znamená skupinu $-NHSO_2CF_3$ připravit ze sloučenin obecného vzorce IX



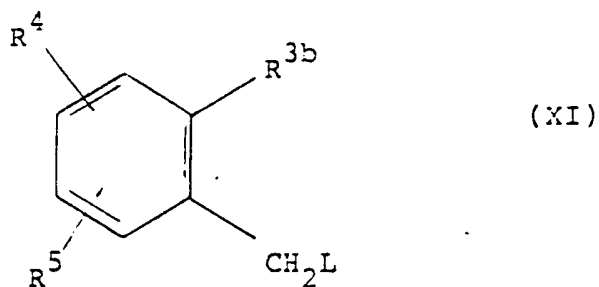
s následnou ochranou jakékoliv reaktivní skupiny při použití známých postupů, tak jak byly popsány například u postupu D.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit také tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce X



kde R^1 má svrchu uvedený význam s výjimkou skupiny CHO a COR^2 , v nichž R^2 znamená alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, skupinu $-NR^{10}R^{11}$ nebo atom halogenu,

s vhodně substituovaným benzenem obecného vzorce XI



kde L má svrchu uvedený význam a

R^{3b} má význam, uvedený ve vzorci VII pro skupinu R^{3a} nebo znamená nitrilovou skupinu, vhodnou pro přeměnu na tetrazolylovou skupinu, nebo jde o chráněnou amino-skupinu nebo nitroskupinu, vhodnou pro přeměnu na skupinu $-NHSO_2CF_3$,

v přítomnosti base, například hydridu sodíku nebo uhličitanu draselného. Tvorba sloučeniny obecného vzorce V je dvoustupňová reakce, při níž je zapotřebí v jednom stupni až jednoho ekvivalentu base. Je zřejmé, že reakci je možno provádět v přítomnosti dvou ekvivalentů base, aby nebylo zapotřebí izolovat meziprodukt. Reakce dobře probíhá v rozpouštědle, například etheru, jako tetrahydrofuranu, v alkoholu, jako ethanolu nebo v substituovaném amidu, jako dimethylformamidu při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I je možno převádět na jiné sloučeniny obecného vzorce I. Například sloučeninu, v níž R^1 znamená atom halogenu, například atom bromu, je možno převést na sloučeninu, v níž R^1 znamená alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, například ethylovou skupinu. Reakce se provádí vazbou acetylenové sloučeniny, například trimethylsilylacetylenu v přítomnosti katalyzátoru na bazi paladia, například bis(trifenylfosfin)paladiumdichloridu ve vhodném rozpouštědle, například v substituovaném aminu, jako ethylaminu při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Následnou přeměnou takto získaného 3-acetylenového derivátu na požadovaný 3-alkylový derivát může být například běžná redukce uvedeného derivátu.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená atom halogenu, například atom bromu je také možno převést na

sloučeniny, v nichž R^1 znamená skupinu $-\text{COR}^2$, v níž R^2 znamená například methoxyskupinu reakcí s oxidem uhelnatým v přítomnosti base, jako triethylaminu, paladiumdiacetátu a 1,3-bis(difenylfosfin)propanu a vhodného alkoholu, například methanolu. Reakci je možno snadno uskutečnit v rozpouštědle, například v substituovaném amidu, jako dimethylformamidu při vyšší teplotě a za zvýšeného tlaku.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^8 znamená skupinu $-\text{COR}^{10}$, v níž R^{10} znamená hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku je možno převést na sloučeniny, v nichž R^8 znamená atom halogenu, například atom jodu reakcí zvoleného halogenu v přítomnosti vhodné base, například hydroxidu sodného a ve vhodném rozpouštědle, například alkoholu, jako methanolu nebo halogenovaného uhlovodíku, například dichlormethanu. Reakce se snadno provádí při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

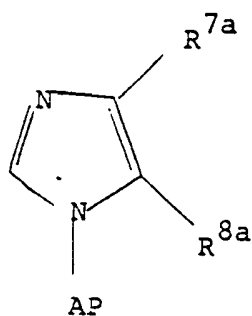
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^8 znamená skupinu $-\text{COR}^{10}$, v níž R^{10} znamená hydroxylovou skupinu, mohou být dekarboxylovány za vzniku sloučenin, v nichž R^8 znamená atom vodíku, atom dekarboxylační reakcí působením tepla, při níž se karboxylová kyselina zahřívá nad svou teplotou tání, například 20 až 60 °C nad svou teplotou tání, popřípadě ve vhodném rozpouštědle s vysokou teplotou varu, například ve 2,4,6-kolidinu.

Je zřejmé, že kromě vzájemné přeměny jedné sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu téhož obecného vzorce je možno uvedené reakce využít také pro přípravu vhodných meziproduktů. Další reakce meziproduktů zahrnují například přeměnu sloučenin obecného vzorce V, v němž R^1 znamená atom vodíku nebo atom halogenu na sloučeninu obecného vzorce V,

v němž R^1 znamená methylovou skupinu, a to přes hydrogenolýzu Mannichovy baze, skupinu $-CHO$ nebo $-COR^2$, v níž R^2 má význam, uvedený v obecném vzorci I při použití postupů, které jsou v oboru dobře známy a které byly popsány například v publikaci "Heterocyclic Chemistry", J. A. Joule a G. F. Smith, Van Nostrand Reinhold Company, Londýn, 1972, "Heterocyclic Chemistry", A. Albert, 2. vydání, The Anthlone Press, Londýn, 1968, "Heterocyclic Compounds", sv. 29, A. Mustafa, John Wiley and Sons Inc., New York, 1974, "Heterocyclic Compounds", sv. 2, R. C. Elderfield, John Wiley and Sons Inc., New York, 1951 a "Advances in Heterocyclic Chemistry", sv. 29, A. R. Katritsky a A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1981.

Imidazolové deriváty obecného vzorce III je možno připravit způsobem podle evropského patentového spisu č. 253310A a US patentového spisu č. 4 355 040 nebo analogickými postupy.

Imidazolové deriváty obecného vzorce IIIa, v němž L' znamená atom bromu, je možno připravit z imidazolových derivátů obecného vzorce XII



kde

AP znamená vhodnou ochrannou skupinu na dusíkovém atomu,

R^7a a R^8a znamenají substituenty, které nejsou ovlivněny při zavádění atomu kovu a při bromaci, avšak které je

později možno v případě potřeby převádět na skupiny R^7 a R^8 ve svrchu uvedeném významu.

Reakce se provádí zavedením atomu kovu do polohy 2 imidazolu s následnou bromací. Kov je možno zavést působením alkylolithia, například n-butyllithia, bromaci je možno uskutečnit působením N-bromsukcinimidu.

Meziprodukty obecných vzorců VI, VII, VIII, IX, X, XI a XIII jsou známé sloučeniny nebo je možno tyto látky připravit způsoby, analogickými způsobům pro výrobu známých sloučenin.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady. V těchto příkladech jsou všechny teplotní údaje uvedeny ve stupních Celsia. Pod pojmem "vysušit" se rozumí sušení při použití síranu hořečnatého. Chromatografie na tenké vrstvě (T.l.c.) byla prováděna na oxidu křemičitém a chromatografie na sloupci byla prováděna na oxidu křemičitém (Merck 9385 v případě, že není uvedeno jinak) při použití jednoho z následujících systémů rozpouštědla:

- A: směs etheru a hexanu,
- B: směs etheru a dichlormethanu,
- C: směs dichlormethanu, ethanolu a koncentrovaného vodného amoniaku,
- D: směs dichlormethanu a ethylacetátu,
- E: směs dichlormethanu, etheru a kyseliny octové,
- F: směs dichlormethanu a methanolu,
- G: směs dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové,
- H: směs ethylacetátu a kyseliny octové,
- I: směs etheru a ethylacetátu a
- J: směs ethylacetátu a hexanu.

Ke zjištění protonového NMR-spektra bylo použito spektrometru Bruker WM250 (250 MHz).

V příkladové části jsou užity následující zkratky:

THF - tetrahydrofuran, DME - dimethoxyethan, AIBN - azobis-isobutyronitril, DMF - dimethylformamid, TMEDA - tetramethylethyldiamin, NBS - N-bromsukcinimid, DMAP - 4-dimethylamino-pyridin, DEAD - diethylazodikarboxylát, DMSO - dimethylsulf-oxid.

V následujících tabulkách jsou užity tyto zkratky:

Et = ethyl, Pr = propyl, Bu = butyl, Hex = hexyl, c-Pr = = cyklopropyl, c-Bu = cyklobutyl, c-Hex = cyklohexyl, Ph = fenyl, Py = 2-pyridinyl, Tet-P = 2-(trifenylnmethyl)-2H-tetrazol a t-BOC = N-terc.butoxykarbonyl.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

Kyselina 5-methylbenzofuran-2-boritá

35,16 ml n-butyllithia se po kapkách přidá k míchanému roztoku 9,58 ml TMEDA a 8,22 g 5-methylbenzylfuranu ve 250 ml etheru, přičemž se teplota udržuje na hodnotě nižší než -60°C . Roztok se v průběhu 45 minut nechá zteplat na -10°C a při této teplotě se ještě 30 minut míchá. Při zahřátí se vytvoří sraženina. Vzniklá suspenze se zchladí a pak se přidá 43 ml triisopropylboritanu, přičemž teplota se udržuje na hodnotě nižší než -60°C . Pak se roztok postupně nechá zahřát na teplotu místnosti a přidá se 70 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje 3 x 50 ml etheru, organické extrakty se spojí, promyjí se 4 x 30 ml 2N kyseliny chlorovo-

díkové, 2 x 30 ml vody a pak se vysuší a odpaří, čímž se získá 12,75 g produktu jako oranžová pevná látka.

T.l.c. system A 1 : 1, $R_f = 0,3$.

Meziprodukt 2

Methyl-2-(5-methyl-2-benzofuranyl)benzoát

Roztok 11,70 g methyl-2-brombenzoátu, 12,75 g mezipro-
duktu 1 a 0,5 g tetrakistrifenylfosfinpaladia (0) ve 300 ml
DME a 60 ml 2N vodného roztoku uhličitanu sodného se zahřívá za energického míchání pod dusíkem na teplotu varu pod
zpětným chladičem. Po 1,5 hodinách se přidá ještě 500 mg ka-
talyzátoru a směs se dále míchá pod dusíkem při teplotě varu
pod zpětným chladičem. Po přibližně 5 hodinách se reakční
směs zchladí na teplotu místnosti a zředí se 300 ml etheru.
Organická vrstva se oddělí, promyje se 3 x 100 ml vody a vy-
suší. Po filtraci a odpaření filtrátu se získá 19,27 g žluté
olejovité suspenze, která se čistí chromatografií, přičemž
jako eluční činidlo se užije systém A 1 : 9, čímž se získá
11,06 g žlutého oleje. Tento olej se dále čistí destilací v
kulíčkovém chladiči, čímž se získá 4,31 g výsledného produktu.

T.l.c. systém A 1 : 9, $R_f = 0,5$.

Meziprodukt 3

Methyl-2-(3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl)benzoát

Roztok 0,25 g meziproduktu 2 v 5 ml tetrachlormethanu
se zchladí na -20°C a pak se po kapkách přidá 0,7 ml 1M
roztoku bromu v tetrachlormethanu. Pak se směs ještě jednu
hodinu míchá při teplotě -20°C , načež se nechá pomalu

zteplat na teplotu místnosti. Při této teplotě se směs míchá ještě přes noc. Pak se po kapkách přidá 0,1 ml cyklohexanu a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,26 g výsledného produktu ve formě oranžového oleje.

T.l.c. systém A 1 : 9, $R_f = 0,45$.

Meziprodukt 4

Kyselina 2-(3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl)benzoová

K roztoku 2,20 g meziproduktu 3 ve 20 ml methanolu se přidají 3 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Roztok se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a na tuto teplotu se zahřívá ještě 3 hodiny. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se zředí vodou. Alkalická vodná fáze se promyje 3 x 30 ml etheru a pak se okyselí na pH 2 přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se bílá suspenze. Tato suspenze se extrahuje 4 x 20 ml etheru, organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří, čímž se získá 1,93 g výsledného produktu ve formě bleděžluté pevné látky.

T.l.c. ether, $R_f = 0,7$.

Meziprodukt 5

1,1-dimethylethyl-/2-(3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl)-fenyl/karbamát

Roztok 1 g meziproduktu 4 ve 25 ml bezvodého dioxanu se postupně mísí s 0,65 ml difenylfosforylazidu, 0,42 ml triethylaminu a 0,5 ml terc.butanolu a pak se výsledná směs pod dusíkem zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po 6 hodinách se reakční směs zchladí a rozpouštědlo se od-

paří, čímž se získá oranžová olejovitá kapalina. Tato kapalina se čistí chromatografií na sloupci při použití systému A 1 : 10, čímž se získá 0,67 g výsledného produktu ve formě krémově zbarvené pevné látky.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,8$.

Meziprodukt 6

1,1-dimethylethyl-/2-/3-brom-5-(brommethyl)-2-benzofuranyl/-fenyl/karbamát

Roztok 4,29 g meziproduktu 5, 2,9 g NBS a 30 mg benzoylperoxidu ve 100 ml bezvodého tetrachlormethanu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a současně se 1,5 hodin osvětluje žárovkou s výkonem 200 W. Směs se zfiltruje a filtrát se promyje 2 x 100 ml vody. Pak se organický roztok vysuší, zfiltruje a odpaří, čímž se získá 5 g výsledného produktu.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,73$.

Meziprodukt 7

2-(5-methyl-2-benzofuranyl)benzonitril

20 g meziproduktu 1 se přidá k míchanému roztoku 10,34 g 2-brombenzonitrilu a 1,5 g tetrakistrifenylofosfinpaládia (0) ve 200 ml DME a 50 ml 8% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod dusíkem. Pak se přidá ještě 1,5 g katalyzátoru a reakční směs se zahřívá přes noc. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti a zředí se 200 ml etheru. Organická vrstva se oddělí, promyje se 3 x 100 ml vody a pak se vysuší, po filtraci a

odpaření organické vrstvy se získá bílá pevná látka, která se čistí chromatografií při použití elučního systému A 1 : 9, čímž se získá 10,58 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

T.l.c. systém A 1 : 9, $R_f = 0,45$.

Meziprodukt 7 je možno připravit také následující dvou-
stupňovou reakcí:

a) 2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd

100 g p-kresolu ve 100 ml bezvodého THF se v průběhu 30 minut po kapkách přidá k mechanicky míchanému, čerstvě připravenému roztoku bromidu hořečnatého (z 25,0 g hořečíku a 75 ml bromethanu) v 500 ml tetrahydrofuranu pod dusíkem tak rychle, že se reakční směs pomalu vaří pod zpětným chladičem. Po dalších 30 minutách se přidá 1,2 litru toluenu a pak ještě 125 ml 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidonu a 70 g paraformaldehydu. Pak se směs zahřívá ještě 16 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zahustí pomocí destilace a přidá se 600 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlórovodíkové. Pak se přidá ještě 600 ml vody a směs se zfiltruje přes vrstvu hyflo, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá hnědá olejovitá kapalina. Tato kapalina se destiluje spolu s vodní parou a z destilátu se výsledný produkt extrahuje 1 litrem etheru. Organický extrakt se vysuší a pak se odpaří ve vakuu, čímž se získá bleděžlutá suspenze, která se při teplotě -10°C rozetře s etherem, čímž se získá 131,4 g výsledného produktu ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků.

T.l.c. systém A 1 : 5, $R_f = 0,5$.

b) 2-(5-methyl-2-benzofurany)benzonitril

Roztok 130 g produktu ze stupně a) ve 400 ml bezvodého DMF se po kapkách přidá k roztoku 56,2 g methoxidu sodíku ve 400 ml ethanolu za mechanického míchání pod dusíkem. Po dalších 20 minutách se po kapkách přidá roztok 182,2 g 2-(brom-methyl)benzonitrilu ve 400 ml bezvodého DMF. Pak se směs 30 minut zahřívá na teplotu 75 °C. Pak se roztok nechá chladnout celkem 1 hodinu. Přidá se suspenze 56,2 g methoxidu sodíku ve 100 ml bezvodého DMF a směs se 1,5 hodiny zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zahustí ve vakuu a vlije do směsi vody a ledové drti. Pevný podíl se oddělí a pak se rozetře s methanolem, čímž se získá 149,4 g výsledného produktu, meziproductu 7 ve formě béžové pevné látky.

T.l.c. systém A 1 : 9 , $R_f = 0,4$.

Meziprodukt 8

5-/2-(5-methyl-2-benzofuranyl)fenyl/-1H-tetrazol

Suspenze 94 g meziproductu 7 ve 268 g azidu tri-n-butylcínu se zahřívá 1,25 hodin v dusíkové atmosféře na teplotu 100 až 125 °C. Výsledný roztok se pak ještě 2 hodiny zahřívá pod dusíkem na teplotu 155 až 160 °C a pak se vlije do 3070 ml 0,8N vodného roztoku hydroxidu sodného. Výsledný roztok se pak extrahuje etherem. Vodná fáze se okyselí na pH 1 přidáním 5N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se sraženina, která se odfiltruje, promyje se vodou a pak se suší ve vakuu. Získaná pevná látka se rozpustí v ethylacetátu, vzniklý roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 100,3 g výsledného produktu ve formě špinavě bílé pevné látky.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,2$.

Meziprodukt 9

5-/2-(3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl)fenyl/-1H-tetrazol

Roztok 58 g bromu ve 140 ml tetrachlormethanu se v průběhu 35 minut po kapkách přidá k mechanicky míchanému roztoku 50 g meziproduktu 8 ve 2090 ml bezvodého dioxanu pod dusíkem při teplotě místnosti. Výsledný roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se k němu přidá 63 ml cyklohexenu. Další podíl téhož produktu se vyrobí současně stejným způsobem a oba podíly se spojí. Rozpouštědlo se odpaří a 260 g takto získané hnědé olejovité kapaliny se dělí mezi ether a 2M vodný roztok hydroxidu sodného. Alkalický roztok se okyselí přidáním kyseliny chlorovodíkové na pH 1 a pak se směs extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří, čímž se získá 125 g špinavěbílé pevné látky, která se rozetře s horkým toluenem, čímž se získá 101,8 g výsledného produktu ve formě krémově zbarvené pevné látky.

T.l.c. při použití směsi etheru, petroletheru a kyseliny octové 50 : 50 : 1, $R_f = 0,27$.

Meziprodukt 10

5-/2-(3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl)fenyl/-2-(trifenylmethyl)-2H-tetrazol

57,4 g triethylaminu se přidá k mechanicky míchané suspenzi 101 g meziproduktu 9 ve 2,9 litrech bezvodého dichlormethanu pod dusíkem při teplotě místnosti. Pak se přidá při teplotě místnosti 79,3 g trifenylmethylchloridu a pak ještě 1,0 g DMAP a výsledná směs se míchá v dusíkové

atmosféře ještě 3 hodiny. Reakční směs se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se zfiltruje a odpaří na objem přibližně 1,2 litru a pak se zfiltruje přes oxid křemičitý (Merck 9385, průměr sloupce 14 cm). Při eluci dichlormethanem se získá 158,4 g bezbarvé pevné látky, která se rozetře s etherem, čímž se získá 147,9 g výsledného produktu jako bezbarvé pevné látky.

T.l.c. při použití směsi dichlormethanu a hexanu 1 : 1, $R_f = 0,28$.

Meziprodukt 11

5-/2-/3-brom-5-(brommethyl)-2-benzofuranyl/fenyl/-2-(tri-fnylmethyl)-2H-tetrazol

74 g meziproduktu 10 se rozpustí ve 2050 ml tetra-chlormethanu za současného zahřívání suspenze na teplotu varu pod zpětným chladičem. Výsledný bezbarvý roztok se nechá zchladnout na teplotu 50 °C a pak se přidá nejprve 22,1 g NBS a pak ještě 1,1 g benzoylperoxidu. Reakční směs se míchá 3,25 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Pak se reakční směs promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Současně se stejným způsobem připraví další podíl produktu a oba podíly se spojí a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 163 g bezbarvé pevné látky, která se rozetře se směsí etheru a methanolu v poměru 1 : 1 a pak se směs zfiltruje, čímž se získá 160,8 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

T.l.c. při použití směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 1 : 1, $R_f = 0,15$.

Meziprodukt 12

Ethyl-alfa-amino-beta-oxocyklopropanpropanoáthydrochlorid

15,35 ml, 16,88 g acetylchloridu se přidá k chlazenému roztoku 20 g ethyl-alfa-(hydroxyimino)beta-oxocyklopropanpropanoátu ve 250 ml absolutního ethanolu a pak se směs přidá k suspenzi 1,85 g 5% platiny na aktivním uhlí ve 150 ml absolutního ethanolu. Směs se pak za stálého míchání hydrogenuje 5 hodin při teplotě místnosti za atmosférického tlaku. Pak se katalyzátor odfiltruje přes vrstvu hyflo a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se po azeotropní destilaci s 2 x 80 ml toluenu získá špinavě bílá pevná látka. Tento produkt se rozetře s 500 ml etheru, čímž se získá 14,5 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 196 až 197 °C.

Meziprodukt 12 je možno připravit také následující dvoustupňovou reakcí:

a) Ethyl-5-cyklopropyl-4-oxazolkarboxylát

Směs 13,4 g ethylisokynoacetátu v 65 ml THF se po kapkách přidá k míchanému roztoku 14,5 g terc.butoxidu draslíku v 97 ml THF při teplotě 0 °C. Pak se při teplotě nižší než 10 °C po kapkách přidá 5,4 ml chloridu kyseliny cyklopropankarboxylové a rozpouštědlo se odpaří. Ke směsi se přidá 68 ml vody a 3,4 ml kyseliny octové, pak se přidá ještě 2 x 150 ml diisopropyletheru a vytvořené vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se dále extrahuje ještě 2 x 150 ml diisopropyletheru, organické extrakty se spojí a vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá 8,3 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 1,03 (4H, m), 1,34 (3H, t), 2,70 (1H, m), 4,32 (2H, q), 7,53 (1H, d).

b) Ethyl-alfa-amino-beta-oxocyklopropynpropanoát-hydrochlorid

21,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se přidá k roztoku 9,3 g produktu ze stupně a) v 65 ml ethanolu. Směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 50 °C, pak se zchladí a rozpouštědlo se odpaří. K odparku se přidá 3 x 50 ml toluenu a po každém přidání se roztok odpaří. Odparek se pak rozetře s 80 ml diisopropyletheru, čímž se získá 6,8 g výsledného produktu, meziprojektu 12 ve formě světlehnědého prášku s teplotou tání 158 až 159 °C.

Meziprojekt 13

Ethyl-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Roztok 14,5 g meziprojektu 12 ve 110 ml absolutního ethanolu se v průběhu 1 hodiny po kapkách přidá k míchané suspenzi 25,1 g ethylpropanimidáthydrochloridu a 32 ml, 22,7 g triethylaminu ve 200 ml absolutního ethanolu. Po míchání přes noc pod dusíkem se šedě zbarvená suspenze odpaří ve vakuu, čímž se získá šedý odparek, který se pak dělí mezi 250 ml ethylacetátu, 50 ml ethanolu, 200 ml vody a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Vodná fáze se pak ještě dále extrahuje 2 x 100 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 31 g šedé pevné látky. Tato látka se čistí chromatografií, k eluci se užije nejprve systém A 1 : 3 a pak 1 : 1, čímž se získá 3,5 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 154 až 155 °C.

Meziprodukt 14

4-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol

Suspenze trifenylmethylchloridu ve 100 ml bezvodého DMF se pomalu přidá k míchanému roztoku 12,30 g 4-methyl-imidazolu a 41,8 ml triethylaminu ve 200 ml bezvodého DMF. Výsledná suspenze se míchá ještě přibližně 3 hodiny, pak se přidá k 750 ml vody a pevný podíl se odfiltruje. Pak se pevný podíl rozpustí v 500 ml dichlormethanu a zbývajících voda se oddělí. Organický roztok se vysuší a odpaří do sucha, čímž se získá 42.7 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

T.l.c. systém C 100 : 8 : 1, $R_f = 0,71$.

Meziprodukt 15

2-brom-4-methyl-1-(trifenylmethyl)-1H-imidazol

Roztok 95 ml, 1,55M n-butyllithia v hexanu se přidá k míchanému roztoku 40,0 g meziproduktu 14 ve 2500 ml čerstvě destilovaného THF a 500 ml DME při teplotě 5°C v dusíkové atmosféře. Výsledná světle oranžová suspenze se míchá při teplotě 20 °C ještě jednu hodinu a pak se zchladí na teplotu 5 °C a po kapkách se přidá roztok 21,9 g NBS ve 100 ml čerstvě destilovaného THF, čímž vznikne špinavě zbarvená suspenze. Tato suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 100 ml vody a výsledný roztok se odpaří na objem přibližně 1000 ml. Pak se přidá ještě 1500 ml vody a směs se extrahuje 3 x 500 ml dichlormethanu. Extrakty se spojí, promyjí se 500 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, pak se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá hnědá pevná látka. Tato látka se podrobí rychlé chromatogra-

fii na sloupci, jako eluční činidlo se užije 5% ether v dichlormethanu, čímž se získá 24,0 g výsledného produktu jako bílé pevné látky.

T.l.c. (ether:petrolether 1 : 1), $R_f = 0,50$.

Meziprodukt 16

2-brom-4(5)-methyl-1H-imidazol

Suspenze 23,8 g meziproduktu 15 ve 250 ml 5% kyseliny octové v methanolu a 50 ml čerstvě destilovaného THF se zahřívá přibližně 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, čímž vznikne žlutý roztok. Směs se odpaří do sucha, čímž se získá žlutobílá pevná látka, k níž se přidá 250 ml vody. Výsledná suspenze se přibližně 30 minut energicky míchá, pak se zfiltruje a pevný podíl se důkladně promyje vodou. Filtrát a promývací kapalina se spojí a odpaří ve vakuu do sucha, čímž se získá 8,20 g výsledného produktu ve formě světle žlutého prášku.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,13$.

Meziprodukt 17

2-brom-4-methyl-1H-imidazol-5-methanol

3,1 ml, 37% vodného formaldehydu se přidá k roztoku 4,00 g meziproduktu 16 ve 25 ml vody, 50 ml ethanolu a 12,5 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Roztok se nechá stát přes noc a pak se okyselí na pH přibližně 8 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se odpaří na malý objem přibližně 10 ml. Pak se přidá ještě 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a směs

se extrahuje 3 x 75 ml směsi chloroformu a isopropanolu 4 : 1. Extrakty se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá žlutá voskovitá látka. Po rozetření této látky s etherem se získá 3,70 g výsledného produktu ve formě špinavě zbarveného prášku.

T.l.c.: ether, $R_f = 0,13$.

Meziprodukt 18

2-brom-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

7,40 g oxidu manganičitého se za míchání přidá k roztoku 1,90 g meziproduktu 17 ve 100 ml směsi dichlormethanu a 1,4-dioxanu 1 : 1. Výsledná suspenze se zahřívá přes noc pod dusíkem na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se suspenze zfiltruje přes vrstvu hyflo a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá žlutá pevná látka. Po rozetření se systémem A v poměru 1 : 1 se získá 1,20 g výsledného produktu ve formě světle žlutého prášku.

t.l.c., ether; $R_f = 0,58$.

Meziprodukt 19

Ethyl-1-//3-brom-2-/2-/2-(trifenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs 1,67 g meziproduktu 13, 6,76 g meziproduktu 11 a 1,33 g uhličitanu draselného ve 20 ml bezvodého DMF se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs dělí mezi 3 x 100 ml ethylacetátu a 150 ml směsi nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vody v poměru 1 : 1, načež

se vysuší. Pak se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá 7 g žluté pryžovité látky, která se čistí rychlou chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije systém A v poměru 1 : 1, čímž se získá 4,32 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pěny.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,3$.

Obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeninu.

Meziprodukt 20

Ethyl-1-//3-brom-2-/2-/(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/amino/-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

NMR-spektrum (CDCl_3) δ : 0,8 - 1,0 (4H, m), 1,23 (3H, t), 1,32 (3H, t), 1,5 (9H, s), 2,58 - 2,72 (3H, m), 4,28 (2H, q), 5,65 (2H, s), 7,01 (1H, dd), 7,1 - 7,2 (2H, m), 7,4 - 7,5 (2H, m), 7,63 (1H, dd), 8,17 (1H, d).

Tento výsledný produkt je možno získat při použití meziproduktu 13 a meziproduktu 6.

Meziprodukt 21

1-//3-brom-2-/2-2-(trifenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

1,81 g meziproduktu 11 se přidá k míchané směsi 350 mg 2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehydu a 320 mg uhličitanu draselného v bezvodém DMF. Výsledná suspenze se

přibližně 36 hodin míchá při teplotě místnosti, čímž vznikne žlutý roztok. Přidá se 50 ml vody a směs se extrahuje 3 x 50 ml dichlormethanu. Extrakty se spojí, promyjí se 3 x 50 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá hnědá olejovitá kapalina, která se čistí rychlou chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije ether, čímž se získá 1,00 g výsledného produktu ve formě bílé pěny.

T.l.c., ether, $R_f = 0,42$.

Obdobným způsobem je možno připravit také následující sloučeninu.

Meziprodukt 22

2-brom-1-//3-brom-2-/2-/2-(trifenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

T.l.c. při použití směsi etheru, hexanu a dichlormethanu v poměru 10 : 30 : 100, $R_f = 0,53$.

Výsledný produkt je možno získat při použití 3,70 g meziproduktu 11 a 900 mg meziproduktu 18. Výsledný produkt se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs etheru, hexanu a dichlormethanu v poměru 10 : 100 : 100, čímž se získá 1,70 g výsledného produktu ve formě bílé pěny.

Meziprodukt 23

Ethyl-1-//2-(2-aminofenyl)-3-brom-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

5 ml kyseliny trifluoroctové se přidá k míchanému roztoku 2,55 g meziproduktu 20 ve 40 ml dichlormethanu v dusíkové atmosféře při teplotě 3 °C. Směs se nechá zteplát na teplotu místnosti a při této teplotě se míchá ještě 4 hodiny. Pak se roztok opatrně neutralizuje přidáním 50 ml 8% hydrogenuhlíčitanu sodného, promyje se 40 ml 8% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 2,15 g tmavě žlutého viskosního oleje. Tento olej se čistí chromatografií na sloupci při použití etheru jako elučního činidla, čímž se získá 2,0 g výsledného produktu ve formě bílé pěny.

NMR-spektrum (CDCl₃) : 0,9 - 1,1 (m, 4H), 1,21 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 3H), 4,24 - 4,34 (m, 4H), 5,62 (s, 2H), 6,77 - 7,0 (m, 3H), 7,2 - 7,3 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H).

Meziprodukt 23 je mimoto možno připravit také následujícím způsobem:

Meziprodukt 23 (alternativní postup)

Ethyl-1-//2-(2-aminofenyl)-3-brom-5-benzofuranyl/methyl/-
-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

17 g práškového železa se přidá k míchanému roztoku 40 g meziproduktu 74 ve 450 ml ethanolu, 140 ml vody a 140 ml kyseliny octové a směs se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí, zfiltruje se přes vrstvu celitu a promyje se 2 x 300 ml ethanolu. Filtrát a promývací kapalina se spojí a odpaří na hustou suspenzi, k níž se přidá 1 litr vody a pH se upraví na hodnotu 9 až 10 přidáním pevného uhličitanu sodného. Pak se přidá ještě 1 litr vody a 1 litr ethylacetátu, směs

se zfiltruje přes vrstvu celitu a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se dále extrahuje 750 ml a 250 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a odpaří na pevnou látku, která se nechá překrystalovat ze 150 ml diisopropyletheru, čímž se získá 27,9 g výsledného produktu ve formě špinavěbílé pevné látky.

Analýza pro $C_{26}H_{26}BrN_3O_3$

vypočteno C 61,4, H 5,15, N 8,3, Br 15,7 %

nalezeno C 61,5, H 5,3, N 8,2, Br 15,8 %.

Meziprodukt 24

Kyselina 1-//3-brom-2-/2-/2-(trifenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová

Roztok 1,13 g 80% chlornanu sodného a 1,13 g dihydrátu dihydrogenorthofosforečnanu sodného ve 20 ml vody se po kapkách přidá k mechanému roztoku 950 mg meziproduktu 21 ve 20 ml čerstvě destilovaného THF, 20 ml terc.butanolu a 0,59 ml 2-methylbut-2-enu. Směs se energicky míchá 48 hodin při teplotě místnosti, pak se odpaří na objem přibližně 25 ml a přidá se 100 ml vody. Pak se směs extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá bílá pěna. Tato pěna se čistí rychlou chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije 5% kyselina octová a 5% dichlormethan v etheru, čímž se získá 700 mg výsledného produktu ve formě bílé pěny.

T.l.c. 5% kyselina octová v etheru, $R_f = 0,18$.

Meziprodukt 25

1-//3-brom-2-/2-/2-(trifenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl/-
fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-4-methyl-1H-
-imidazol-5-karboxaldehyd

Roztok 1,00 g meziproduktu 22 a 0,43 g ethoxidu sodíku ve 25 ml směsi ethanolu a THF v poměru 1 : 1 se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se roztok odpaří na malý objem přibližně 5 ml, přidá se 100 ml vody a směs se extrahuje 3 x 75 ml dichlormethanu. Extrakty se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu, odparek se čistí rychlou chromatografií, jako eluční činidlo se užije směs etheru a dichlormethanu v poměru 2 : 1, čímž se získá 400 mg výsledného produktu ve formě žluté pěny.

T.l.c., ether, $R_f = 0,37$.

Meziprodukt 26

1-//3-brom-2-/2-/2-(trifluormethyl)sulfonyl/aminofenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-
-5-yl/karboxyl/-1H-imidazol

0,73 g 1,1-karbonyldiimidazolu se přidá k roztoku 1,7 g produktu z příkladu 5 ve 100 ml THF. Pak se výsledná suspenze míchá 60 hodin při teplotě místnosti, načež se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,9 g výsledného produktu ve formě bílé pěny.

T.l.c., systém F 15 : 1, $R_f = 0,65$.

Meziprodukt 27

1,1-dimethylethyl-2-(3-brom-5-methyl-2-benzofuranyl)-benzoát

Výsledný produkt je možno připravit z meziproduktu 1 a 1,1-dimethylethyl-2-brombenzoátu způsobem, který byl popsán pro přípravu meziproduktu 2 s následnou bromací způsobem, který byl popsán pro výrobu meziproduktu 3.

T.l.c., dichlormethan : hexan 1 : 2, $R_f = 0,3$.

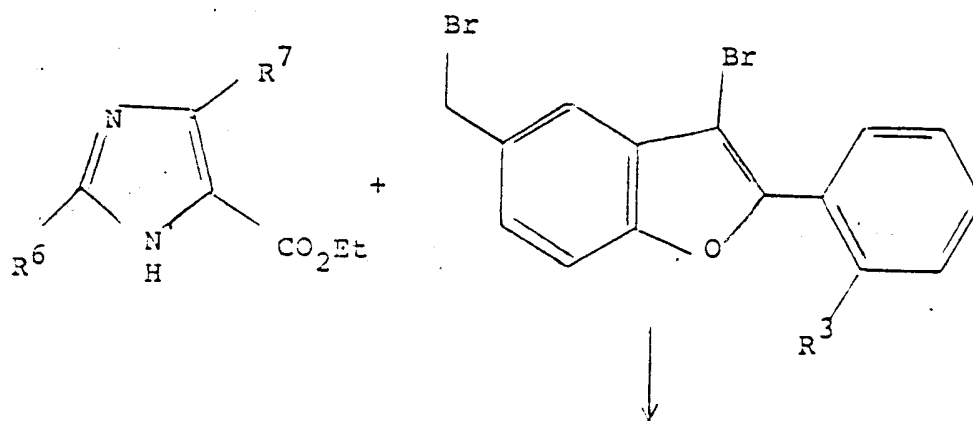
Meziprodukt 28

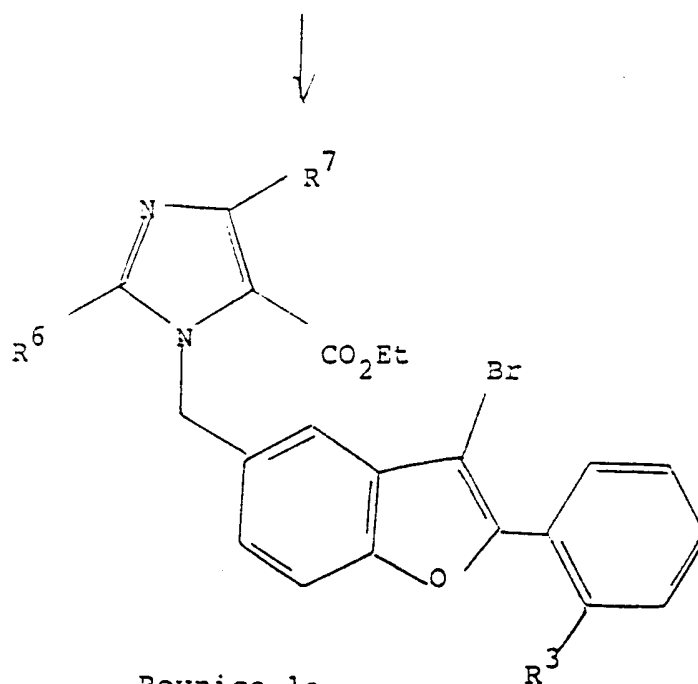
1,1-dimethylethyl 2-/3-brom-5-(brommethyl)-2-benzofuranyl/-benzoát

Výsledný produkt je možno připravit z meziproduktu 27 způsobem, který byl popsán pro výrobu meziproduktu 6.

T.l.c. Systém A 1 : 10, $R_f = 0,4$.

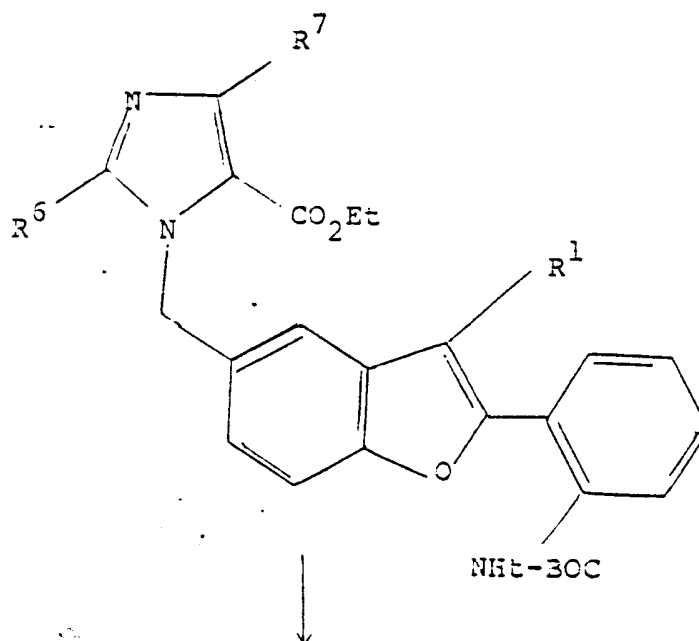
Meziprodukty 29 až 36 z tabulky 1a byly připraveny způsobem, který byl popsán pro výrobu meziproduktu 19 při použití meziproduktů 6, 11 nebo 28 a odpovídajících imidazolových meziproduktů podle rovnice 1a:

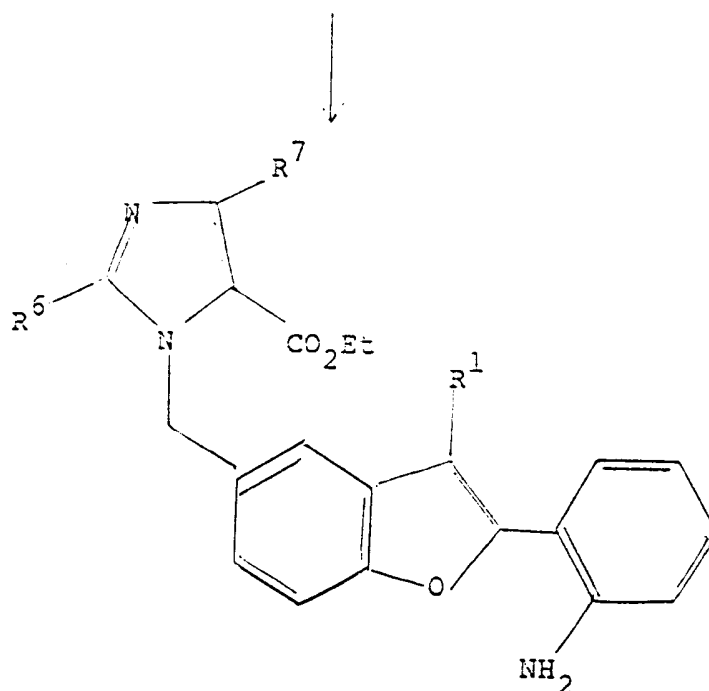




Rovnice 1a

Meziprodukty 37 až 39 v tabulce 1b byly připraveny způsobem pro výrobu meziproduktu 23 podle rovnice 1b:





Rovnice 1b

Meziprodukt 40

Ethyl-4-cyklopropyl-1-//2-/2-//(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-
amino/fenyl/-3-/(trimethylsilyl)ethynyl/-5-benzofuranyl/-
methyl/-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

3 ml trimethylsilylacetylenu a pak ještě 0,86 g di-
chloridu bis(trifenylfosfin)paladia a 0,36 g jodidu mědné-
ho se přidá k roztoku 7,05 g meziproduktu 20 ve 40 ml di-
ethylaminu. Směs se zahřeje v uzavřené nádobě na teplotu
90 °C a na této teplotě se udržuje 29 hodin. Po zchlazení
se směs zředí 300 ml ethylacetátu a promyje se 300 ml vody.
Organický extrakt se vysuší a odpaří ve vakuu a odparek se
čistí rychlou chromatografií, jako eluční činidlo se užije
systém A 1 : 3, čímž se získá 2,4 g produktu ve formě žluté
pěny.

T.l.c. systém A 2 : 3, $R_f = 0,4$.

Meziprodukt 41

Ethy-4-cyklopropyl-1-//2-/2-//(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-
amino/fenyl/-3-ethinyl-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethyl-1H-
-imidazol-5-karboxylát

60 ml 2M vodného roztoku hydroxidu sodného se přidá k
míchanému roztoku 2,38 g meziproduktu 40 ve směsi 40 ml met-
hanolu a 15 ml THF a směs se míchá ještě 16 hodin při teplo-
tě místnosti. Výsledná směs se odpaří ve vakuu a odparek se
dělí mezi zředěnou kyselinu chlorovodíkovou o pH 4 a ethyl-
acetát. Organický extrakt se vysuší, odpaří ve vakuu a odpa-
rek se čistí rychlou chromatografií, k eluci se užije systém
A v poměru 3 : 7, čímž se získá 1,51 g výsledného produktu
ve formě žluté pěny.

T.l.c. systém A 2 : 1, $R_f = 0,5$.

Meziprodukt 42

Ethyl-4-cyklopropyl-1-//2-/2-//(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-
amino/fenyl/-3-ethyl-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethyl-1H-
-imidazol-5-karboxylát

Roztok 600 mg meziproduktu 41 ve 35 ml ethanolu s ob-
sanem 300 mg 10% paladia na aktivním uhlí se hydrogenuje při
teplotě místnosti a za atmosférického tlaku celkem 17 minut.
Organický roztok se oddělí a odpaří ve vakuu, čímž se získá
530 mg výsledného produktu ve formě bílé pěny.

T.l.c. system A 2: 1, $R_f = 0,45$.

Meziprodukt 43

Trimethyl(5-methyl-2-benzofuranyl)cínan

75 ml 1,57M roztoku n-butyllithia v hexanu se po kapkách přidá k míchanému roztoku 14 g 5-methylbenzofuranu ve 150 ml bezvodého THF v průběhu 45 minut při teplotě -70°C pod dusíkem. Roztok se nechá zteplat na -55°C a pak se po kapkách přidá roztok 23 g chloridu trimethylcínu v 70 ml THF. Teplota roztoku stoupne na -32°C . Chladicí lázeň se odstraní a roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Pak se roztok zředí 250 ml ethylacetátu a promyje se 200 ml vody. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 32 g žluté kapaliny. Po destilaci této kapaliny při použití kulíčkového chladiče se získá 23,3 g výsledného produktu ve formě bezbarvé kapaliny s teplotou varu 115°C při tlaku 700 Pa.

Meziprodukt 44

Methyl-2-fluor-6-jodbenzoát

0,5 ml koncentrované kyseliny sírové se přidá k roztoku 1,03 g kyseliny 2-fluor-6-jodbenzové ve 35 ml methanolu. Směs se míchá 5 dnů při teplotě varu pod zpětným chladičem, po době jednoho a dvou dnů se přidá vždy ještě 1 ml koncentrované kyseliny sírové a pak se roztok nechá zchladnout. Po uvedené době se reakční směs zředí 200 ml ethylacetátu a pak se promyje 2 x 80 ml vody a 2 x 100 ml 8% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí chromatografií při použití systému A 1 : 3, čímž se získá 0,72 g výsledného produktu ve formě oranžového oleje.

T.l.c. systém A 1 : 1, R_f 0,6.

Meziprodukt 45

Methyl-2-fluor-6-(5-methyl-2-benzofuranyl)benzoát

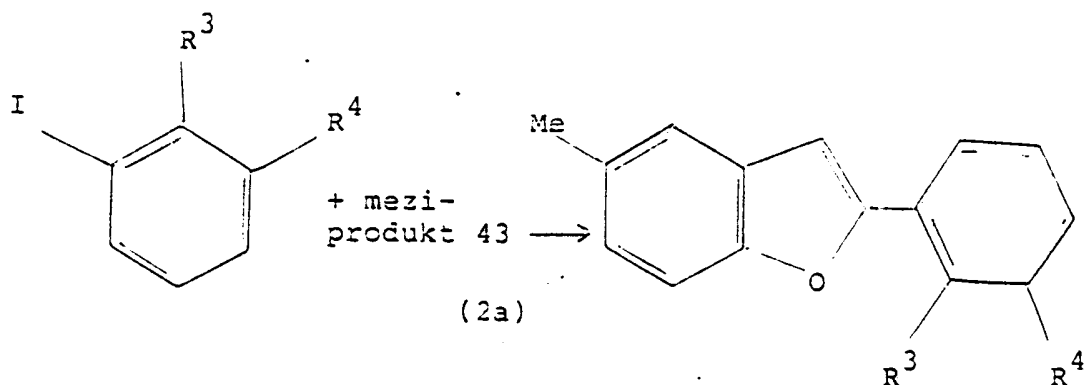
0,19 g tetrakis(trifenylfosfin)paladia (0) se přidá k míchanému roztoku 1,2 g meziproduktu 43 a 0,95 g meziproduktu 44 ve 30 ml toluenu. Roztok se míchá 3 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí, zředí se 35 ml ethylacetátu, promyje se 1 x 50 ml vody, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,7 g červené olejovité kapaliny. Tento produkt se čistí chromatografií při použití prostředku Merck 7734 a systému A v poměru 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá 0,83 g výsledného produktu ve formě žlutého oleje.

Analýza pro $C_{17}H_{13}FO_3$

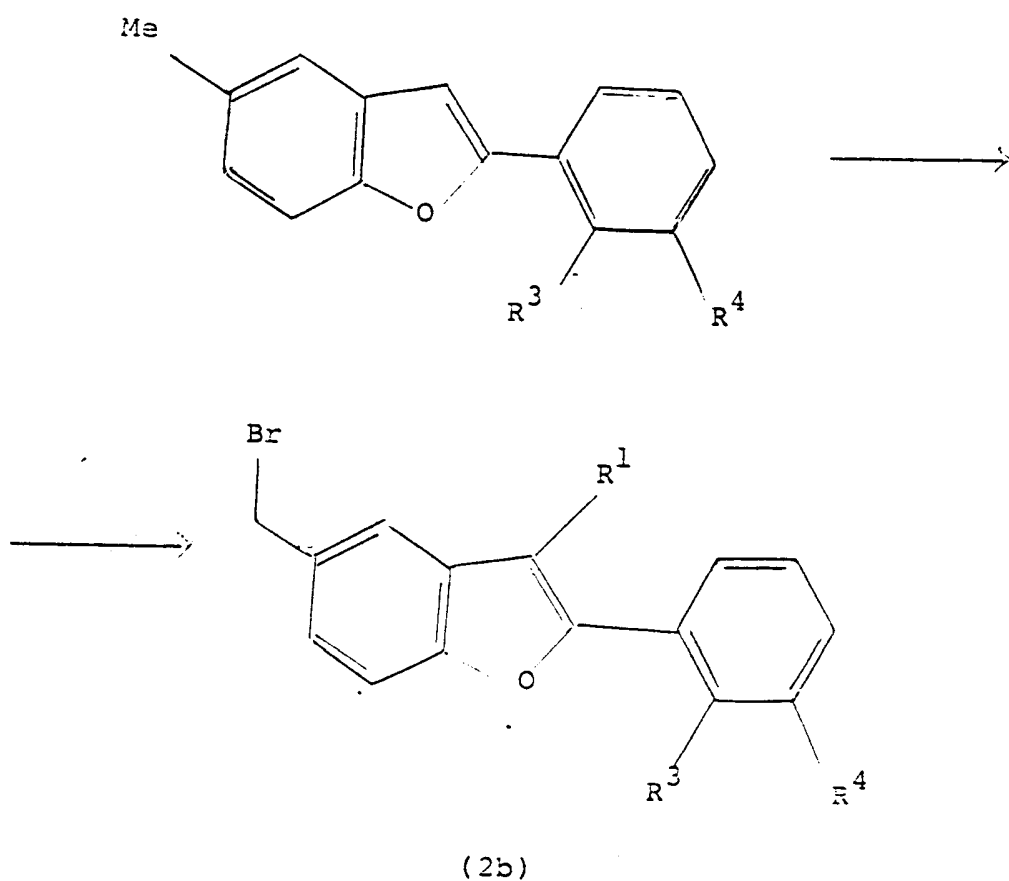
vypočteno C 71,8, H 4,6 %

nalezeno C 71,9, H 4,35 %.

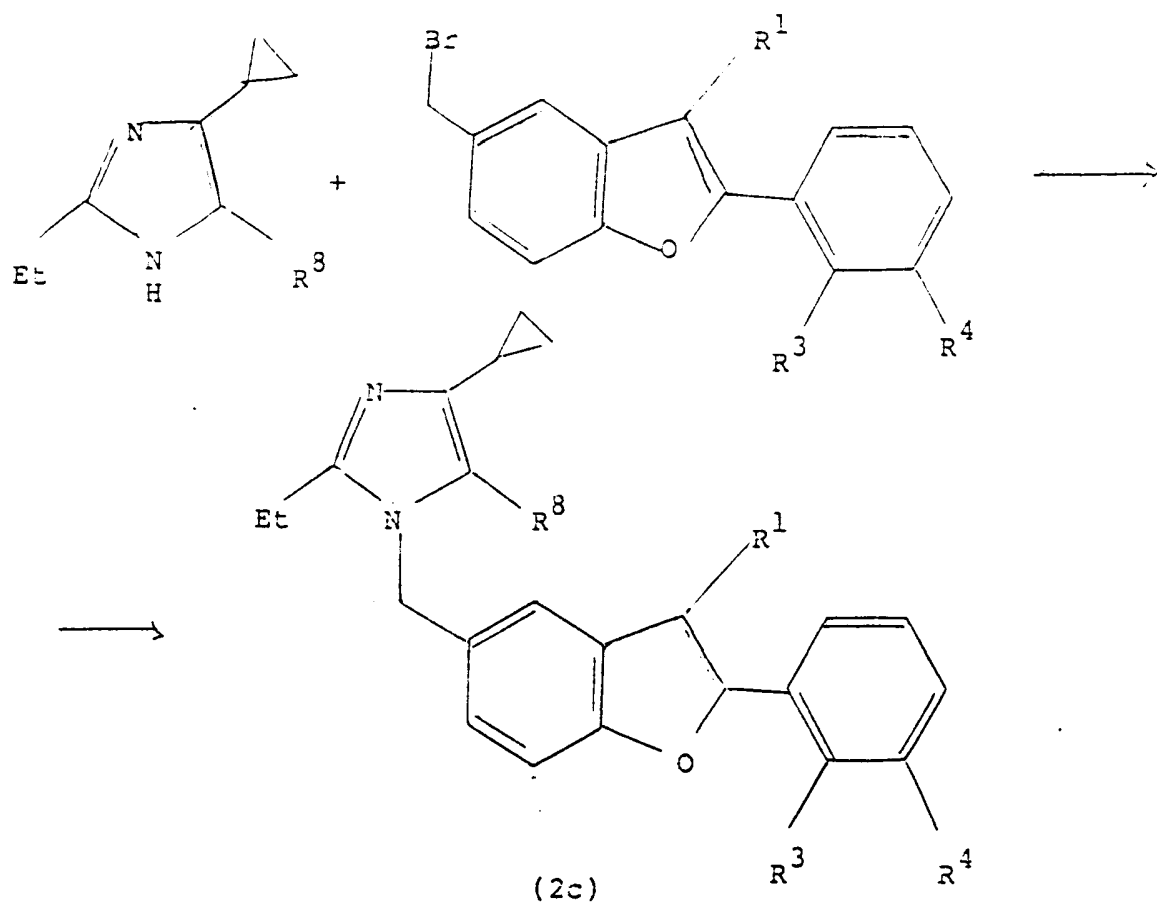
Meziprodukty 46 až 48 z tabulky 2a byly připraveny způsobem pro výrobu meziproduktu 45 při použití meziproduktu 43 a příslušného esteru kyseliny benzoové podle následující rovnice 2a:



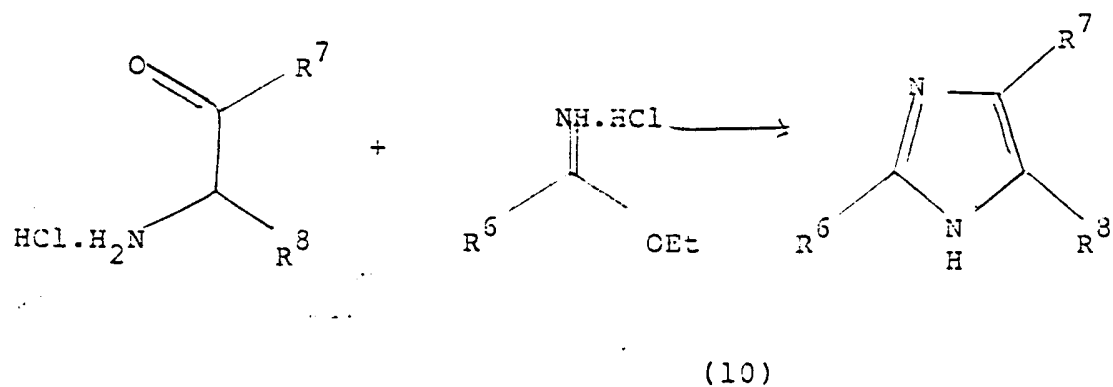
Meziprodukty 49 až 52 v tabulce 2b byly připraveny tak, že meziprodukty 45 až 48 byly zpracovávány buď působením bromu v tetrachlormethanu s následným působením NBS v přítomnosti benzoylperoxidu podle způsobu výroby meziproduktů 9 a 11 za vzniku meziproduktů 49 a 52, nebo pouze působením NBS v přítomnosti benzoylperoxidu způsobem, popsaným při výrobě meziproduktu 11 za vzniku meziproduktů 50 a 51 podle následující rovnice 2b:



Meziprodukty 53 až 56 a produkt z příkladu 67 v tabulce 2c byly připraveny způsobem pro výrobu meziproduktu 19 reakcí meziproduktů 49 až 52 s odpovídajícími imidazolovými meziprodukty podle následující rovnice 2c:



Imidazolové meziprodukty, užití v těchto příkladech je možno připravit následujícími způsoby. Meziprodukty 57 až 61 v tabulce 10 byly připraveny způsobem pro výrobu meziprodktu 13 podle následující rovnice 10



Meziprodukt 62

Ethyl-2-cyklobutylmethyl-4-(trifluormethyl)-1H-imidazol-5-karboxylát

Suspenze 1,25 g meziproduktu 61 a 1,2 g molekulového síta 4 Å ve 40 ml toluenu se zahřívá 60 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zfiltruje, promyje se dichlormethanem a odpaří, čímž se získá 1,15 g výsledného produktu ve formě špinavěbílé pevné látky s teplotou tání 136 až 138 °C.

Meziprodukt 63

Kyselina 4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová

Směs 2 g meziproduktu 13, 35 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a 40 ml methanolu se zahřívá 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a pak se směs odpaří. Po zchlazení na teplotu 0 až 5 °C se za míchání přidá 35 ml kyseliny chlorovodíkové. Výsledná sraženina se odfiltruje a usuší, čímž se získá 1,4 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 206 °C za rozkladu.

Meziprodukt 64

1,1-dimethylethyl-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Suspenze 1 g meziproduktu 63 v 10 ml toluenu se při teplotě 80 °C smísí se 4l g di-terc.butylacetalu dimethylformamidu, který se přidává po kapkách v průběhu 5 minut. Pak se směs zchladí a zředí 50 ml toluenu. Organický roztok se promyje 50 ml vody, 50 ml 2M roztoku uhličitanu sod-

ného a 50 ml vodného roztoku chloridu lithného s koncentrací 10 % hmotnostních, pak se roztok vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,57 g výsledného produktu ve formě růžové pevné látky.

T.l.c. systém F 10 : 1, $R_f = 0,4$.

Meziprodukt 65

2-(cyklopropylmethyl)-1H-imidazol-5-methanol

28,9 g dimeru dihydroxyacetonu a pak ještě 30 g ethyl-2-(cyklopropyl)ethanimidáthydrochloridu se opatrně po částech přidá ke 200 ml čerstvě kondenzovaného kapalného amoniaku při teplotě -73°C pod dusíkem. Výsledná suspenze se za stálého míchání vlije do 600 ml suchého ledu v autoklávu a směs se míchá a zahřívá 16 hodin na teplotu 90°C při tlaku 4,2 MPa. Směs, zchlazená suchým ledem se pak vlije do 500 ml chladného methanolu a výsledná směs se odpaří ve vakuu na hnědý olej. Tento surový materiál se čistí rychlou chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije systém C v poměru 100 : 8 : 1, čímž se získá 14,71 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

T.l.c. systém C 100 : 8 : 1, $R_f = 0,2$.

Meziprodukt 66

4-chlor-2-(cyklopropylmethyl)-1H-imidazol-5-methanol

12,1 g N-chlorsukcinimidu se přidá k roztoku 12 g meziproduktu 65 ve 200 ml směsi 2-methoxyethanolu a dioxanu v poměru 1 : 1 a směs se míchá pod dusíkem při teplotě místnosti za nepřístupu světla celkem 6 hodin. Pak se roz-

pouštědlo odpaří a odparek se rozetře s ethylacetátem, výsledný roztok se zfiltruje, čímž se získá 7,25 g výsledného produktu jako bezbarvá pevná látka.

T.l.c. ether, $R_f = 0,25$.

Meziprodukt 67

4-chlor-2-(cyklopropylmethyl)-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

26,5 g aktivovaného oxidu manganičitého se přidá k suspenzi 26,5 g meziproduktu 66 ve 300 ml směsi dichlormethanu a 1,4-dioxanu v poměru 2 : 1 při teplotě místnosti a pod dusíkem a směs se zahřívá 16 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs zfiltruje přes vrstvu hyflo a filtrát se odpaří do sucha. Odparek se rozetře s 30 ml etheru a roztok se zfiltruje, čímž se získá 6,38 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

T.l.c. ether:petrolether 1 : 1, $R_f = 0,4$.

Meziprodukt 68

Kyselina 1-//3-brom-2-/2-//(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-(cyklopropylmethyl)-1H-imidazol-5-karboxylová

Na 4 g meziproduktu 36 se působí směsí 5,58 g chloridu sodného a 5,58 g dihydrogenfosforečnanu sodného v 60 ml vody způsobem pro výrobu meziproduktu 24, čímž se získají 4 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pěny.

T.l.c. ether, $R_f = 0,45$ (proužky až k 0,2).

Meziprodukt 69

Ethyl-1-//3-brom-2-/2-//(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-
amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-(cyklo-
propylmethyl)-1H-imidazol-5-karboxylát

1,95 ml DEAD se po kapkách přidá ke směsi 3,64 g meziproduktu 68, 3,25 g trifenylfosfinu a 1,14 g ethanolu ve 100 ml bezvodého THF při teplotě místnosti pod dusíkem. Směs se 2 hodiny míchá, pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se čistí rychlou chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs etheru a petroletheru v poměru 1 : 1, čímž se získá 3,26 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pěny.

T.l.c. ether:petrolether 2 : 1, $R_f = 0,25$.

Meziprodukt 70

Methyl-2-/3-brom-5-(brommethyl)-2-benzofuranyl/benzoát

Roztok 0,26 g meziproduktu 3 v 8 ml tetrachlormethanu se smísí s 0,134 g NBS a 10 mg AIBN způsobem pro výrobu meziproduktu 6, čímž se získá 0,19 g výsledného produktu ve formě bleděžlutého oleje.

T.l.c. systém A 1 : 9, $R_f = 0,4$.

Meziprodukt 71

5-methyl-2-/(2-nitrofenyl)methoxy/benzaldehyd

5,4 ml methansulfonylchloridu se po kapkách a za míchání přidá k roztoku 10,0 g 2-nitrobenzenmethanolu a 10,1 ml

triethylaminu v 10 ml 1,4-dioxanu při teplotě 15 až 25 °C. Po 30 minutách se směs zfiltruje, promyje se 50 ml 1,4-dioxanu a filtrát se za míchání přidá ke směsi 9,1 g 5-methylsalicylaldehydu a 9,9 g uhličitanu draselného v 50 ml N,N-dimethylacetamidu. Směs se míchá 24 hodin při teplotě 20 °C, pak se přidá 160 ml vody a po další hodině se směs zfiltruje. Filtrát se promyje 50 ml směsí vody a 1,4-dioxanu v poměru 1 : 1 a pak ještě 150 ml vody a pak se suší ve vakuu při 40 °C, čímž se získá 15,7 g výsledného produktu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 124 °C.

Meziprodukt 72

5-methyl-2-(2-nitrofenyl)benzofuran

0,45 g methoxidu sodíku se přidá k suspenzi 15,0 g meziproduktu 71 v 75 ml N,N-dimethylacetamidu při teplotě 25 °C a vzniklá směs se 30 minut míchá. Pak se přidá ještě 120 ml vody a 75 ml ethylacetátu a vodná vrstva se pak extrahuje ještě 75 ml a 25 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se 75 ml vody a 75 ml 12% vodného roztoku chloridu sodného, načež se odpaří na objem 25 ml. Přidá se 75 ml 98% kyseliny mravenčí při teplotě 40 °C a výsledný pevný podíl se odfiltruje, čímž se získá 13,7 g výsledného produktu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 83 °C.

Meziprodukt 73

3-brom-5-(brommethyl)-2-(2-nitrofenyl)benzofuran

Směs 10,0 g meziproduktu 72, 7,1 g NBS a 0,26 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) ve 100 ml 1,1,1-tri-

chlorethanu se míchá a současně zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem celkem 2,5 hodiny. Směs se pak zchladí a přidá se ještě 100 ml dichlormethanu. Pak se přidá ještě 2,84 ml bromu a směs se míchá 13 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá nejprve 10 ml cyklohexanu a 100 ml dichlormethanu a pak ještě 100 ml vody a směs se míchá dalších 10 minut. Pak se organická fáze oddělí, promyje se 100 ml 10% vodného roztoku thiosulfátu a vodné promývací roztoky se extrahují 50 ml dichlormethanu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 50 ml vody, rozpouštědlo se odpaří, přidá se 25 ml ethylacetátu a rozpouštědlo se znovu odpaří. Výsledná olejovitá kapalina se rozpustí ve 35 ml ethylacetátu a k roztoku se pomalu přidá 200 ml petroletheru. Vzniklá suspenze se zchladí na teplotu 4 °C a pevný produkt se odfiltruje. Po překrystalování z 50 ml horkého ethylacetátu a 150 ml diisopropyletheru se získá 6,1 g výsledného produktu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 118 °C.

Meziprodukt 74

Ethyl-1-//3-brom-2-(2-nitrofenyl)-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

75 g meziproduktu 73 a 38 g meziproduktu 13 se míchá ve 450 ml N,N'-dimethylacetamidu, pak se přidá 50,4 g uhličitanu draselného a směs se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Pak se přidá 750 ml ethylacetátu a 750 ml vody a vodná vrstva se oddělí a extrahuje se ještě 750 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 300 ml vody, 300 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, 300 ml vody a 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Pak se ethylacetátová vrstva odpaří ve vakuu až na objem 150 ml a výsledná suspenze se míchá přes noc. Po překrystalování ze

450 ml diisopropyletheru se tímto způsobem získá 74,3 g výsledného produktu jako téměř bílá pevná látka s teplotou tání 95 °C.

Meziprodukt 75

Ethyl-5-cyklobutyl-4-oxazokarboxylát

Výsledný produkt se připraví obdobným způsobem jako meziprodukt 12a z ethylisokynoacetátu a chloridu kyseliny cyklobutylkarboxylové.

T.l.c. systém A 1 : 2, $R_f = 0,25$.

Meziprodukt 76

1-//3-brom-2-(2-nitrofenyl)-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-5-jod-1H-imidazol

Směs 2,18 g meziproduktu 74, 40,5 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 122 ml methanolu se za stálého míchání zahřívá 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se methanol odpaří, přidá se 82 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 112 ml dichlormethanu a pH vodné fáze se upraví z hodnoty 13,7 na hodnotu 12,0 přidáním 5N kyseliny chlorovodíkové. Pak se ke směsi za stálého míchání v průběhu 3 minut přidá po kapkách roztok 1,03 g jodu ve 32 ml dichlormethanu, přičemž se pH vodné fáze udržuje v rozmezí 11 a 12 současným přidáváním 1N vodného roztoku hydroxidu sodného rovněž po kapkách. Směs se pak míchá ještě 5 minut při teplotě místnosti a pak se pH vodné fáze upraví na 6,7 přidáním 5N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pak se přidá ještě vodný roztok methabisulfitu sodného a organický roztok se vysuší a pak odpaří. Odparek se čistí

chromatografií na sloupci, přičemž jako eluční činidlo se užije systém F v poměru 40 : 1. Výsledná pevná látka se nechá krystalizovat ze směsi dichlormethanu a diisopropyl-etheru, čímž se získá 2,22 g výsledného produktu ve formě žluté, krystalické pevné látky s teplotou tání 180 až 182°C.

Meziprodukt 77

1-//3-brom-2-(2-nitrofenyl)-5-benzofuranyl/methyl/-4-
-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karbonitril-¹³C

Směs 0,570 g meziproduktu 76, 0,051 g kyanidu (¹³C) draselného a 0,030 g jodidu měďného ve 4 ml bezvodého DMF se za stálého míchání zahřívá 15 hodin pod dusíkem na teplotu 150 °C. Pak se přidá 80 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se promyje 160 ml vodného roztoku chloridu železitého s koncentrací 1 % hmotnostní. Vodná fáze se zpětně extrahuje 40 ml ethylacetátu, organické fáze se spojí, promyjí se 160 ml vody, 160 ml vody s obsahem 1 g methahydrohensiřičitanu sodného, 160 ml vody a 160 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, pak se organická fáze vysuší a odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1 : 2. Výsledná olejovitá kapalina se rozetře s etherem, čímž se získá 0,326 g výsledného produktu ve formě žluté krystalické pevné látky s teplotou tání 116 až 118 °C.

Meziprodukt 78

1-//2-(2-aminofenyl)-3-brom-5-benzofuranyl/methyl/-4-
-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karbonitril-¹³C

Směs 0,134 g meziproduktu 77, 3,0 g železných pilin, 0,85 g kyseliny octové, 0,85 ml vody a 25 ml ethanolu se

míchá 2,5 hodiny za současného zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Směs se pak zfiltruje přes vrstvu celitu, který se pak promyje 40 ml dichlormethanu. Filtráty se spojí a odpaří a odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, roztok se promyje 50 ml vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije systém D v poměru 4 : 1. Výsledný pevný podíl se nechá překrystalovat z 1 ml acetonitrilu, čímž se získá 0,089 g výsledného produktu ve formě bílé, krystalické pevné látky s teplotou tání 163 až 171 °C.

Příklad 1

Ethyl-1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se přidá k roztoku 2,0 g meziprojektu 19 ve 30 ml směsi ethanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 1 a vzniklá směs se míchá 11 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá ještě 10 ml 8% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se pak dělí mezi 10 ml vody a 3 x 15 ml etheru. Vodná fáze se okyselí na pH 1 přidáním přibližně 3 ml 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje 3 x 15 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší se. Pak se rozpouštědlo odpaří, čímž se získá 1,17 g výsledného produktu ve formě bezbarvé pěny s teplotou tání 132 až 137 °C.

T.l.c. systém F 10 : 1, $R_f = 0,7$.

Obdobným způsobem je možno připravit také sloučeninu z následujícího příkladu:

Příklad 2

Kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová

NMR-spektrum (DMSO-d₆) δ 1,0 - 1,1 (4H, m), 2,1 - 2,3 (1H, m), 2,4 (3H, s), 5,85 (2H, s), 7,18 (1H, dd), 7,33 (1H, široký s), 7,54 (1H, d), 7,75 - 7,85 (2H, m), 7,9 - 8,0 (2H, m).

Teplota tání: 190 až 195 °C za rozkladu.

Výsledný produkt je možno získat při použití 0,25 ml kyseliny chlorovodíkové a roztoku 700 mg meziprojektu 24 ve směsi methanolu a THF v poměru 1 : 1.

Příklad 3

Ethyl-1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

4 ml 1M roztoku anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v dichlormethanu se po kapkách přidají k míchanému roztoku 2,01 g meziprojektu 23 ve 45 ml dichlormethanu s obsahem 0,7 ml triethylaminu v dusíkové atmosféře při teplotě -73 °C. Pak se směs při téže teplotě míchá ještě 45 minut, načež se po kapkách přidají ještě 2 ml 1M roztoku anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v dichlormethanu. Po 15 minutách se přidá ještě 15 ml vody a chladičí lázeň

se odstraní. Po zahřátí na teplotu místnosti se přidá ještě 25 ml vody, organická fáze se oddělí, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 2,4 g růžové pěny. Tento produkt se čistí chromatografií na neutrálním oxidu hlinitém (Grade 3), jako eluční činidlo se užije nejprve ether a pak směs etheru a kyseliny octové až do poměru 49 : 1, čímž se získá 1,75 g produktu ve formě špinavěbílé pěny.

T.l.c. ether, $R_f = 0,7$.

NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ 0,9 - 1,05 (m, 4H), 1,12 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 5,7 (s, 2H), 7,1 - 7,7 (m, 8H).

Příklad 4

Kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová

Roztok 1,2 g hydroxidu sodného v 5 ml vody se přidá k suspenzi 0,5 g produktu z příkladu 1 v 15 ml ethanolu a směs se míchá 18 hodin při teplotě 55 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří a odparek se dělí mezi 25 ml vody a 3 x 25 ml etheru. Vodná fáze se okyslí na pH 1 přidáním 15 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a pak se extrahuje 3 x 30 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se vysráží bezbarvá pevná látka, která se odfiltruje a promyje 2 x 5 ml etheru, čímž se získá 290 mg výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky s teplotou tání 198 °C.

NMR-spektrum (DMSO-d_6) 0,93 (d, 2H), 1,12 (t, 3H), 2,62 (q+m, 4H), 5,71 (s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,95 (m, 2H).

Příklad 5

Kyselina 1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová

Směs 1,72 g produktu z příkladu 3 a 15 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného ve 30 ml methanolu se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs nechá stát přes noc, načež se roztok zředí ještě 10 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se 90 minut zahřívá na teplotu 40 °C. Po zchlazení se roztok zředí 80 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 50 ml vody a pak se promyje 100 ml etheru. Vodná fáze se okyselí na pH 1 přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vzniklý zakalený roztok se extrahuje 3 x 90 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 1,72 g výsledného produktu ve formě špinavěbílé pěny.

T.l.c systém F 10 : 1, $R_f = 0,45$ (proužky do 0,25).

NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ 1,1 - 1,2 (m, 7H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (q, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,2 (dd, 1H), 7,4 - 7,8 (m, 6H).

Příklad 6

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid

10 ml koncentrovaného vodného amoniaku se přidá k roztoku 0,4 g meziprojektu 26 v 10 ml ethanolu a směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Pak se ethanol odpaří ve

vakuu a odparek se dělí mezi 25 ml, 0,5M kyseliny chlorovodíkové a 3 x 25 ml směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 10 : 1. Organické extrakty se spojí, promyjí se 2 x 25 ml vody a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu na bezbarvou pěnu, která se rozetře s 3 x 10 ml etheru, čímž se získá 251 mg výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

T.l.c. systém F 10 : 1, $R_f = 0,5$.

NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ 0,95 - 1,15 (m+t, 7H), 2,21 (m, 1H), 3,05 (q, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,48 - 7,75 (m, 6H), 8,13 (široký s, 2H).

Výsledný produkt z příkladu 6 je možno připravit také následujícím alternativním postupem.

Příklad 6 (alternativní postup)

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid

14,3 g 1,1'-karbonyldiimidazolu se najednou přidá k roztoku 18 g produktu z příkladu 5 v 600 ml bezvodého THF při teplotě místnosti pod dusíkem. Směs se 16 hodin míchá, pak se roztokem nechá 30 minut probublávat amoniak a pak se směs míchá ještě 5 hodin. Po této době se roztokem nechá znovu 30 minut probublávat amoniak a pak se roztok míchá ještě 16 hodin. Pak se reakční směs zředí 1 litrem ethylacetátu a zchladí na ledové lázni. Pak se k energicky míchané reakční směsi po kapkách přidává přibližně 1 litr chladného 0,25M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové tak dlouho, až se pH upraví na hodnotu 6. Vodná fáze se

oddělí a extrahuje se 3 x 500 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 2 x 800 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 18 g bezbarvé pěny, která se rozetře s 250 ml etheru a roztok se zfiltruje, čímž se získá 13,8 g bezbarvé amorfni pevné látky s teplotou tání 155,6 až 159,2 °C.

T.l.c. systém F 10 : 1, $R_f = 0,5$.

Příklad 7

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-N-methyl-
-1H-imidazol-5-karboxamid

Směs 0,48 g meziproduktu 26 v 5 ml ethanolu a 20 ml 40% vodného roztoku methylaminu se zahřívá 6 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se směs dělí mezi 60 ml ethylacetátu, 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a 20 ml vody. Vodná fáze se oddělí a extrahuje 50 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí a promyjí 2 x 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 2 x 50 ml vody a pak se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,31 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

T.l.c. systém F 9 : 1, $R_f = 0,75$.

NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ 0,8 - 1,05 (m, 4H), 1,2 (t, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,79 (d, 3H), 3,0 (q, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,0 - 7,6 (m, 8H), 8,6 (m, 1H).

Příklad 8

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-3,N-diethyl-1H-
-imidazol-5-karboxamid

Roztok 300 mg meziprojektu 26, 10 ml THF a 2 ml 70% roztoku ethylaminu ve vodě se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí v 15 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se promyje 3 x 15 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší a odpaří ve vakuu na olej. Tento olej se čistí rychlou chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije systém F v poměru 20 : 1, čímž se získá 110 mg výsledného produktu ve formě špinavěbílé pevné látky. Teplota tání: 124 až 130 °C.

T.l.c. systém F 10 : 1, R_f = 0,48.

Příklad 9

1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/-
methyl/-2-ethoxy-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxaldehyd

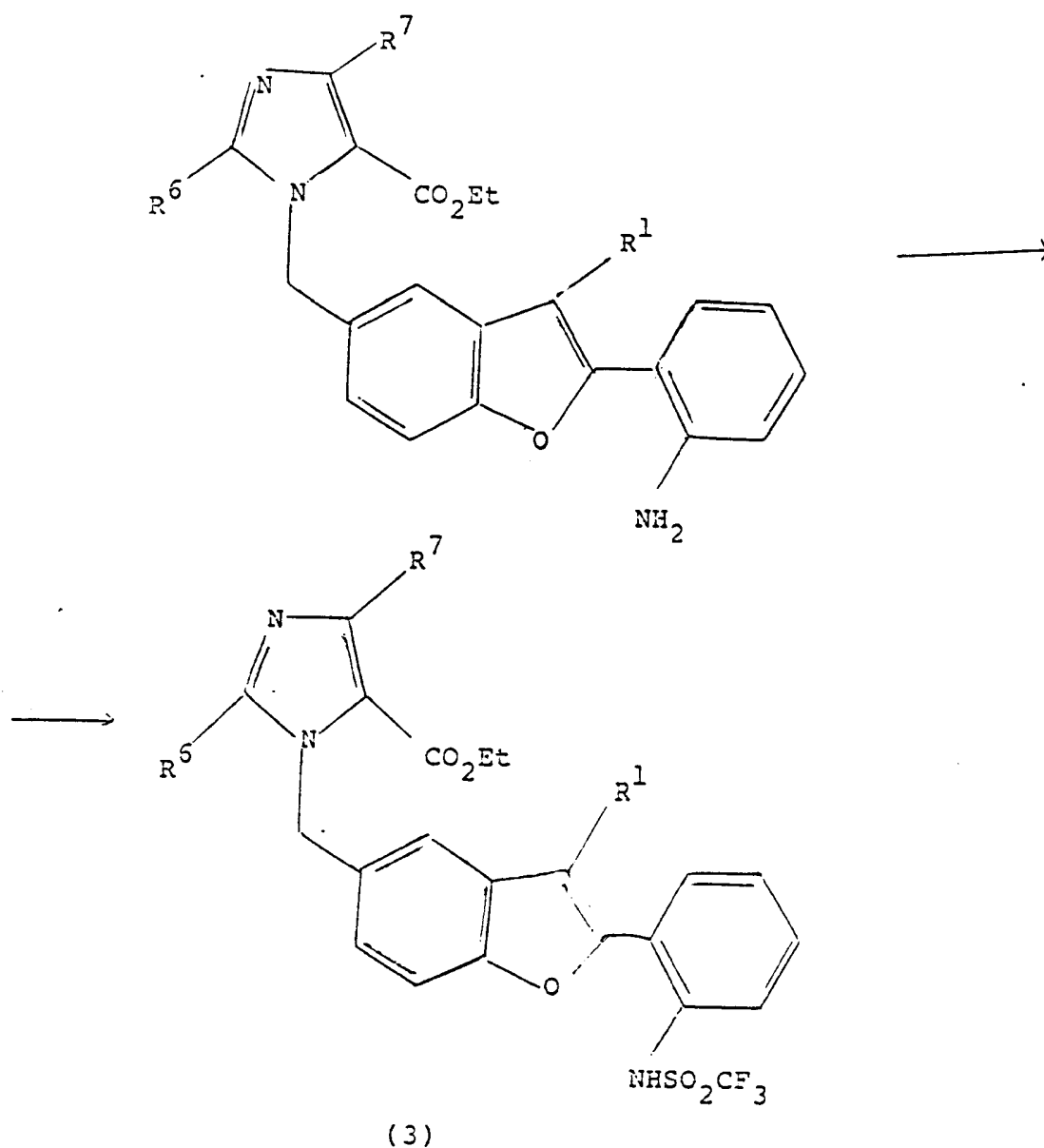
Produkt se připraví ze 180 mg meziprojektu 25 a 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 20 ml směsi methanolu a THF v poměru 1 : 1 způsobem podle příkladu 1. Produkt se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu, etheru, hexanu a kyseliny octové v poměru 100 : 100 : 100 : 15, čímž se získá 20 mg produktu ve formě bílé pevné látky.

T.l.c. systém E 10 : 10 : 1, R_f = 0,46.

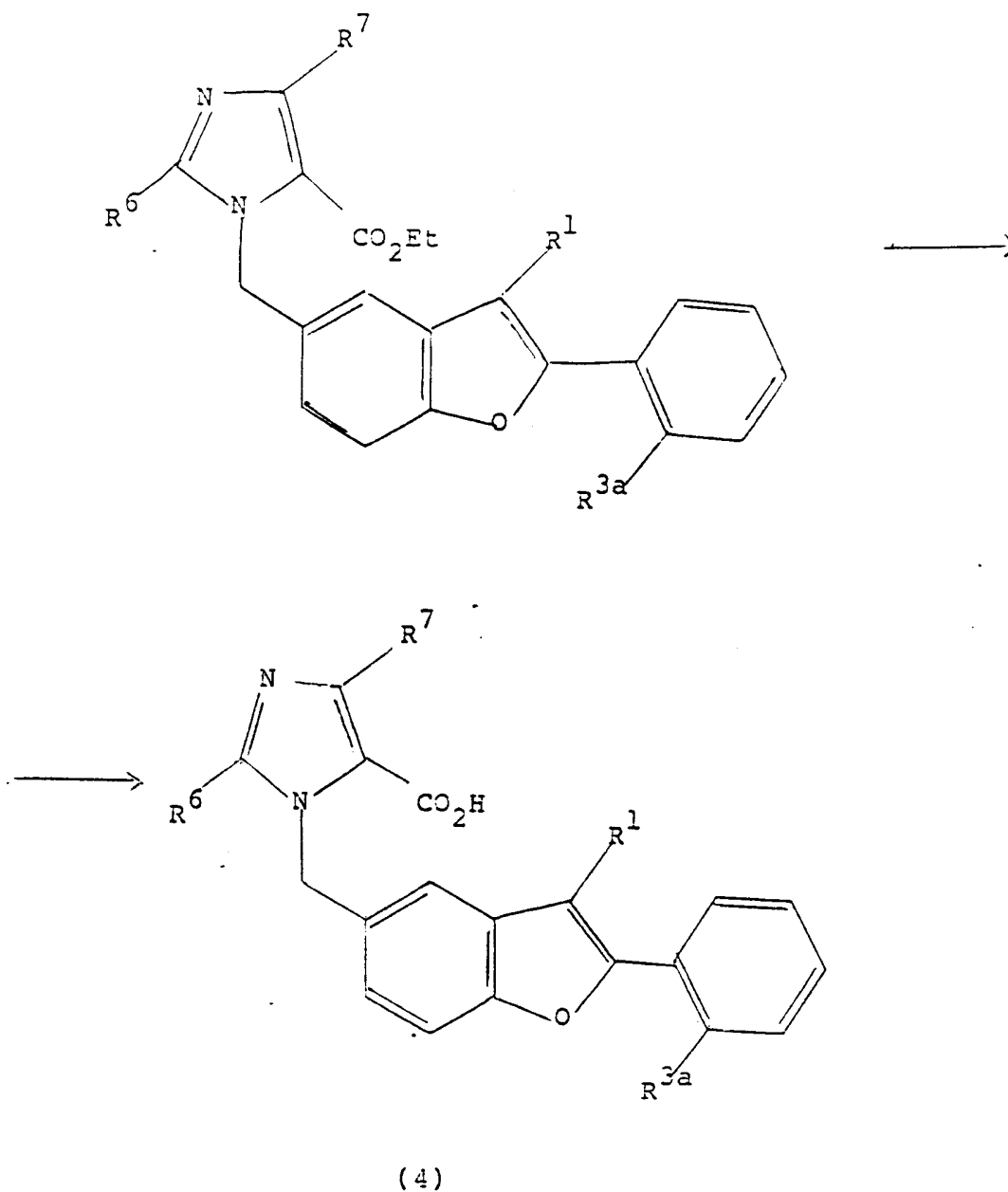
NMR-spektrum (CDCl_3) δ 1,29 (3H, t), 2,12 (3H, s), 4,25

(2H, q), 5,27 (2H, s), 7,1 - 7,4 (3H, m), 7,5 - 7,7 (2H, m), 7,84 (1H, m), 7,96 (1H, m).

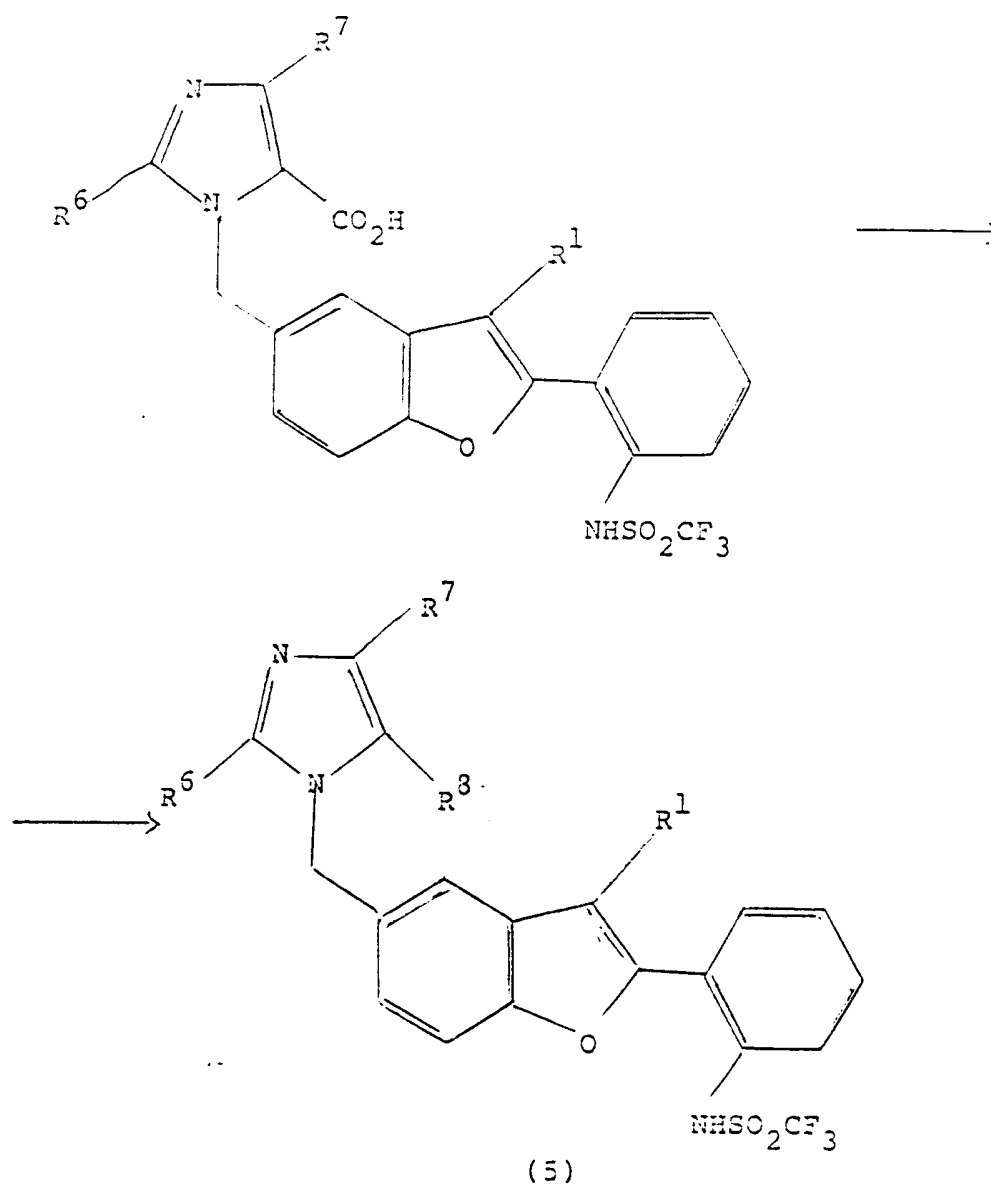
Produkty z příkladů 10 až 12 v tabulce 3 byly připraveny způsobem podle příkladu 3 podle rovnice 3



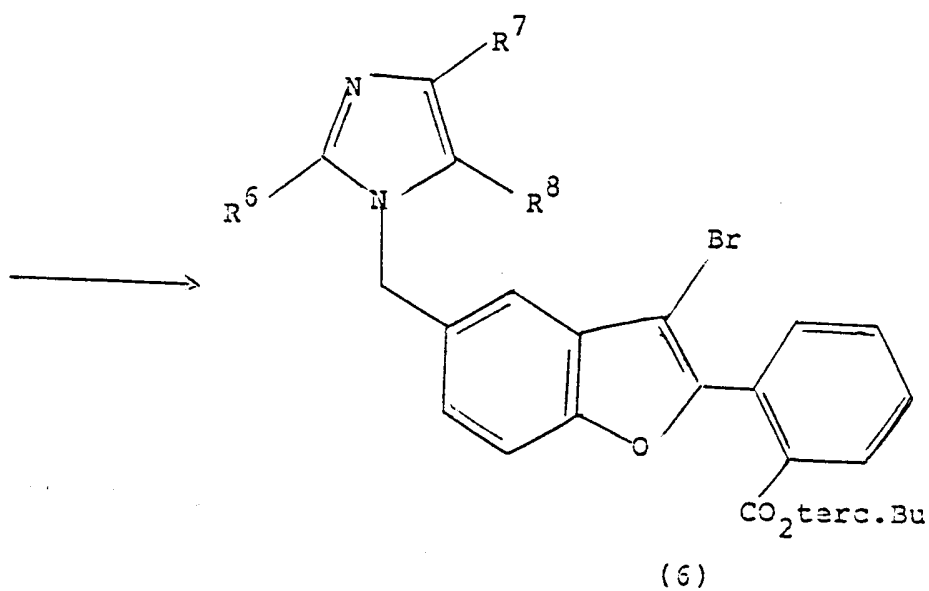
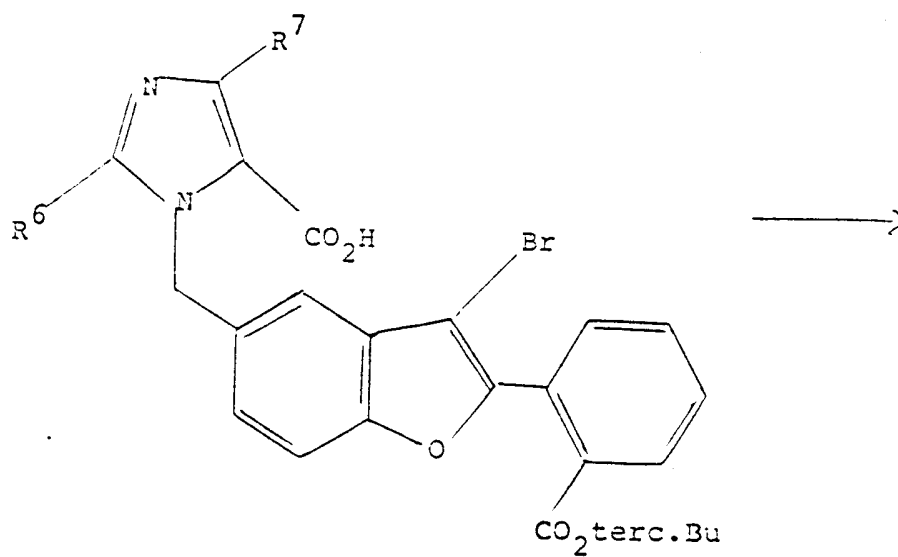
Produkty z příkladu 13 až 20 v tabulce 4 byly připraveny způsobem podle příkladu 5 podle rovnice 4



Produkty z příkladů 21 a 22 v tabulce 5 byly připraveny podle alternativního postupu z příkladu 6 při použití amoniaku nebo příslušného alkylaminu podle následující rovnice 5



Produkty z příkladů 23 až 34 v tabulce 6 byly připraveny alternativním postupem podle příkladu 6 při použití amoniaku nebo příslušného alkylaminu podle následující rovnice 6



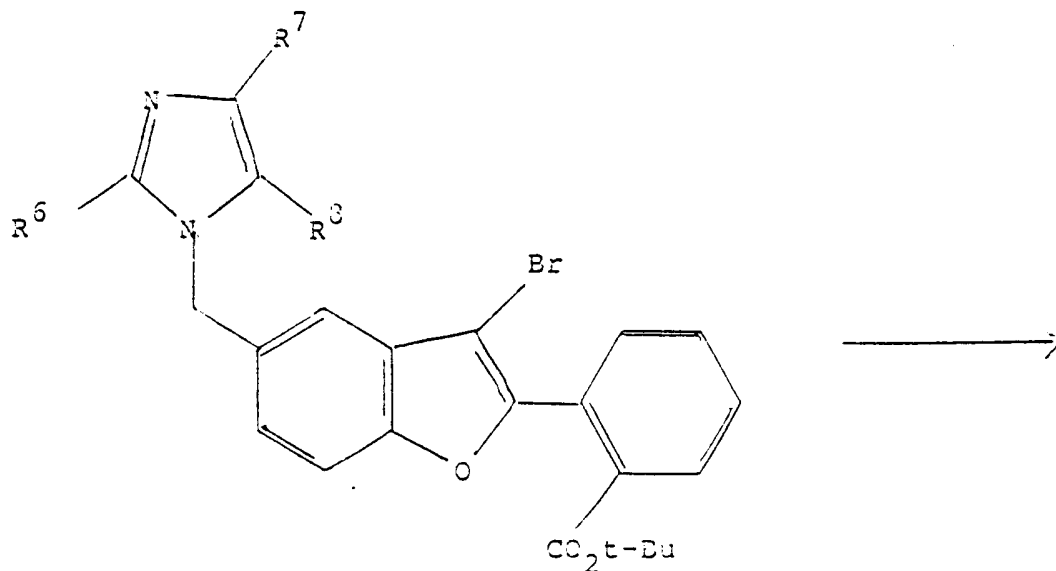
Příklad 35

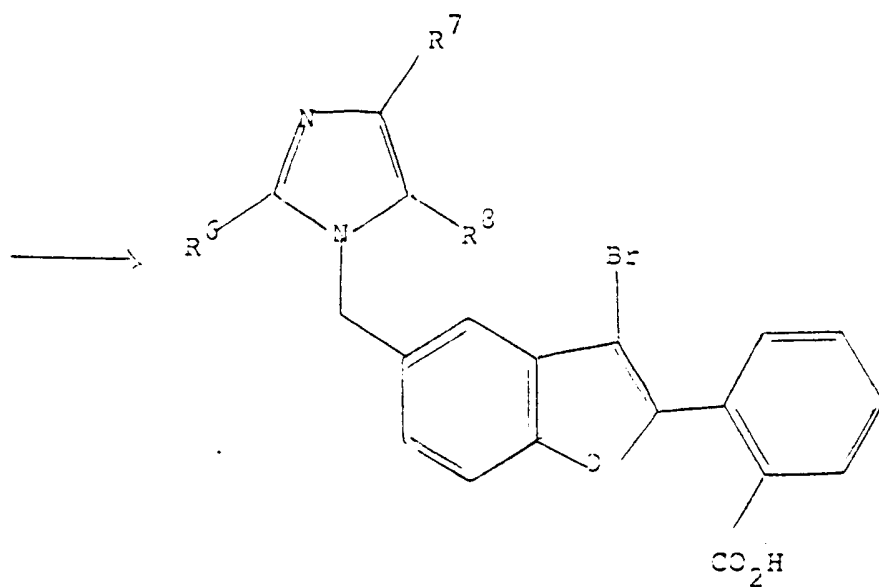
Kyselina 2-/3-brom-5-//4-cyklopropyl-2-ethyl-5-/(ethylamino)-
karbonyl/-1H-imidazol-1-yl/methyl/-2-benzofuranyl/benzoová

Roztok 0,175 g produktu z příkladu 24 ve 4 ml bezvodé kyseliny trifluoroctové se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a roztok se promyje 50 ml vody, pH se upraví na hodnotu 5 přidáváním vodného roztoku uhličitanu sodného. Organický extrakt se vysuší a odpaří, čímž se získá pevný odparek, který se nechá krystalizovat ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 0,12 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 182 až 194 °C.

T.l.c. systém F (10 : 1), $R_f = 0,4$.

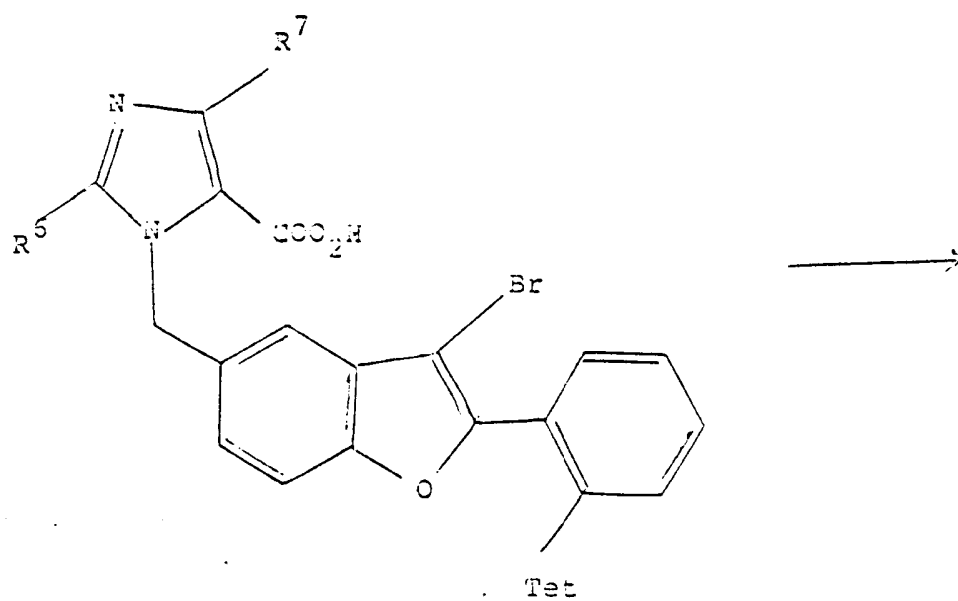
Produkty z příkladů 35 až 49 a 66 v tabulce 7 byly připraveny způsobem podle příkladu 35 (rovnice 7):

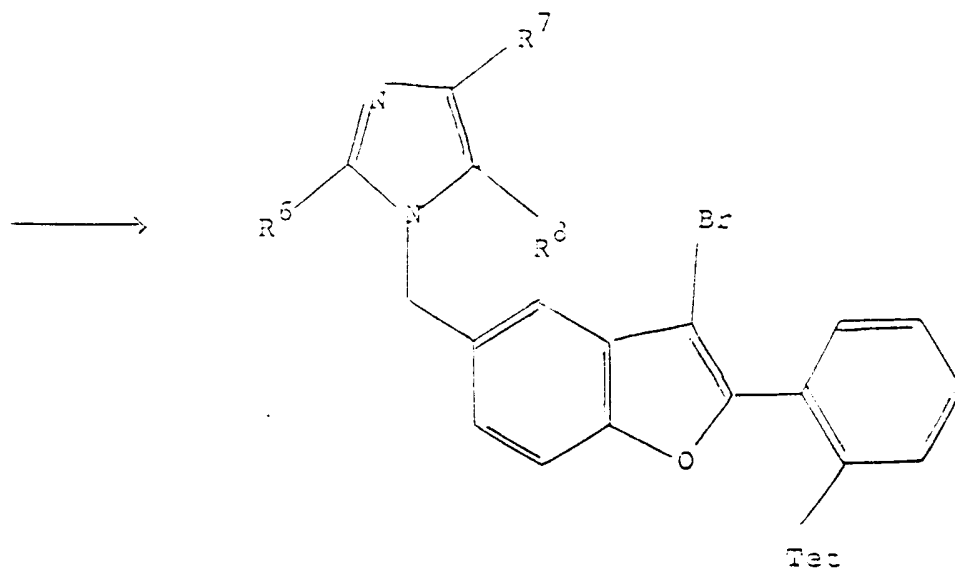




Rovnice 7

Produkty z příkladů 50 až 57 z tabulky 3 se připravují alternativním postupem z příkladu 6 při použití příslušného alkylaminu podle rovnice 8:





Rovnice 2

Příklad 58

4-cyklopropyl-N,2-diethyl-1-//2-/2-//(trifluormethyl)-
sulfonfyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/-methyl/-1H-imidazol-
-5-karboxamid

Roztok 0,25 g produktu z příkladu 3 v 15 ml ethylace-
tátu se míchá ve vodíkové atmosféře v přítomnosti 0,3 g 10%
paladia na aktivním uhlí ve formě 50% vodné pasty celkem
3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 70 mg pevného

uhličitanu sodného a reakce se nechá probíhat ještě 4 hodiny. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije systém F nejprve v poměru 20 : 1 a pak v poměru 5 : 1, čímž se získá 0,11 g výsledného produktu ve formě bílého prášku s teplotou tání 165 až 172 °C.

T.l.c. systém F 9 : 1, R_f = 0,65.

Příklad 59a

Sodná sůl 1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/-
-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-
-imidazol-5-karboxamidu

3,27 ml, 0,25 M roztoku hydroxidu sodného v ethanolu se po kapkách přidá k roztoku 0,5 g produktu z příkladu 6 v dusíkové atmosféře při teplotě 60 °C. Pak se roztok zchladí na teplotu místnosti a odpaří ve vakuu na objem 3 ml. Přidá se 20 ml etheru, čímž dojde k vysrážení bezbarvého prášku. Ether se slije a přidá se 20 ml čerstvého etheru. Pevný podíl se odfiltruje a suší, čímž se získá 397 mg výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

NMR-spektrum (DMSO-d₆) δ 0,83 (4H, m), 1,15 (3H, t), 2,17 (1H, m), 2,77 (2H, q), 5,61 (1H, s), 6,91 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,29 (3H, m), 7,50 (2H, m), 7,62 (2H, široký s).

Analýza pro C₂₅H₂₁BrF₃NaN₄O₄S · 2H₂O

vypočteno C 44,35, H 3,7, N 8,4 %

nalezeno C 44,4, H 3,3, N 8,0 %.

Příklad 59b

Draselná sůl 1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/-amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamidu

0,16 ml 1M roztoku hydroxidu draselného v ethanolu se přidá k roztoku 0,1 g produktu z příkladu 6 v 5 ml ethanolu při teplotě místnosti. Směs se 1 hodinu míchá a pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu až na objem reakční směsi 0,5 ml. Přidá se 5 ml etheru, čímž dojde k vysrážení bezbarvé pevné látky, která se odfiltruje, promyje se 2x5 ml etheru a suší, čímž se získá 70 mg výsledného produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ 0,90 (4H, m), 1,15 (3H, t), 2,16 (1H, m), 2,81 (2H, q), 5,62 (1H, s), 6,92 (1H, m), 3,13 (1H, dd), 7,30 (3H, m), 7,45 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,71 (2H, široký s).

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{KN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$

vypočtano C 43,2, H 3,8, N 8,1 %

nalezeno C 43,55, H 3,7, N 7,7 %.

Příklad 59c

Amonná sůl 1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/-amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamidu

0,2 ml koncentrovaného vodného amoniaku se přidá k roztoku 50 mg produktu z příkladu 6 v 1 ml ethanolu při teplotě místnosti. Směs se 30 minut míchá a pak se rozpouštědlo odpaří. Odparek se rozetře se 2 ml etheru a směs se

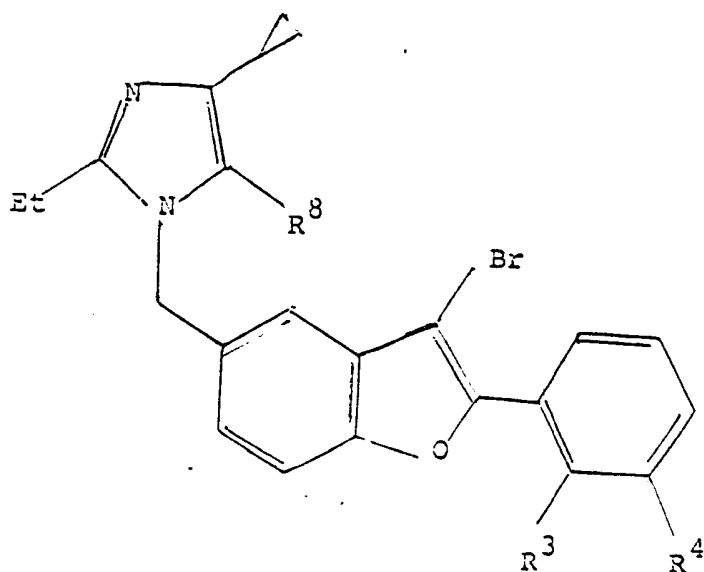
zfiltruje, čímž se získá 50 mg výsledného produktu jako bezbarvé pevné látky s teplotou tání 135 až 142 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{25}BrF_3N_5O_4S \cdot 2H_2O$

vypočteno C 45,2, H 4,4, N 10,5 %

nalezeno C 45,4, H 4,4, N 10,4 %.

Produkty z příkladů 60 a 61 v tabulce 9 byly připraveny způsobem pro výrobu produktu z příkladu 35. Produkty z příkladů 62 a 63 v tabulce 9 byly připraveny alternativním postupem z příkladu 6 při použití amoniaku. Produkty z příkladů 64 až 65 v tabulce 9 byly připraveny způsobem podle příkladu 5 (tabulka 9 se týká sloučenin s následujícím obecným vzorcem):



příklady 60 a 61: $R^8 = CO_2t-Bu \rightarrow CO_2H$

příklady 62 a 63: $R^8 = CO_2H \rightarrow CONH_2$ a

příklady 64 a 65: $R^3 = CO_2Me \rightarrow CO_2H$.

Příklad 63

Ethyl-4-cyklopropyl-2-ethyl-1-//3-methoxykarbonyl-2-/2-
-(methoxykarbonyl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-1H-imidazol-5-karboxylát

0,56 ml triethylaminu se přidá k roztoku 1 g příkladu 67 z tabulky 2c v 10 ml DMF, 10 ml methanolu a 3 ml THF. Pak se přidá ještě 163 mg paladiumacetátu a 299 mg 1,3-bis-(bifenylfosfin)propanu a systém se uzavře v atmosféře oxidu uhelnatého. Směs se 25 hodin zahřívá na teplotu 75 °C, pak se roztok koncentruje ve vakuu a dělí mezi 50 ml ethylacetátu a 2 x 50 ml 10% roztoku chloridu lithného. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu a odparek se čistí rychlou chromatografií, jako eluční činidlo se užije systém A v poměru 3 : 2, čímž se získá 551 mg výsledného produktu ve formě bílé pěny s teplotou tání 105 až 110 °C za rozkladu.

T.l.c. systém A, 2 : 1, $R_f = 0,38$.

Příklad 69

1,1-dimethylethyl-2-/3-brom-5-/(2-ethyl-4-cyklopropyl-
-1H-imidazol-1-yl)methyl/-2-benzofuranyl/benzoát

100 mg produktu z příkladu 17 se uloží do baňky a míchá se při teplotě 160 °C celkem 1,5 hodiny, jde o teplotu 40 °C nad teplotou tání. Výsledný pryžovitý materiál se rozpustí ve 25 ml ethylacetátu, roztok se promyje 2 x 25 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se získá 58 mg výsledného produktu ve formě oranžové pryžovité látky.

T.l.c. systém G 90 : 10 : 1, $R_f = 0,46$.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ 0,69 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,24 -
- 1,28 (m, 12H), 1,85 (m, 1H), 2,68 (q, 2H), 5,1 (s, 1H),
6,5 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H),
7,59 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,95 (m, 1H).

Obdobným způsobem je možno připravit také produkt z následujícího příkladu.

Příklad 70

N-/2-/3-brom-5-/(2-ethyl-4-cyklopropyl-1H-imidazol-1-yl)-
methyl/-2-benzofuranyl/fenyl/-2,2,2-trifluormethansulfonamid

Jako výchozí látka se užije produkt z příkladu 5,
výsledný produkt má teplotu tání 284 až 285 °C.

T.l.c. systém F 9 : 1, R_f = 0,33.

Příklad 71

N-/2-/3-brom-5-//5-(kyano ^{13}C)-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-
-imidazol-1-yl/methyl/-2-benzofuranyl/fenyl/-2,2,2-tri-
fluormethansulfonamid

Roztok 0,066 g meziprojektu 78 a 0,29 g triethyl-
aminu ve 27 ml dichlormethanu se zchladí na -70 °C za mí-
chání pod dusíkem. Pak se přidá roztok 0,045 g anhydridu
kyseliny trifluormethansulfonové v 1,8 ml dichlormethanu
a směs se nechá zteplat na teplotu místnosti. Pak se při-
dá ještě 0,015 g triethylaminu v 1 ml dichlormethanu a pak
0,0235 g anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové v 0,9 ml
dichlormethanu. Pak se směs zchladí na teplotu -70 °C a
přidá se ještě 0,0235 mg anhydridu kyseliny trifluormethan-
sulfonové v 0,9 ml dichlormethanu. Pak se směs znovu nechá

zteplat na teplotu místnosti. Přidá se 50 ml vody a tolik 11N vodného roztoku hydroxidu sodného, aby došlo k úpravě pH vodné fáze z hodnoty 1 na hodnotu 5. Dichlormethanová fáze se oddělí a vysuší, rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci při použití systému F v poměru 20 : 1. Výsledný materiál se rozetře s etherem, čímž se získá 0,066 g výsledného produktu ve formě běžové pěny.

T.l.c. systém F 10 : 1, $R_f = 0,64$.

$\nu_{\max}$ (nujol) 2161, 1203, 1143, 603 cm^{-1} .

Příklad 72

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-
-5-karboxamid-¹³C

K 0,253 g produktu z příkladu 71 se přidá 26 ml směsi koncentrovaného vodného amoniaku a vody v poměru 1 : 1, 5 ml methanolu a 11 ml vodného roztoku peroxidu vodíku s koncentrací 27,5 % hmotnostních a směs se míchá 80 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá ještě 150 ml ethylacetátu a 100 ml vody, vodná fáze se okyselí z pH 10,8 na pH 2,6 opatrným přidáním 20 ml 11N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Organický extrakt se postupně promyje 100 ml vody s obsahem 9 g metahydrogensířičitanu sodného 100 ml vody a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci, jako eluční činidlo se užije systém F v poměru 10 : 1. Odparek se nechá krystalizovat ze směsi ethanolu a vody, čímž se získá 0,160 g výsledného produktu ve formě bílé krystalické pevné látky s teplotou tání 203 až 210 °C.

T.l.c. systém F 5 : 1, $R_f = 0,62$.

Příklad 73

Ethyl-1-//2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Výsledný produkt se izoluje od produktu z mezipro-
duktu 40 a pak se čistí chromatografií na sloupci, jako
eluční činidlo se užije systém A v poměru 1 : 1. Teplota
tání produktu je 98 až 102 °C.

T.l.c. ether, $R_f = 0,6$.

Sloučeniny podle vynálezu byly zkoušeny in vitro na
antagonistický účinek na receptor angiotensinu II následu-
jícím způsobem. Od bílých králíčích samců kmene New Zealand
byly vypreparovány proužky aorty pro záznam isometrických
stahů jako odpovědi na kumulativní přidávání angiotensinu
II. Účinnost antagonistů se stanoví měřením jejich schop-
nosti posunout křivku odpovědi na kumulativní koncentraci
angiotensinu II. Byl použit postup podle publikace Ackerly
a další, Proc. Natl. Acad. Sci., 74, (12), str. 5725 - 28,
1977 s tím rozdílem, že bylo užito konečné koncentrace so-
lí ve fyziologickém roztoku podle tabulky 1.

T a b u l k a 1

složka	množství v mmol
Na ⁺	143,4
K ⁺	5,9
Mg ²⁺	0,6
Ca ²⁺	1,3

složka	množství v mmol
Cl^-	124,5
HPO_4^-	1,2
SO_4^{2-}	0,6
HCO_3^-	25,0
glukosa	11,1
indomethacin	0,005
kyselina askorbová	0,1

Tkáně se nejprve vystaví působení 80 mM draselných iontů a pak se promývají 0, 5, 10 a 15 minut poté, co se odpověď na draselné ionty ustálí na téže úrovni. Po dalších 45 minutách se provádí odpověď na kumulativní přidávání angiotensinu II ve formě křivky 0,1 nM až 0,1 mikromol po 10-násobných přírůstcích a tkáň se promyje stejně jako svrchu. Pak se v hodinových intervalech vytvoří druhá, třetí a čtvrtá křivka pro odpověď na kumulativní koncentraci angiotensinu II v rozmezí 0,1 nM až 0,1 mikromol při přidávání po trojnásobných přírůstcích, postupuje se tak, že se tkáň po provedení každé křivky 15 minut promývá a pak se tkáň 45 minut ponechá k dosažení rovnovážného stavu. Účinnost sloučenin podle vynálezu v koncentraci 30 mikromol na antagonismus na receptory angiotensinu II se zkouší tak, že se tyto látky přidají 40 minut před provedením čtvrté křivky odpovědi na kumulativní koncentraci angiotensinu II. Třetí a čtvrtá křivka se provede graficky a vypočítá se poměr koncentrací CR tak, že se hodnota EC_{50} angiotensinu II, získaná v přítomnosti antagonisty, to znamená ve čtvrté křivce, dělí EC_{50} pro angiotensin II v nepřítomnosti antagonisty, to znamená ve třetí křivce.

Účinnost zkoumaného antagonisty se vyjadřuje jako hodnota pK_b , která se vypočítá z následující rovnice:

$$pK_b = -\log \left[\frac{CR-1}{/antagonista/} \right]$$

Tato rovnice je přepisem rovnice 4, popsané v publikaci Furchgott, Handbook of Exp. Pharmacol., 33, str. 290, 1972, vyd. Blaschko a Muscholl.

V případě, že sloučenina potlačuje maximální odpověď na angiotensin II, stanoví se pK_b při použití techniky, používající dvojího recipročního záznamu pro velmi účinné antagonisty podle publikace T. P. Kenakin, Pharmacol. Rev., 36(3), str. 165 až 222, zvláště 203 až 204, 1984.

Sloučeniny podle vynálezu mají s výhodou pK_b v rozmezí 5 až 12. Bylo prokázáno, že sloučeniny podle vynálezu tedy působí inhibicí hormonu angiotensinu II a je možno je použít k léčení stavů, při nichž je žádoucí dosáhnout inhibice účinku angiotensinu II. Sloučeniny z jednotlivých příkladů byly účinné při svrchu uvedeném testu.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, solvátů nebo metabolicky labilní estery, přijatelné z fyziologického hlediska je tedy možno využít při léčení stavů, spojených s příliš vysokou nebo neřízenou účinností hormonu angiotensinu II.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, solvátů nebo metabolicky labilní estery, přijatelné z fyziologického hlediska jsou využitelné k výrobě farmaceutických pro-

středků pro léčení stavů, spojených s příliš vysokým nebo neřízeným účinkem angiotensinu II.

Vzhledem ke svému antagonistickému účinku na receptory angiotensinu II jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné zejména pro léčení stavů, spojených s aktivací systému renin-angiotensin.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich soli, solváty a metabolicky labilní estery, přijatelné z fyziologického hlediska je tedy možno využít k léčení stavů, spojených s aktivací systému renin-angiotensin.

V dalším provedení vynálezu je možno použít sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, solváty a metabolicky labilní estery pro výrobu farmaceutických prostředků, určených k léčení stavů, spojených s aktivací systému renin-angiotensin.

V následujících příkladech budou uvedeny některé farmaceutické prostředky, obsahující sloučeniny podle vynálezu a použitelné ke svrchu uvedeným účelům. Pod pojmem "účinná složka" se rozumí sloučenina obecného vzorce I.

Farmaceutický příklad 1.

Tablety pro perorální podání A

účinná složka	700 mg
sodná sůl glykolátu škrobu	10 mg
mikrokrystalická celulóza	50 mg
stearan hořečnatý	4 mg

Účinná složka a mikrokrystalická celulóza se prosejí sítem s průměrem ok 40 mesh a smísí ve vhodném mísícím zařízení. Sodná sůl glykolátu škrobu a stearan hořečnatý se

protlačí sítem s průměrem ok 60 mesh, tyto složky se přidají k předchozí práškové směsi a výsledná směs se mísí až do homogenity. Pak se směs lisuje na automatickém tabletovacím lisu na tablety s požadovaným průměrem. Tablety je možno opatřit tenkým polymerním povlakem podle známých postupů. Do tohoto povlaku je možno přidávat pigment.

Farmaceutický příklad 2

Tableta pro perorální podání B

účinná složka	500 mg
laktosa	100 mg
kukuřičný škrob	50 mg
polyvinylpyrrolidon	3 mg
sodná sůl glykolátu škrobu	10 mg
stearan hořečnatý	4 mg
hmotnost tablety	667 mg

Účinná složka, laktosa a kukuřičný škrob se protlačí sítem s průměrem ok 40 mesh a prášková směs se promísí ve vhodném mísicím zařízení. Pak se připraví vodný roztok polyvinylpyrrolidonu s koncentrací 5 až 10 % hmotnostních. Tento roztok se pak přidá k práškové směsi a směs se mísí až do vzniku granulátu. Tento granulát se pak protlačí sítem s průměrem ok 12 mesh a získaný granulát se suší v sušicí peči nebo v sušicím zařízení s vířivou vrstvou. Zbývající složky se protlačí sítem s průměrem ok 60 mesh a přidají se k sušenému granulátu. Výsledná směs se pak lisuje v automatickém tabletovacím lisu na tabletu s požadovaným průměrem.

Tablety je možno opatřit tenkým polymerním povlakem známým způsobem, do povlaku je možno přidat pigment.

Farmaceutický příklad 3

Kapsle, určené k inhalaci

účinná složka	1 mg
laktosa	24 mg

Účinná složka, zpracovaná na velmi jemné částice se středním váženým průměrem přibližně 5 mikrometrů se smísí s laktosou ve vhodném mísícím zařízení a získaná homogenní směs se pak plní do kapslí z tvrdé želatiny č. 3.

Obsah takto připravených kapslí je možno podávat při použití přístroje pro inhalaci práškových materiálů.

Farmaceutický příklad 4

Prostředek pro injekční podání

účinná složka	1,00 % hmotnostních
voda pro injekce B.P.	do 100,00 % hmotnostních

Chlorid sodný je možno přidat k dosažení isotonicity roztoku a pH je možno upravit tak, aby bylo možno dosáhnout stálosti roztoků a/nebo snadnějšího rozpuštění účinné složky pomocí zředěné kyseliny nebo zásady nebo vhodného pufru. Je možno přidat i antioxidační látky a chelatační látky pro kovy.

Roztok se připraví, vyčeří a plní do ampulí, které se zataví a pak se sterilizují v autoklávu. Sterilizaci je možno provést také filtrací a ampule plnit za aseptických podmínek, popřípadě pod dusíkem.

Tabulka 1a (rovnice 1a)

mezipro- dukt č.	Výchozí látka	R ³	R ⁶	R ⁷	další údaje
meziprodukty					
29	28 + 57	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Pr	T.l.c. systém A (1:3) Rf=0,19
30	28 + 60	CO ₂ t-Bu	n-Bu	c-Pr	Analýza xl,x2
31	28 + 59	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Bu	teplota tání 118-120 °C
32	11 + 57	tet-P	n-Pr	c-Pr	T.l.c. systém A (2:1) Rf=0,53
33	28 + 13	CO ₂ t-Bu	Et	c-Pr	T.l.c. systém A (1:1) Rf=0,3
34	28 + 61	CO ₂ t-Bu	-CH ₂ -c-Bu	CF ₃	T.l.c. systém A (1:3) Rf=0,4
35	6 + 58	NHt-BOC	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	T.l.c. systém A (1:3) Rf=0,28
38 ^{x18}	6 + 67	NHt-BOC	-CH ₂ c-Pr	Cl	T.l.c. petrolether:ether (1:) Rf = 0,4

Tabulka 1b (rovnice 1b)

mezipro- dukt č.	výchozí látka	R ¹	R ⁶	R ⁷	další údaje
meziprodukty					
37	42	Et	Et	c-Pr	T.l.c. systém C (150:8:1) Rf = 0,5
38	35	Br	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	T.l.c. systém A (1:1) Rf=0,36
39	69	Br	-CH ₂ -c-Pr	Cl	T.l.c. ether Rf = 0,25

Tabulka 2a (rovnice 2a)

mezipro- dukt č.	výchozí látka	R ³	R ⁴	další údaje
meziprodukty				
46	43	CO ₂ t-Bu	F	Analýza: C ₂₀ H ₁₉ FO ₃ vypočteno C 73,6, H 5,9 % nalezeno C 73,1, H 5,8 %
47	43	CO ₂ t-Bu	Cl	Analýza: C ₂₀ H ₁₉ ClO ₃ vypočteno C 70,1, H 5,6 % nalezeno C 70,1, H 5,6 %
48	43	CO ₂ Me	Cl	T.l.c. systém I (1:3) RF=0,75

Tabulka 2b (rovnice 2b)

mezipro- dukt č.	výchozí látka	R ¹	R ³	R ⁴	další údaje
49	meziprodukty 45	Br	CO ₂ Me	F	T.l.c. systém A (1:3) Rf=0,4
50	46	H	CO ₂ t-Bu	F	T.l.c. systém A (1:4) Rf=0,45
51	47	H	CO ₂ t-Bu	Cl	T.l.c. systém A (1:6) Rf=0,5
52	48	Br	CO ₂ Me	Cl	T.l.c. systém A (1:1) Rf=0,85

Tabulka 2c (rovnice 2c)

mezipro- dukt č.	výchozí látka	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	další údaje
	meziprodukty					
53	49 + 64	Br	CO ₂ Me	F	CO ₂ t-Bu	T.l.c.systém A(2:1) Rf=0,6
54	50 + 13	H	CO ₂ t-Bu	F	CO ₂ Et	T.l.c.systém A (1:1) Rf=0,4
55	51 + 13	H	CO ₂ t-Bu	Cl	CO ₂ Et	NMR x15
56	52 + 64	Br	CO ₂ Me	Cl	CO ₂ t-Bu	NMR x20
příklad č. 67	70 + 13	Br	CO ₂ Me	H	CO ₂ Et	T.l.c. systém A (1:1) Rf=0,15 teplota tání 145-146 °C

Tabulka 3 (rovnice 3)

Příklad č.	výchozí látka	R ¹	R ⁶	R ⁷	další údaje.
meziprodukty					
10	37	Et	Et	c-Pr	T.l.c. systém A (2:1) Rf=0,44 teplota tání 92-94 °C
11	38	Br	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	T.l.c. systém A (1:1) Rf=0,43 NMR x19
12	39	Br	-CH ₂ -c-Pr	Cl	T.l.c. ether:kyselina octová 50:1 Rf = 0,5 teplota tání: 76-81 °C

Tabulka 4 (rovnice 4)

příklad č.	výchozí látky	R ¹	R ^{3a}	R ⁶	R ⁷	T.l.c.		další údaje	
						systém	Rf=	tepl.tání °C	jiné
						meziprodukty			
13	29	Br	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Pr	G(200:5:2)	0,13		analýza ^{x3}
14	30	Br	CO ₂ t-Bu	n-Bu	c-Pr			109-115	analýza ^{x4}
15	31	Br	CO ₂ t-Bu	n-Pr	c-Bu	F/9:1)	0,44	134-136	

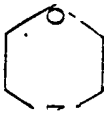
Tabulka 4 (pokračování)

příklad č.	výchozí látky	R ¹	R ^{3a}	R ⁶	R ⁷	T.l.c. systém	Rf=	další údaje tepl.tání OC	jiné
meziprodukty									
16	32	Br	Tet	n-Pr	c-Pr	G(100:10:5)	0,32		NMR x5, x6
17	33	Br	CO ₂ t-Bu	Et	c-Pr	F(10:1)	0,5	118-121	
18	příkl.15	Br	CO ₂ H	n-Pr	c-Bu	F(9:1)	0,26	172-174	
19	příkl.10	Et	NH ₂ SO ₂ CF ₃	Et	c-Pr	G(100:10:2)	0,54	159-164 (rozklad)	
20	příkl.68	CO ₂ H	CO ₂ H	Et	c-Pr			235-238	hmotové spektrum MH ⁺ (vypočteno) 475 MH ⁺ (nalezeno) 475
74	příkl.11	Br	NH ₂ SO ₂ CF ₃	CH ₂ -c-Bu	i-Pr	F(9:1)	0,55	180-182 (rozklad)	
75	příkl.12	Br	NH ₂ SO ₂ CF ₃	-CH ₂ -c-Pr	Cl	F(100:6)	0,45		NMR x22

Tabulka 5 (rovnice 5)

příklad č.	výchozí látky	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	další údaje			
						T.l.c. systém	Rf=	teplota tání °C	jiné
21	př. 10	Et	Et	c-Pr	CONH ₂	F(10:1)	0,7	130-135	
22	př. 5	Br	Et	c-Pr	CON(CH ₃) ₂	F(9:1)	0,53		Analýza ^{x7}
76	př. 74	Br	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	CONH ₂	F(9:1)	0,53		analýza ^{x26}
77	př. 75	Br	-CH ₂ -c-Pr	Cl	CONH ₂	F(100:6)	0,45		n.m.f. ^{x23}

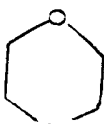
Tabulka 6 (rovnice 6)

		další údaje				
příklad č.	výchozí látko	R ⁶	R ⁷	R ⁸	T.l.c.	
					systém	Rf= teplota tání °C
23	příklad 17	Et	C-Pr	CONH-Pr	A(3:1)	0,19 125-127
24	17	Et	C-Pr	CONHET	ether	0,5 132-133
25	13	n-Pr	C-Pr	CONHET	G(90:10:1)	0,48 x8
26	14	n-Bu	C-Pr	CON 	F(10:1)	0,7 x9
27	14	n-Bu	C-Pr	CONH ₂	F(10:1)	0,7 106-108
28	15	n-Pr	C-Bu	CONH ₂	J(1:1)	0,22 x10
29	15	n-Pr	C-Bu	CONHET	J(1:1)	0,4 x11

Tabulka 6 (pokračování)

příklad č.	výchozí látko	R ⁶	R ⁷	R ⁸	další údaje			
					systém	T.l.c. Rf=	teplota tání °C	jiné
příklad								
30	17	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CF ₃	ether	0,49	129-132	
31	17	Et	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	ether	0,5	146-148	
32	17	Et	c-Pr	CONHCH ₂ -c-Pr	G(45:5:1)	0,66		x12
33	13	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ Py	I(4:1)	0,27		x13
34	17	Et	c-Pr	CONHCO ₂ Ph	F(10:1)	0,4		x14

Tabulka 7 (rovnice 7)

příklad č.		výchozí látky		R ⁶ R ⁷ R ⁸		další údaje		
						T.l.c. systém	R _f =	teplota tání °C jiné
36	příkl. 23	Et	c-Pr	CONH-i-Pr	G(90:10:1)	0,48	232-234	
37	příkl. 13	n-Pr	c-Pr	CO ₂ H	G(90.10(1)	0,3	159-161	
38	příkl. 25	n-Pr	c-Pr	CONHET	G(90:10:1)	0,32	179-181	
39	mezipr. 33	Et	c-Pr	CO ₂ Et	F(10:1)	0,45	210-212	
40	příkl. 26	n-Bu	c-Pr	CON 	F(10:1)	0,55	125-129	
41	příkl. 27	n-Bu	c-Pr	CONH ₂	F(10:1)	0,4	234-236	
42	příkl. 30	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CF ₃	H(100:1)	0,33	234-235	
43	příkl. 28	n-Pr	c-Bu	CONH ₂	F(9:1)	0,63	222-223	
44	příkl. 29	n-Pr	c-Bu	CONHET	F(9:1)	0,53	195-196	
45	mezipr. 34	-CH ₂ -c-Bu	CF ₃	CO ₂ Et	Λ(1:1)	0,6	92-94	

Tabulka 7 (pokračování)

příklad č.	výchozí látky	R ⁶	R ⁷	R ⁸	další údaje		
					T.l.c. systém	Rf=	tepnota tání °C jiné
46	příkl. 31	Et	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	F(10:1)	0,6	236-237
47	příkl. 32	Et	c-Pr	CONHCH ₂ -c-Pr	G(90:10:1)	0,28	205-206
48	příkl. 33	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ Py	G(90:10:1)	0,71	163-165
49	příkl. 34	Et	c-Pr	CONHSO ₂ Ph	F(10:1)	0,25	170-174
66	příkl. 14	n-Bu	c-Pr	CO ₂ H	F(10:1)	0,25	187-189

Tabulka 8 (rovnice 8)

příklad č.	výchozí látky	R ⁶	R ⁷	R ⁸	další údaje		
					systém	Rf=	tepnota tání °C
příklad							
50	4	Et	c-Pr	CONH ₂ Et	G(100:10:1)	0,42	155-160
51	4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CH- (CH ₃) ₂	G(200:10:2)	0,14	236-238
52	16	n-Pr	c-Pr	CONH ₂ Et	G(100:10:5)	0,36	210
53	16	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ C- (CH ₃) ₃	G(100:10:5)	0,56	197-199
54	4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ CF ₃	G(80:4:1)	0,25	220-223
55	4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	F(20:1)	0,2	228-232
56	4	Et	c-Pr	CONHCH ₂ -c-Hex	G(100:10:1)	0,4	238-240
57	16	n-Pr	c-Pr	CONHCH ₂ Ph	G(100:10:5)	0,25	131-133

jiné

Tabulka 9

příklad č.	výchozí látky	R ³	R ⁴	R ⁸	další údaje		
					T.l.c. systém	Rf=	teplota tání °C
60	mezipr. 53	CO ₂ Me	F	CO ₂ H	-	-	x16
61	mezipr. 56	CO ₂ Me	Cl	CO ₂ H	-	-	x21
62	příkl. 60	CO ₂ Me	F	CONH ₂	C(150:8:1)	0,4	201-203
63	příkl. 61	CO ₂ Me	Cl	CONH ₂	C(150:8:1)	0,4	72-75
64	příkl. 62	CO ₂ H	F	CONH ₂			133-136
65	příkl. 63	CO ₂ H	Cl	CONH ₂			245-248

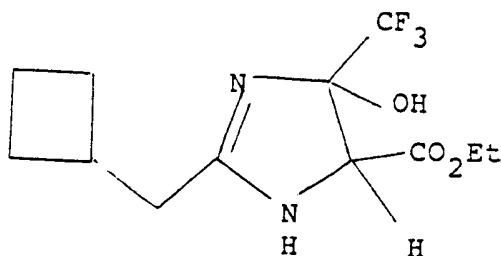
Tabulka 10

meziprodukt č.	R ⁶	R ⁷	R ⁸	další údaje
57	n-Pr	c-Pr	CO ₂ Ht	T.l.c. systém F (20:1) Rf=0,46
58	-CH ₂ -c-Bu	i-Pr	CO ₂ Et	teplota tání 137-139
59	n-Pr	c-Bu	CO ₂ Et	teplota tání 116-118
60	n-Bu	c-Pr	CO ₂ Et	T.l.c. ether Rf=0,55
61	-CH ₂ -c-Bu	CF ₃	CO ₂ Et	teplota tání 126-128 x17

- x1 analýza pro $C_{33}H_{37}BrN_2O_5$
vypočteno C 63,8, H 6,0, N 4,5 %
nalezeno C 63,6, H 5,9, N 4,2 %
- x2 jako rozpouštědlo byl použit DMSO místo DMF
- x3 analýza pro $C_{30}H_{31}BrN_2O_5$
vypočteno C 62,2, H 5,4, N 4,8 %
nalezeno C 62,6, H 5,5, N 4,4 %
- x4 analýza pro $C_{31}H_{33}BrN_2O_5$
vypočteno C 62,7, H 5,6, N 4,7 %
nalezeno C 62,8, H 5,75, N 4,4 %
- x5 n.m.r. (CH_3OH-d_4) δ 0,9 (7H, m), 1,48 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,65 (2H, m), 2,79 (1H, m), 5,81 (2H, s), 7,09 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,3 (2H, d), 7,58 (2H, m), 7,8 (2H, m).
- x6 Produkt byl izolován ve formě acetátu.
- x7 analýza pro $C_{27}H_{26}BrF_3N_4O_4S$
vypočteno C 50,2, H 4,1, N 8,65 %
nalezeno C 50,0, H 4,1, N 8,6 %.
- x8 n.m.r. ($CDCl_3$) δ 0,9 - 1,05 (7H, m), 1,2 - 1,25 (12H, m), 1,63 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,59 (2H, m), 3,45 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,38 (1H, široký t), 7,08 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,92 (1H, m).
- x9 n.m.r. ($CDCl_3$) δ 0,85 - 0,95 (7H, m), 1,3 (9H, s), 1,4 (2H, m), 1,68 (4H, m), 2,73 (2H, t), 3,45 - 3,65 (8H, široký m), 5,30 - 5,50 (2H, široký), 7,05 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,5 - 7,65 (2H, m), 7,7 (1H, d), 7,93 (1H, d).

- x10 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,95 (3H, t), 1,26 (9H, s), 1,67 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,3 (2H, m), 2,55 - 2,65 (4H, m), 3,78 (1H, m), 5,5 (2H, široký s), 5,63 (2H, s), 7,04 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,56 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,93 (1H, m).
- x11 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,95 (3H, t), 1,18 (3H, t), 1,25 (9H, s), 1,65 (2H, m), 1,9 - 2,1 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,4 (2H, m), 3,68 (1H, m), 5,57 - 5,6 (3H, m), 7,08 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,56 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,92 (1H, m).
- x12 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,24 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,98 - 1,08 (4H, m), 1,2 (3H, t), 1,25 (9H, s), 2,02 (1H, m), 2,64 (2H, q), 3,28 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,58 (1H, široký t), 7,08 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,5 - 7,6 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m).
- x13 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,92 (3H, t), 1,02 - 1,07 (4H, m), 1,25 (9H, s), 1,64 (2H, m), 1,98 (1H, m), 2,59 (2H, m), 3,44 (2H, m), 5,67 (2H, s), 6,38 (1H, široký t), 7,08 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,93 (1H, m).
- x14 n.m.r. (CDCl_3) δ 1,1 - 1,3 (16H, m), 2,24 (1H, m), 2,62 (2H, q), 5,55 (2H, s), 6,88 (1H, dd), 7,1 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,46 - 7,62 (5H, m), 7,69 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,07 (2H, d), 9,16 (1H, široký s).
- x15 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,9 - 1,1 (4H, m), 1,18 (3H, t), 1,28 (3H, t), 1,6 (9H, s), 2,58 - 2,7 (3H, m), 4,25 (2H, q), 5,58 (2H, s), 6,9 - 7,0 (2H, m), 7,14 (1H, široký s), 7,35 - 7,42 (3H, m), 7,68 (1H, dd).
- x16 Užije se bez izolace - příklad 62.

x17 Zpočátku se izoluje ve formě sloučeniny se vzorcem



a pak se dehydratuje způsobem, popsaným pro meziprodukt 62 za vzniku požadovaného imidazolového derivátu.

- x18 Meziprodukt 36 je imidazol-5-karboxaldehydový derivát, který je možno převést na kyselinu způsobem, popsaným pro meziprodukt 68.
- x19 n.m.r. (CDCl_3) δ 1,24 - 1,33 (9H, m), 1,68 - 1,88 (4H, m), 1,97 - 2,08 (2H, m), 2,69 (1H, m), 2,81 (2H, m), 3,62 (1H, m), 4,23 (2H, q), 5,63 (2H, s), 7,02 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,4 - 7,56 (3H, m), 7,69 (1H, m), 7,83 (1H, m).
- x20 n.m.r. (DMSO-d_6) δ 0,85 - 0,95 (4H, m), 1,13 (3H, t), 1,47 (9H, s), 2,5 - 2,7 (3H, m), 3,8 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,15 (1H, dd), 7,28 (1H, široký s), 7,68 - 7,85 (3H, m), 8,14 (1H, dd).
- x21 Užije se bez čištění - příklad 61.
- x22 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,63 (2H, d), 5,69 (2H, s), 7,05 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,44 (1H, ddd), 7,55 (1H, ddd), 7,68 (1H, dd), 7,70 (1H, široký s), 7,82 (1H, dd).
- x23 n.m.r. (CDCl_3) δ 0,18 (2H, m), 0,55 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,62 (2H, d), 5,68 (1H, široký s), 5,77 (2H, s),

6,68 (1H, široký s), 7,06 (1H, dd), 7,22 (1H, d),
7,43 (1H, d), 7,45 (1H, ddd), 7,55 (1H, ddd), 7,69
1H, dd), 7,84 (1H, dd), 8,0 (1H, široký s).

x24 n.m.r. (DMSO-d₆) δ 0,9 (2H, m), 1,4 (3H, t), 2,16 -
- 2,21 (1H, m), 2,92 (2H, široký q), 5,7 (2H, široký
s), 7,23 (1H, d), 7,4 - 7,8 (5H, m), 7,8 - 8,0 (2H, m).

x25 n.m.r. (CD₃OD) δ 0,95 (2H, m), 1,15 - 1,3 (5H, m),
2,1 - 2,25 (1H, m), 3,05 (2H, q), 5,77 (2H, široký s),
7,32 (H, dd), 7,5 - 7,7 (4H, m), 7,9 (1H, dd).

x26 Analýza pro C₂₈H₂₈BrF₃N₄O₄S . 0,3H₂O
vypočteno C 51,0, H 4,4, N 8,5 %
nalezeno C 50,55, H 4,3, N 8,1 %.

Mimoto byly připraveny ještě následující meziprodukty:

Meziprodukt 79

Kyselina 2-(5-methyl-2-benzofuranyl)benzoová

10,0 g meziprodktu 7 se uvede do suspenze v glyce-
rolu a zahřívá na 120 °C v dusíkové atmosféře. Pak se přidá
ještě 12,0 g hydroxidu draselného po jednotlivých podílech
a reakční směs se zahřeje na 170 °C. Po 3 hodinách se směs
zchladí a vlije do 200 ml vody. Pak se po kapkách přidá
ještě 100 ml 2M kyseliny chlorovodíkové za stálého míchání.
Výsledná žlutavě zbarvená pevná látka se oddělí filtrací a
suší ve vakuu, čímž se získá 12,05 g výsledného produktu.

T.l.c. při použití směsi hexanu, ethylacetátu a kyseliny
octové 15 : 5 : 1, R_f = 0,43.

Meziprodukt 80

(±)-3-chlor-5-methylspiro/benzofuran-2(3H),1'(3'H)-
isobenzofuran/-3'-on

11,95 g meziproduktu 79 se rozpustí ve 300 ml 1,4-dioxanu a přidají se 4 ml vody. Směs se uloží do dusíkové atmosféry. Pak se k roztoku za míchání přidá 7,67 g N-chlor-sukcinimidu a roztok se pak zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, zředí se 300 ml ethylacetátu a promyje 3 x 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organický roztok se pak odpaří ve vakuu na 20,2 g pevné látky, která se rozetře s 350 ml methanolu a směs se zfiltruje, čímž se získá 7,22 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

T.l.c. systém J 1 : 3, $R_f = 0,49$.

Meziprodukt 81

Kyselina 2-(3-chlor-5-methyl-2-benzofuranyl)benzoová

7,135 g meziproduktu 80 se uvede do suspenze ve 250 ml toluenu a pak se pomalu v průběhu 5 minut přidá 4,58 g 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-enu. Suspenze se zahřeje na teplotu 45 °C a pak se 3 hodiny míchá. Vzniklý roztok se ještě 1 hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zchladí, zředí se 500 ml toluenu a protřepává nejprve s 250 ml kyseliny chlorovodíkové a pak s 250 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší a odpaří ve vakuu, čímž se získá 6,73 g výsledného produktu jako žluté pevné látky.

T.l.c. při použití hexanu, ethylacetátu a kyseliny octové
15 : 5 : 1, $R_f = 0,50$.

Meziprodukt 82

1,1-dimethylethyl-/2-(3-chlor-5-methyl-2-benzofuranyl)-
-fenyl/karbamát

Výsledný produkt se získá při použití meziproduktu 81
způsobem, popsaným pro přípravu meziproduktu 5.

T.l.c. systém A 1 : 16, $R_f = 0,25$.

Meziprodukt 83

1,1-dimethylethyl-/2-/5-(brommethyl)-3-chlor-2-benzofuranyl/-
fenyl/karbamát

Výsledný produkt se získá při použití meziproduktu 82
způsobem, popsaným pro přípravu meziproduktu 6.

T.l.c. systém A 1 : 10, $R_f = 0,25$.

Meziprodukt 84

Ethyl-1-//3-chlor-2-/2-//(1,1-dimethylethoxy)karbonyl/-
amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-
-1H-imidazol-5-karboxylát

Výsledný produkt se získá při použití meziproduktu 13
a meziproduktu 83 způsobem, který byl popsán pro přípravu
meziproduktu 19.

T.l.c. systém A 2 : 3, $R_f = 0,26$.

Meziprodukt 85

Ethyl-1-//2-(2-aminofenyl)-3-chlor-5-benzofuranyl/methyl/-
-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Výsledný produkt se získá při použití meziproduktu 84 způsobem, popsaným pro přípravu meziproduktu 23.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,29$.

Meziprodukt 86

2,2,2-trifluor-1-/5-methyl-2-/(2-nitrofenyl)methoxy/fenyl/-
ethanon

Roztok 6,9 g 2-nitrobenzylalkoholu ve 100 ml 1,4-dioxanu se přidá ke směsi 6,23 g 2,2,2-trifluor-1-/2-hydroxy-5-(methyl)fenyl/ethanonu, popsaného v evropském patentovém spisu č. 434 249, zveřejněném 26. června 1991, 0,458 g jodidu sodného a 4,64 g uhličitanu draselného v 60 ml N,N-dimethylacetamidu. Směs se míchá 18 hodin, pak se přidá 500 ml destilované vody a vzniklá suspenze se míchá ještě 2 hodiny. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se 300 ml směsí 1,4-dioxanu a vody 1 : 1 a pak ještě 3 x 50 ml vody a pak se suší na vzduchu při zvýšené teplotě, čímž se získá 7,37 g výsledného produktu ve formě bleděžluté pevné látky.

T.l.c. systém A 1 : 6, $R_f = 0,38$.

Meziprodukt 87

2,3-dihydro-5-methyl-2-(2-nitrofenyl)-3-(trifluormethyl)-
-3-benzofuranol, diastereoisomery ci a trans

246 mg methoxidu sodíku se za chlazení na 0 °C přidá k roztoku 4,363 g meziproduktu 86 ve 40 ml N,N-dimethyl-acetamidu a vzniklá směs se míchá 3 hodiny. Pak se přidá ještě 100 ml destilované vody a vodná vrstva se extrahuje 2 x 100 ml a pak ještě 80 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 80 ml vody a 2 x 100 ml 10% vodného roztoku chloridu lithného, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu na olej. Po čištění rychlou chromatografií, při níž se jako eluční činidlo užije systém A nejprve v poměru 1 : 10 a pak postupně až v poměru 1 : 3 se získá 1,33 g a 2,11 g uvedených diastereoisomerů ve formě bledě žlutých pevných látek.

T.l.c. systém A 1 : 3, R_f = 0,42 a 0,21.

Meziprodukt 88

5-(brommethyl)-2-(2-nitrofenyl)-3-(trifluormethyl)benzofuran

Roztok 5,727 g diastereoisomerů meziproduktu 87 v 50 ml anhydridu kyseliny octové s pěti kapkami koncentrované kyseliny sírové se zahřívá 4,5 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po zchlazení se roztok odpaří ve vakuu, zředí se 100 ml ethylacetátu, promyje se 2 x 100 ml 8% hydrogenuhličitanu sodného a pak se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 5,69 g výsledného produktu ve formě hnědé pevné látky.

T.l.c. systém A 1 : 1, R_f = 0,61.

Meziprodukt 89

5-(brommethyl)-2-(2-nitrofenyl)-3-(trifluormethyl)benzofuran

Výsledný produkt se získá při použití meziproduktu 88 způsobem pro přípravu meziproduktu 11.

T.l.c. systém A 1 : 3, $R_f = 0,33$.

Meziprodukt 90

Ethyl-4-cyklopropyl-2-ethyl-1-//2-(2-nitrofenyl)-3-(trifluormethyl)-5-benzofuranyl/methyl/-1H-imidazol-5-karboxylát

0,5 g 60% disperze hydridu sodíku v oleji se za míchání přidá k roztoku 2,4 g meziproduktu 13 ve 100 ml DMF. Směs se míchá 45 minut pod dusíkem a pak se po kapkách přidá roztok 2,8 g meziproduktu 89 v 50 ml DMF. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti, pak se zředí 800 ml vody a extrahuje 500 ml ethylacetátu. Organický extrakt se promyje 3 x 200 ml vodného chloridu lithného, vysuší se a odpaří ve vakuu na odparek, který se čistí rychlou chromatografií, jako eluční činidlo se užije systém F v poměru 50 : 1 až 30 : 1, čímž se získá 1,6 g výsledného produktu ve formě hnědé pěny.

T.l.c. systém F 15 : 1, $R_f = 0,4$.

Meziprodukt 91

Ethyl-1-//2-(2-aminofenyl)-3-(trifluormethyl)-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Směs 1 g 10% paladia na aktivním uhlí, 30 ml vody, 30 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztoku 1,4 g meziproduktu 90 v 90 ml THF se hydrogenuje 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje přes vrstvu hyflo a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí ve 100 ml dichlormethanu, promyje se 500 ml 2N roztoku uhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Odparek se čistí rychlou chromatografií na sloupci při použití systému F v poměru 75 : 1 jako elučního činidla, čímž se získá 1,03 g výsledného produktu jako špinavě bílá pěna.

T.l.c. systém A 1 : 1, $R_f = 0,23$.

Mimoto byly získány ještě výsledné produkty z následujících příkladů:

Příklad 78

Ethyl-1-//3-chlor-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Výsledný produkt se získá při použití meziproduktu 85 způsobem podle příkladu 3.

T.l.c. ether a kyselina octová 200 : 1, $R_f = 0,63$.

NMR ($CDCl_3$) δ 0,97 (2H, m), 1,8 (2H, m), 1,2 (3H, t), 1,3 (3H, t), 2,58 - 2,72 (3H, m), 5,64 (2H, s), 7,08 (1H, m), 7,3 (1H, m), 7,41 - 7,56 (3H, m), 7,7 (1H, m), 7,85 (1H, m).

Příklad 79

Kyselina 1-//3-chlor-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/-
fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-
-imidazol-5-karboxylová

Výsledný produkt se získá při použití produktu z pří-
kladu 78 způsobem podle příkladu 5, teplota tání produktu
je 164 až 165 °C za rozkladu.

T.l.c. ethylacetát, R_f = 0,46 (čáry).

Příklad 80

1-//3-chlor-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-
-5-karboxamid

Výsledný produkt je možno získat při použití produktu
z příkladu 79 způsobem pro výrobu meziprojektu 26 a pak
způsobem podle příkladu 6.

T.l.c. systém J 1 : 3, R_f = 0,28.

NMR (CDCl₃) δ 1,0 - 1,1 (4H, m), 1,27 (3H, t), 1,95 - 2,05
(1H, m), 2,66 (2H, q), 5,69 (2H, s), 7,1 (1H, m), 7,27 -
- 7,3 (1H, m), 7,4 - 7,56 (3H, m), 7,7 (1H, m), 7,84 (1H, m).

Příklad 81

Ethyl-1-//3-(trifluormethyl)-2-/2-//(trifluormethyl)-
sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-
-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylát

Výsledný produkt je možno získat při použití mezipro-
duktu 91 způsobem podle příkladu 3.

T.l.c. ether, $R_f = 0,65$.

NMR (CDCl_3) 0,9 - 1,1 (m, 4H), 1,18 (t, 3H), 1,3 (t, 3H),
2,55 - 2,7 (m, 3H), 4,27 (q, 2H), 5,2 - 5,6 (velmi široký
s, 1H), 5,62 (široký s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,4 - 7,75
(m, 6H).

Příklad 82

Kyselina 1-//3-(trifluormethyl)-2-/2-//(trifluormethyl)-
sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-
-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová

Výsledný produkt se získá při použití produktu z
příkladu 81 způsobem podle příkladu 5. Teplota tání pro-
duktu je 155 až 153 °C.

T.l.c. systém G 20 : 1, $R_f = 0,3$.

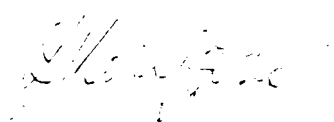
Příklad 83

1-//3-(trifluormethyl)-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/-
amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-
-1H-imidazol-5-karboxamid

Výsledný produkt se získá při použití produktu z
příkladu 82 způsobem pro výrobu meziproduktu 26 a pak podle
příkladu 6. Teplota tání produktu je 183 až 186 °C.

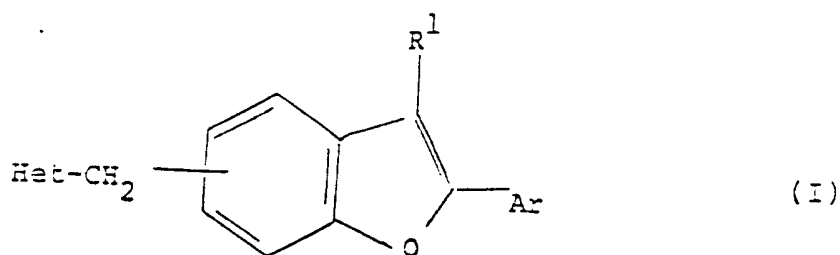
T.l.c. systém F 10 : 1, $R_f = 0,47$.

Zastupuje:



P A T E N T O V É N Á R O K Y

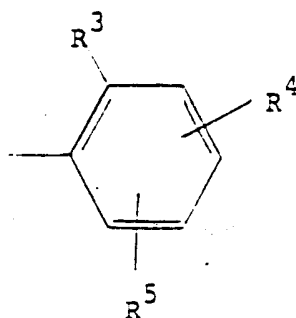
1. Benzofuranové deriváty obecného vzorce I



jakož i fyziologicky přijatelné soli těchto látek, solváty, například hydráty, nebo jejich metabolicky labilní estery, v nichž

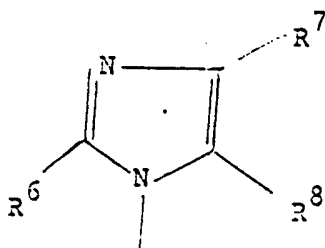
R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, skupinu $-CHO$, $-CO_2H$ nebo $-COR^2$,

Ar znamená skupinu obecného vzorce



- R^2 znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $-NR^{13}R^{14}$,
- R^3 znamená skupinu $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo tetrazolylovou skupinu, vázanou přes atom uhlíku,
- R^4 a R^5 , stejné nebo různé nezávisle znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

Het znamená skupinu obecného vzorce



- R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,
- R^7 znamená atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, skupinu $-(CH_2)_mR^9$, $-(CH_2)_nCOR^{10}$, $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{12}$, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

- R^8 znamená atom vodíku nebo halogenu, kyanoskupinu, nitro-
skupinu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až
6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
skupinu $-(CH_2)_m R^9$, $-(CH_2)_n COR^{10}$ nebo $-(CH_2)_p NR^{11} COR^{12}$,
- R^9 znamená hydronyskupinu nebo alkonyskupinu o 1 až 6
atomech uhlíku,
- R^{10} znamená atom vodíku nebo hydronyskupinu, alkyl nebo
alkoxyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, fenyl, fenoxyskupinu
nebo skupinu $-NR^{13} R^{14}$,
- R^{11} znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^{12} znamená atom vodíku, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 6
atomech uhlíku, fenyl, fenoxyskupinu nebo skupinu
 $-NR^{13} R^{14}$,
- R^{13} a R^{14} , stejné nebo různé, znamenají nezávisle atom vodíku
nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří skupina
 $-NR^{13} R^{14}$ nasycený heterocyklický kruh, obsahující pět
nebo šest atomů v kruhu a popřípadě v kruhu obsahující
1 atom kyslíku,
- m znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2 a zvláště 1,
- n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4, s výhodou 0, 1 nebo 2
a zvláště 0 nebo 1 a
- p znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2,

za předpokladu, že v případě, že R^6 znamená atom vodíku,
alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 6 atomech
uhlíku nebo alkylthioskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, pak
 R^7 znamená cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cyklo-
alkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části
a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

2. Benzofuranové deriváty podle nároku 1 nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, solváty nebo metabolicky labilní estery, v nichž R^{13} a R^{14} , stejné nebo různé, znamenají navíc nezávisle alkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, skupinu $-(CH_2)_q R^{15}$ nebo $-SO_2 R^{15}$, kde R^{15} znamená arylovou skupinu, například fenylovou nebo pyridinylovou skupinu a q znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2 a zvláště 1.

3. Benzofuranové deriváty podle nároku 1 nebo 2, v nichž R^6 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 5 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, s výhodou alkylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku a zvláště ethyl, n-propyl, n-butyl, but-1-enyl, ethoxy skupinu, cyklopropyl, cyklobutyl nebo cyklopropylmethyl, nejvýhodnějším významem je ethyl.

4. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v nichž R^7 znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, s výhodou atom chloru, methyl, ethyl, propyl, cyklopropyl, cyklobutyl nebo cyklopropylmethyl.

5. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v nichž R^8 znamená skupinu $-(CH_2)_m R^9$, kde R^9 s výhodou znamená hydroxy skupinu nebo alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, zvláště methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu nebo butoxy skupinu a zejména hydroxy skupinu nebo methoxy skupinu a m s výhodou znamená celé číslo 1 nebo 2,

nebo skupinu $-(CH_2)_nCOR^{10}$, v níž R^{10} s výhodou znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, zvláště methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu nebo butoxyskupinu, nebo skupinu $-NR^{13}R^{14}$, v níž R^{13} a R^{14} s výhodou nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a zvláště výhodným významem pro R^{10} je atom vodíku, hydroxyskupina, methoxyskupina, aminoskupina, methylaminoskupina nebo ethylaminoskupina a n s výhodou znamená celé číslo 0, 1 nebo 2, zvláště 0 nebo 1 a nejvýhodněji 0.

6. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v nichž R^6 znamená ethoxyskupinu, cyklopropylovou, cyklobutylovou nebo cyklopropylmethylovou skupinu, R^7 znamená atom chloru nebo methylovou nebo ethylovou skupinu a R^8 znamená některou ze skupin $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ nebo $-CONHCH_2CH_3$.

7. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v nichž R^6 znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou ethylovou nebo propylovou skupinu, R^7 znamená cyklopropylovou, cyklobutylovou nebo cyklopropylmethylovou skupinu a R^8 znamená některou ze skupin $-CH_2OH$, $-CHO$, $-CH_2OCH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ nebo $-CONHCH_2CH_3$.

8. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v nichž R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl nebo alkoxyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo fluoralkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, s výhodou atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, nejvýhodnějším významem je atom bromu.

9. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v nichž skupina $Het-CH_2-$ je vázána v poloze 5 nebo 6

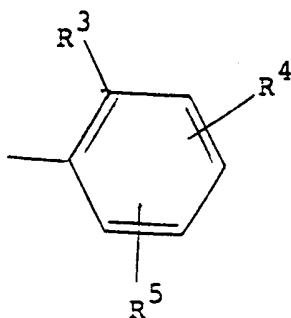
benzofuranového kruhu, s výhodou je vázána v poloze 5 benzofuranového kruhu.

10. Benzofuranové deriváty podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v nichž R^4 a R^5 nezávisle znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, s výhodou atom vodíku.

11. Benzofuranové deriváty podle nároku 2, nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, solváty nebo metabolicky labilní estery, v nichž

R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkyl nebo fluoralkyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo některou ze skupin $-CO_2H$ nebo $-COR^2$,

Ar znamená skupinu obecného vzorce

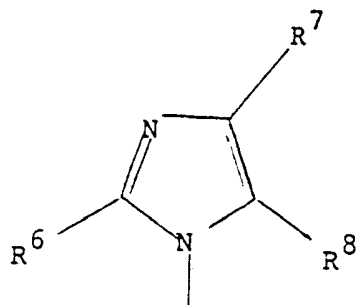


R^2 znamená alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,

R^3 znamená skupinu $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ nebo tetrazolylovou skupinu, vázanou atomem uhlíku,

R^4 a R^5 , stejné nebo různé nezávisle znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

Het znamená skupinu obecného vzorce



- R^6 znamená alkyl nebo alkokyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku nebo cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,
- R^7 znamená atom halogenu, alkyl nebo fluoralkyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku,
- R^8 znamená atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu nebo skupinu $-(CH_2)_n COR^{10}$ nebo $-(CH_2)_p NR^{11} COR^{12}$,
- R^{10} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $-NR^{13}R^{14}$,
- R^{11} znamená atom vodíku,
- R^{12} znamená alkokyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo skupinu $-NR^{13}R^{14}$,
- R^{13} a R^{14} , stejné nebo různé nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl nebo fluoralkyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, skupinu $-(CH_2)_q R^{15}$ nebo $-SO_2 R^{15}$, nebo tvoří skupina $-NR^{13}R^{14}$ nasycený heterocyklický kruh o 5 nebo 6 atomech v kruhu, popřípadě obsahující v kruhu jeden atom kyslíku,

- R^{15} znamená fenylovou nebo pyridinylovou skupinu,
- m znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 0 nebo 1 a zvláště 1,
- n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4, s výhodou 0, 1 nebo 2 a zvláště 0 nebo 1,
- p znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2 a
- q znamená celé číslo 1 až 4, s výhodou 1 nebo 2 a zvláště 1,

za předpokladu, že v případě, že R^6 znamená alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, znamená R^7 cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku.

12. Benzofuranové deriváty podle nároku 1:

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-N-4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-3-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropyl-N-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropyl-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)-fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-N,4-dimethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-2-cyklopropylmethyl-N-ethyl-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-N-
-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-N-ethyl-
-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-cyklopropylmethyl-1H-
-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzo-
furanyl/methyl/-2-ethoxy-4-methyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-4-methyl-1H-imidazol-5-
-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-N,4-dimethyl-1H-imidazol-
-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-2-ethoxy-N-ethyl-4-methyl-1H-im-
idazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzo-
furanyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-1H-imidazol-5-
-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-chlor-2-ethoxy-N-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//)(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-N,2-diethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//)(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-
-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-N,2-diethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklobutyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

kyselina 1-//3-brom-2-/2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropylmethyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxylová,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-N-methyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

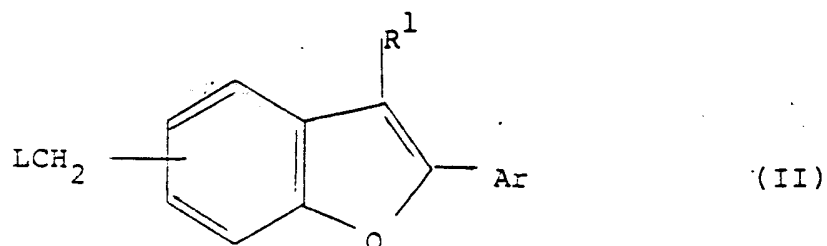
1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-2-ethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

1-//3-brom-2-/2-//(trifluormethyl)sulfonyl/amino/fenyl/-5-benzofuranyl/methyl/-4-cyklopropyl-N,2-diethyl-1H-imidazol-5-karboxamid,

a také jejich soli, přijatelné z fyziologického hlediska, solváty a metabolicky labilní estery.

13. Způsob výroby benzofuranových derivátů podle kteréhokoliv z hároků 1 až 12 nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, solvátů nebo metabolicky labilních esterů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

A1) na sloučeninu obecného vzorce II

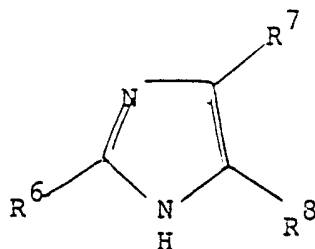


kde

L znamená snadno odštěpitelnou skupinu a

R^1 a Ar mají význam, uvedený v obecném vzorci I,

působí imidazolem obecného vzorce III

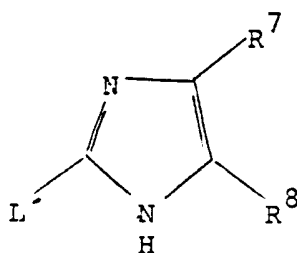


(III)

kde R^6 , R^7 a R^8 mají význam, uvedený ve vzorci I,

načež se v případě potřeby odstraní jakékoliv přítomné ochranné skupiny, nebo se

A2) v případě, že R^6 znamená alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku na sloučeninu obecného vzorce II ve svrchu uvedeném významu působí imidazolem obecného vzorce IIIa



(IIIa)

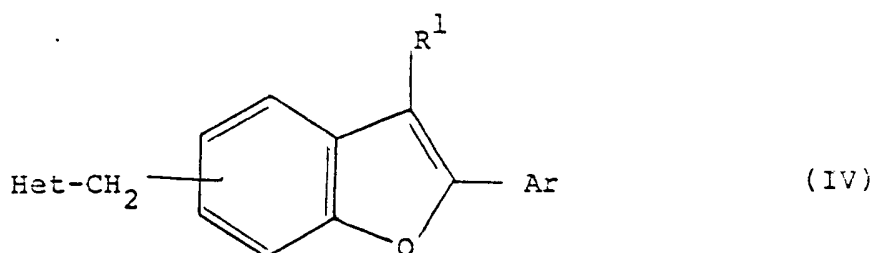
kde

R^7 a R^8 mají význam, uvedený ve vzorci I a

L znamená odštěpitelnou skupinu, kterou lze nahradit alkoxyskupinou za podmínek, vhodných pro aromatickou nukleofilní substituci,

s následnou přeměnou na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^6 znamená alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku působením příslušného alkoxidu a popřípadě s následným odstraněním jakékoliv přítomné ochranné skupiny, nebo se

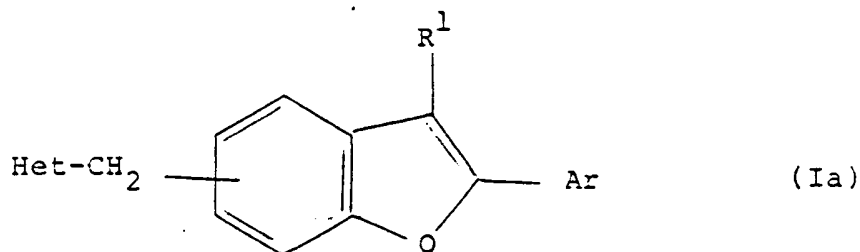
B) odstraní ochranné skupiny z chráněného meziproductu obecného vzorce IV



kde

R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I s tím rozdílem, že alespoň jedna reaktivní skupina je blokována ochrannou skupinou, nebo se

C) v případě, že substituent R^3 ve skupině Ar znamená tetrazolylovou skupinu, vázanou atomem uhlíku (a imidazolylová skupina ve významu Het není substituována kyanoskupinou), uveďte se do reakce sloučenina obecného vzorce Ia

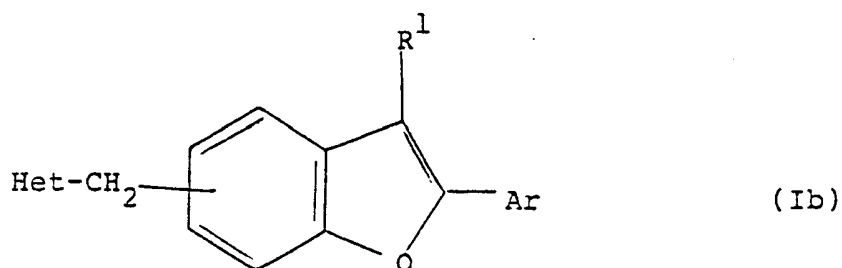


kde

R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I s tím rozdílem, že substituent R^3 ve skupině Ar znamená nitrilovou skupinu,

s azidem, načež se popřípadě odstraní jakákoliv přítomná ochranná skupina, nebo se

D) v případě, že substituent R^3 ve skupině Ar znamená skupinu $-NHSO_2CF_3$, uveďte se do reakce sloučenina obecného vzorce Ib

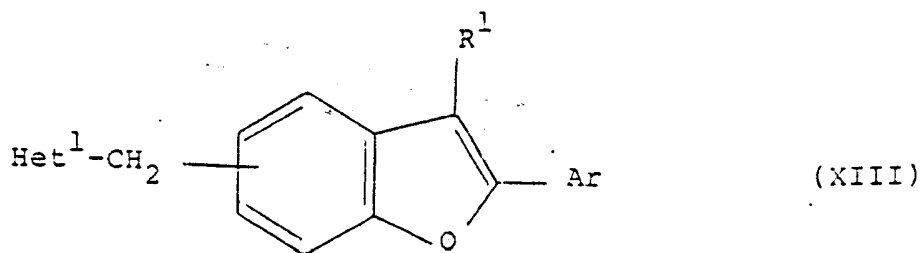


kde

R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I s tím rozdílem, že substituent R^3 ve skupině Ar znamená aminoskupinu,

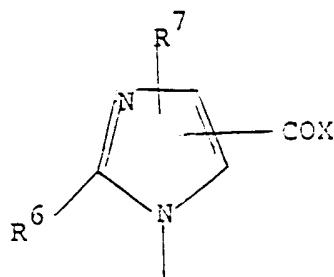
s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové nebo s trifluormethylsulfonylchloridem, načež se popřípadě odstraní jakákoliv přítomná ochranná skupina, nebo se

E) v případě, že R^8 znamená skupinu $-CONHR^{13}$, uveďte do reakce sloučenina obecného vzorce XIII



kde

Het¹ znamená skupinu obecného vzorce



kde

R⁶ a R⁷ mají význam, uvedený ve vzorci I a

X znamená atom halogenu, například chloru nebo bromu, hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku a

R¹ a Ar mají význam, uvedený ve vzorci I,

s amoniakem (R¹³ = atom vodíku),

s methylaminem (R¹³ = methyl) nebo

s ethylaminem (R¹³ = ethyl),

načež se popřípadě odstraní jakékoliv přítomné ochranné skupiny,

v případě, že se sloučenina obecného vzorce I získá jako směs enantiomerů, rozdělí se popřípadě tato směs na jednotlivé enantiomery a /nebo

se popřípadě převede výsledná sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl na fyziologicky přijatelnou sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester.

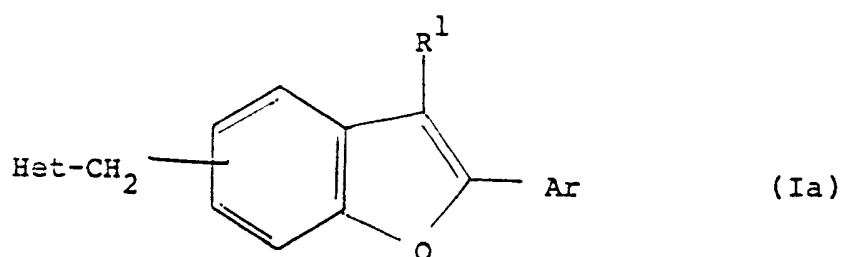
14. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo profylaxe zvýšeného krevního tlaku, různých srdečních a cévních onemocnění, demence a jiných onemocnění CNS, onemocnění, spojených s příliš velkým nebo neřízeným množstvím angiotensinu II nebo s aktivací systému renin-angiotensin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, nebo její fyziologicky přijatelnou sůl, solvát nebo metabolicky aktivní ester spolu s alespoň jedním, fyziologicky přijatelným nosičem, nebo pomocné látky.

15. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 nebo její fyziologicky přijatelná sůl, solvát nebo metabolicky labilní ester pro použití k léčebným účelům, například

- i) při léčení nebo profylaxi zvýšeného krevního tlaku,
- ii) při léčení nebo profylaxi srdečního selhání, spojeného s otoky, akutního nebo chronického srdečního selhání, nedostatečnosti srdce nebo aorty, stavů po infarktu srdečního svalů, nedostatečnosti ledvin a selhání ledvin, (například v důsledku diabetického onemocnění ledvin, glomerulárního zánětu ledvin, sklerodermie nebo ledvinové krise), vylučování bílkovin v moči, Bartterova syndromu, sekundárního hyperaldosteronismu, Reynaudova syndromu, cerebrovaskulární insuficience, periferních cévních onemocnění, onemocnění sítnice u cukrovky, atherogenese nebo pro zlepšení průtoku cévami, nebo
- iii) při léčení nebo profylaxi mozkových poruch, jako jsou demence, například Alzheimerova choroba a další poruchy centrálního nervového systému, například úzkostné stavy, schizofrenie, deprese a závislost na alkoholu nebo drogách, například kokainu,

- iv) pro použití při léčení stavů, spojených s příliš vysokou nebo neřízenou účinností angiotensinu II nebo
- v) pro použití při léčení stavů, spojených s aktivací systému renin-angiotensin.

16. Sloučenina obecného vzorce Ia

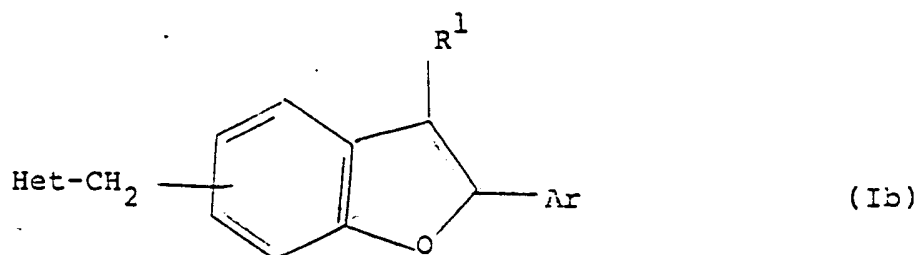


kde

R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v nároku 1 s tím rozdílem, že substituent R^3 ve skupině Ar představuje nitrilovou skupinu,

jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinou.

17. Sloučenina obecného vzorce Ib



kde

R^1 , Ar a Het mají význam, uvedený v obecném vzorci I s tím rozdílem, že substituent R^3 ve skupině Ar znamená aminoskupinu,

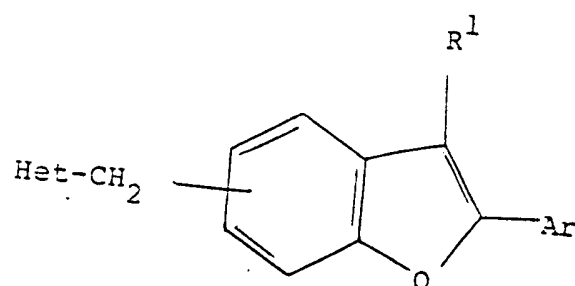
jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

18. Sloučenina obecného vzorce Ib podle nároku 17 nebo její adiční sůl s kyselinou, v nichž R^3 mimoto může znamenat také nitroskupinu.

Zastupuje:

Korejzová
Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ

Anotace PV



(I)

Olivier