

(19)



(10) **LT 3373 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3373**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 257/04,
C07D 207/30,
A61K 31/40,
A61K 31/425**

(21) Paraiškos numeris: **IP716**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 08 25**

(60) SU duomenys: **SU 5010754, 1992 01 03**

(31,32,33) Prioritetas: **41 00 109.5, 1991 01 04, DE
41 09 949.4, 1991 03 26, DE
41 21 229.0, 1991 06 27, DE**

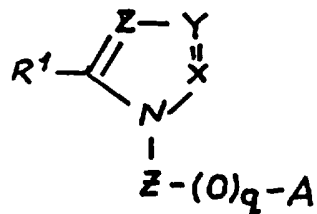
(72) Išradėjas:
**Adalbert Wagner, DE
Heinrich Englert, DE
Heinz-Werner Kleemann, DE
Hermann Gerhards, DE
Bernward Schoelkens, DE
Reinhard Becker, DE
Wolfgang Linz, DE**

(73) Patent savininkas:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žaboliienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Azolo dariniai, jų gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:
Azolo dariniai, kurių bendra formulė (I)



(I),

kurioje A, Z, O, R¹, X, Y, Z ir q turi nurodytas reikšmes, jų gavimo būdas, farmaciniai preparatai ir šių junginių, kaip vaistinės medžiagos, taikymas. Azolo dariniai, kurių formulė (I), kurioje simboliai turi, pavyzdžiui, tokias reikšmes:

R¹ - (C₂-C₁₀)-alkilas,

Z - azotas,

X, Y - nepriklausomai vienas nuo kito, CR²,

Z - -CH₂-,

q - 0 arba 1,

A - bifenilo liekana, kurioje yra pakaitas, pavyzdžiui, R¹⁵,

R² - halogenas arba vandenilis,

R¹⁵ - SO₂-NH-CO-R⁶ ir

R⁶ - fenilas

yra labai efektyvūs angiotenzin-II-receptorių antagonistai.

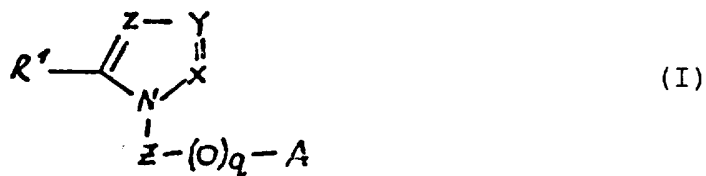
Išradimas priskiriamas azolo dariniams ir naujų angiotenzin -II-receptorių antagonistų, kurių reikšmė vis didėja, gavimui.

- 5 Iš Europos patento Nr. A-28834 žinomi 1-benzil-pakeisti imidazolo dariniai, iš Europos patentų Nr. A-353310 ir Nr. A-0401030 žinomi imidazolo dariniai, turintys dialkylkarboksilinės rūgšties liekaną, iš Europos patento Nr. A-323841 žinomi pirazolo ir triazolo dariniai, iš Europos patento Nr. A-0409332 žinomi triazolo dariniai, turintys diarilkarboksilinės rūgšties liekaną, ir iš Europos patento Nr. A-324377 žinomi imidazolo dariniai, turintys diaril-tetrazolilo grupę, ir aprašomas šių junginių, kaip angiotenzin-II-receptorių antagonistų, panaudojimas.

Be to, Vokietijos patente Nr. A 4010797 (atitinkančiame paraišką JAV patentui Nr. 07/679233) aprašomi pakeisti azolai, turintys sulfinilkarbamido grupę.

- 20 Buvo rasti nauji azolo dariniai, kurie turi sulfonilkarbamido, sulfoniluretano arba sulfonilsulfonamido struktūrą, kurie yra labai efektyvūs angiotenzin-II-receptorių antagonistai tiek *in vitro*, tiek ir *in vivo*.

Išradimas priskiriamas junginiams, kurių formulė (I)



kurioje radikalai turi tokias reikšmes:

- 30 a) X, Y ir Z yra vienodi arba skirtingi ir yra N arba CR²,

b) R^1 yra

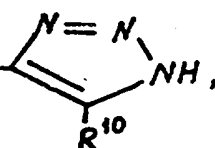
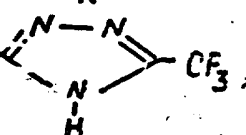
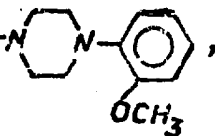
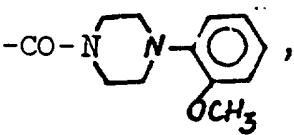
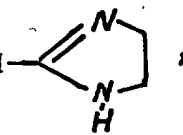
1. (C_2-C_{10}) -alkilas,
- 5 2. (C_2-C_{10}) -alkenilas,
3. (C_3-C_{10}) -alkinilas,
4. $-OR^3$,
- 10 5. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
6. (C_4-C_{10}) -cikloalkilalkilas,
- 15 7. (C_5-C_{10}) -cikloalkilalkenilas,
8. (C_5-C_{10}) -cikloalkilalkinilas,
9. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R^4$,
- 20 10. benzilas,
11. punkto b) 1., 2., 3. arba 9 dalyje aprašytas pakaitas, kuriame yra viena CO_2R^3 grupė,
- 25 12. punkto b) 1., 2., 3. arba 9. dalyje aprašyti pakaitai, kuriame vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru, arba
- 30 13. punkto b) 10. dalyje aprašytas pakaitas, kurio fenilo žiede yra 1 arba 2 vienodi arba skirtingi pakaitai ir yra halogenai, (C_1-C_4) -alkoksi- ir nitrogrupė,

35 c) R^2 yra

1. vandenilis,

2. halogenas,
3. nitrogrupė,
- 5 4. C_vF_{2v+1} ,
5. pentafluorfenilas,
- 10 6. cianogrupė
7. $-O-R^6$
8. fenilas,
- 15 9. fenil- (C_1-C_3) -alkilas,
10. (C_1-C_{10}) -alkilas,
- 20 11. (C_3-C_{10}) -alkenilas,
12. fenil- (C_2-C_6) -alkenilas,
13. 1-imidazolil- $(CH_2)_m-$
- 25 14. 1, 2, 3-triazolil- $(CH_2)_n-$
15. tetrazolil- $(CH_2)_m-$
- 30 16. $-(CH_2)_{o-1}-CHR^7-OR^5$,
17. $-(CH_2)_o-O-CO-R^3$,
18. $-(CH_2)_o-S-R^6$,
- 35 19. $-S(O)_r-R^{19}$,

20. $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_m -\text{CHR}^3-\text{OR}^6,$
21. $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_m -\text{CO}-\text{R}^8,$
- 5 22. $-\text{CO}-\text{R}^8,$
23. $-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_m -\text{O}-\text{CO}-\text{R}^7,$
24. $-(\text{CH}_2)_m -\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{R}^8,$
- 10 25. $-(\text{CH}_2)_o -\text{CO}-\text{R}^8,$
26. $-(\text{CH}_2)_o -\text{O}-\underset{\begin{array}{c} || \\ \text{W} \end{array}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{R}^9,$
- 15 27. $-(\text{CH}_2)_o -\text{NR}^7-\underset{\begin{array}{c} || \\ \text{W} \end{array}}{\text{C}}-\text{OR}^9,$
28. $-(\text{CH}_2)_o -\text{NR}^7-\text{CONHR}^9,$
29. $-(\text{CH}_2)_o -\text{NR}^7-\text{SO}_2\text{R}^9,$
- 25 30. $-(\text{CH}_2)_o -\text{NR}^7-\underset{\begin{array}{c} || \\ \text{W} \end{array}}{\text{C}}-\text{R}^9,$
31. $-(\text{CH}_2)_n \text{F},$
- 30 32. $-(\text{CH}_2)_n -\text{O}-\text{NO}_2,$
33. $-\text{CH}_2-\text{N}_3,$
- 35 34. $-(\text{CH}_2)_n -\text{NO}_2,$
35. $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^5\text{R}^7,$
36. ftalimido- $(\text{CH}_2)_n-$

37. $-(\text{CH}_2)_n$ ,
38. $-(\text{CH}_2)_n$ ,
39. $-(\text{CH}_2)_n$ ,
40. $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{CO}-\text{N}$ ,
41. fenil-SO₂-NH-N=CH-,
42. $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}$ ,
43. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}^7-\text{CS}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
44. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
45. $-(\text{CH}_2)_0\text{SO}_2\text{R}^9$,
46. punkto c) 8. arba 9. dalyje aprašytas pakaitas, kurio fenilo grupėje yra 1 arba 2 vienodi arba skirtingi pakaitai, kurie yra halogenai, hidroksilas, metoksigrupė, trifluormetilas, CO₂R³ ir fenilas,
47. punkto c) 10., 11. arba 19. dalyje aprašyti pakaitai, kuriuose vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru,
48. punkto c) 14. dalyje aprašytas pakaitas, kuriame yra 1 arba 2 vienodos arba skirtingos liekanos, tokios kaip metoksikarbonilas ir (C₁-C₄)-alkilas,

49. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{R}^6,$

50. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CS}-\text{R}^6,$

5 d) R^3 yra

1. vandenilis,

2. (C_1-C_8) -alkilas,

10

3. (C_3-C_8) cikloalkilas,

4. fenilas,

15

5. benzilas arba

6. punkto d) 2. dalyje aprašytas pakaitas, kurio vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru;

20

e) R^4 yra

1. vandenilis,

25

2. (C_1-C_6) -alkilas,

3. (C_3-C_6) -cikloalkilas,

4. (C_2-C_4) -alkenilas arba

30

5. (C_2-C_4) -alkinilas;

f) R^5 yra

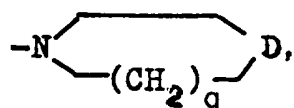
35

1. vandenilis,

2. (C_1-C_6) -alkilas,

3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
4. fenilas arba
5. benzilas;
- g) R^6, R^9 - vienodi arba skirtingi
1. vandenilis,
2. (C_1-C_6) -alkilas, kuris gali būti pakeistas 1-3 liekanomis iš (C_1-C_6) -alkoksilo eilės, kuriame, savo ruožtu, gali būti 1-3 liekanos, tokios kaip hidroksilas, (C_1-C_6) -alkoksilas, aminogrupė, mono- (C_1-C_6) -alkilaminogrupė, di- (C_1-C_6) -alkilaminogrupė, (C_2-C_{10}) -alkenilas, hidroksilas, aminogrupė, mono- (C_1-C_6) -alkilaminogrupė, di- (C_1-C_6) -alkilaminogrupė, (C_1-C_6) -alkoksikarbonilaminogrupė, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkoksikarbonilaminogrupė; (C_6-C_{10}) -arilas, (C_6-C_{10}) -aril- (C_1-C_3) -alkilas, (C_1-C_9) -heteroarilas, karboksilas ir (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas;
3. (C_3-C_6) -cikloalkilas, kurio cikloalkilo dalyje gali būti dar ir 1-3 liekanos, tokios kaip (C_1-C_4) alkilas ir (C_2-C_4) -alkenilas;
4. (C_3-C_8) -cikloalkil- (C_1-C_3) -alkilas,
5. (C_6-C_{12}) -arilas, geriausia fenilas,
6. (C_6-C_{10}) aril- (C_1-C_4) -alkilas,
7. (C_1-C_9) -heteroarilas, kuris gali būti dalinai arba pilnai hidrintas,

8. punkto g) 5., 6., 7., 9., 15., 16., 17., 19.,
20. arba 21 dalyje aprašytas pakaitas,
kuriame yra vienas arba du vienodi arba
skirtingi pakaitai iš halogeno, hidroksilo,
(C₁-C₄)-alkilo, metoksigrupės, nitrogrupės,
cianogrupės, CO₂R³, trifluormetilo, -NR¹¹R¹² ir



9. (C₁-C₉)-heteroaril-(C₁-C₃)-alkilas, kurio heteroarilo dalis gali būti dalinai arba pilnai hidrinta,
10. (C₁-C₆)-alkilas, kurio vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru,
11. (C₂-C₁₀)-alkenilas, (C₂-C₁₀)-alkenoilas arba (C₂-C₁₀)-alkadienilas,
12. (C₃-C₈)-cikloalkenilas,
13. (C₃-C₈)-cikloalkenil-(C₁-C₃)-alkilas,
14. bi- ir triciklinis (C₄-C₁₀)-cikloalkenil-(C₁-C₄)-alkilas, kuriame gali būti ir 1-3 (C₁-C₄)-alkilo liekanos,
15. (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilas,
16. (C₆-C₁₀)-aril-(C₃-C₆)-alkenilas,
17. (C₁-C₉)-heteroaril-(C₃-C₆)-alkenilas,
18. (C₃-C₆)-alkinilas,
19. (C₆-C₁₀)-aril-(C₃-C₆)-alkinilas,

20. (C_1-C_9) -heteroaril- (C_3-C_6) -alkinilas,

5 21. R^6 , R^9 , kartu su juose esančiu N-atomu, sudaro heteroarilą, kuris taip pat gali būti dalinai arba pilnai hidrintas;

h) R^7 yra

10 1. vandenilis,

2. (C_1-C_6) -alkilas,

15 3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,

4. (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_6) -alkilas, geriausia benzilas,

5. fenilas arba

20 6. (C_1-C_9) -heteroarilas;

i) R^8 yra

25 1. vandenilis,

2. (C_1-C_6) -alkilas,

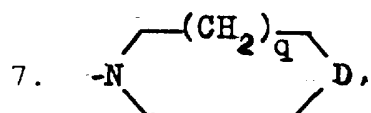
3. (C_3-C_6) -cikloalkilas,

30 4. fenil- $(CH_2)_q$ -,

5. OR^6 ,

6. $NR^{11}R^{12}$ arba

35



- j) R^{10} yra cianogrupė, nitrogrupė arba CO_2R^7 ;
- 5 k) R^{11} ir R^{12} yra vienodi arba skirtingi ir yra
1. vandenilis,
 2. (C_1-C_4) -alkilas,
 - 10 3. fenilas,
 4. benzilas arba
 - 15 5. α -metilbenzilas;
- l) D yra R^{13} , O arba CH_2 ;
- m) R^{13} yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba fenilas;
- 20 n) A yra bifenilo liekana, kuri gali būti pakeista 4, geriau 2 vienodomis arba skirtingomis R^{14} arba R^{15} liekanomis, kur A gali būti būtinai pakeistas mažiausiai punkte p) 44. arba 45. dalyje aprašyta
- 25 liekana;
- o) R^{14} yra
1. halogenas,
 - 30 2. nitrozogrupė,
 3. nitrogrupė,
 - 35 4. aminogrupė,
 5. cianogrupė,

6. hidroksilas,
 7. (C_1-C_6) -alkilas,
 8. (C_1-C_4) -alkonoilas,
 9. (C_1-C_4) -alkanoiloksigrupė,
 10. CO_2R^3 ,
 11. metansulfonilaminogrupė,
 12. trifluormetansulfonilaminogrupė,
 13. $-CO-NH-OR^9$,
 14. $-SO_2-NR^6R^7$,
 15. $-CH_2-OR^7$,
 16. (C_1-C_9) -heteroaril- $(CH_2)_q-$, geriausia 1-tetrazolilas,
 17. (C_7-C_{13}) -aroilas,
 18. $-CH_2-N$  ,
 19. $-(CH_2C(=O))_0-N$  arba
 20. (C_6-C_{12}) -arilas;
- p) R^{15} yra
1. vandenilis

2. (C_1-C_6) -alkilas,
3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
- 5 4. (C_6-C_{12}) -arilas,
5. (C_7-C_{13}) -aroilas,
6. (C_1-C_4) -alkoksilas,
- 10 7. (C_1-C_4) -alkanoiloksigrupė,
8. (C_1-C_9) -heteroarilas,
- 15 9. CO_2R^3 ,
10. halogenas,
11. cianogrupė,
- 20 12. nitrogrupė,
13. NR^6R^7 ,
- 25 14. hidroksilas,
15. $-CO-NH-CHR^5-CO_2R^3$,
16. sulfogrupė,
- 30 17. $-SO_3R^3$,
18. $-SO_2-NR^7-CO-NR^6R^9$ arba $-SO_2-NR^7-CS-NR^6R^7$,
- 35 19. $-NR^7-CO-NR^6-SO_2-CH_2-R^5$,
20. $-C(CF_3)_2OH$,

5

21. fosfonoksigrupė,

22. $-\text{PO}_3\text{H}_2$,

23. $-\text{NH}-\text{PO}(\text{OH})_2$,

24. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$,

10

25. $-\text{CO}-\text{R}^8$,

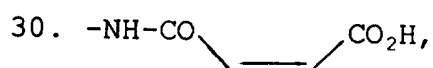
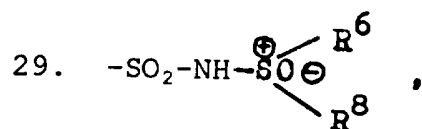
26. $-\text{CONR}^6\text{R}^9$,

15

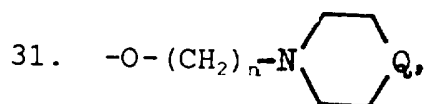
27. $-\text{CR}^{20}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OH})_2$,

28. punkto c) 20. dalyje aprašyta liekana,

20



25

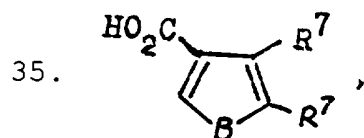
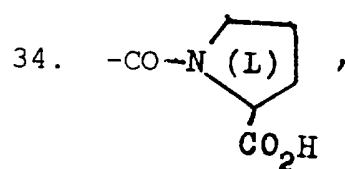


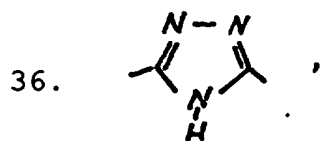
32. 5-tetrazolil-NH-CO-

30

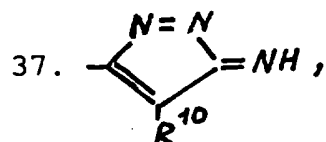
33. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{CF}_3$,

35

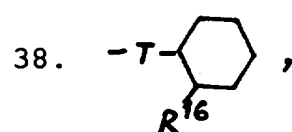




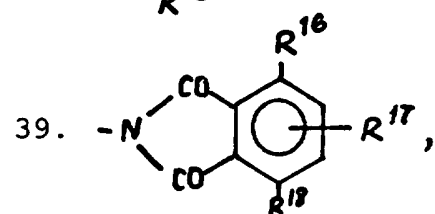
5



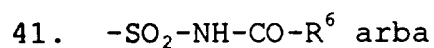
10



15

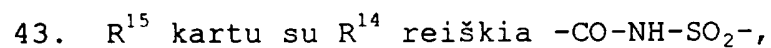


20

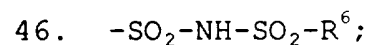
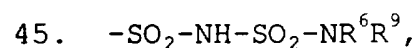
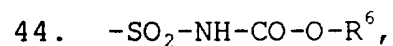


42. punkto p) 4. dalyje aprašyta liekana, kurioje yra 1 arba 2 vienodi arba skirtingi pakaitai iš grupės: halogenas, cianogrupė, nitrogrupė, NR^6R^7 ir hidroksilas,

25



30



35

q) B yra O, NR^7 arba S;

r) W yra O arba S;

40 s) Z yra (C_1-C_3) -alkandiilas;

t) R^{16} yra CO_2R^3 arba $\text{CH}_2\text{CO}_2R^3$;

u) R^{17} yra vandenilis, halogenas, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkilas arba $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkoksilas;

5

v) R^{18} yra vandenilis, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkilas arba fenilas;

w) R^{19} yra

10

1. $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkilas,

2. $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloakilas,

3. fenilas,

15

4. benzilas arba

5. punkte w) 1. aprašyta liekana, kurioje vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru;

20

x) T yra

1. vienguba jungtis,

25

2. $-\text{CO}-$,

3. $-\text{CH}_2-$,

4. $-\text{O}-$,

30

5. $-\text{S}-$,

6. $-\text{NR}^{21}-$,

35

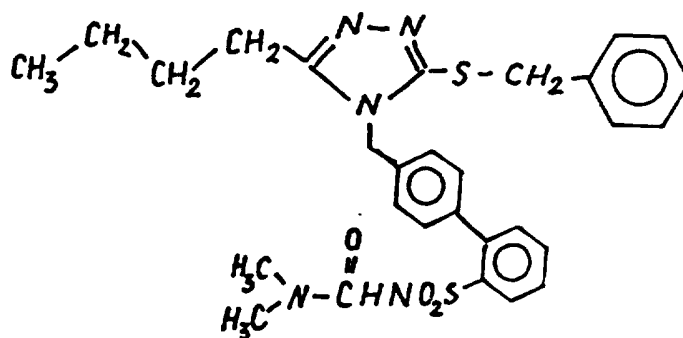
7. $-\text{CO}-\text{NR}^{21}-$,

8. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,

9. $-\text{OCH}_2-$,
10. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- 5 11. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,
12. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,
13. $-\text{NH}-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-$,
- 10 14. $-\text{NR}^{21}-\text{SO}_2-$,
15. $-\text{SO}_2-\text{NR}^{21}-$,
- 15 16. $-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-\text{NH}-$,
17. $-\text{CH}=\text{CH}-$,
18. $-\text{CF}=\text{CF}-$,
- 20 19. $-\text{CH}=\text{CF}-$,
20. $-\text{CF}=\text{CH}-$,
- 25 21. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
22. $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$,
23. $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$,
- 30 24. $-\text{CH}(\text{OCOR}^5)-$,
25. $-\text{C}-$ arba
||
NR²³
- 35
26. R^{24}
 $\text{R}^{24}\text{O}-\text{C}-\text{OR}^{25}$

- y) R^{20} ir R^{22} yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, (C_1-C_5) -alkilas, fenilas, alilas arba benzilas;
- 5 z) R^{21} yra vandenilis, (C_1-C_6) -alkilas, benzilas arba alilas;
- a') R^{23} yra
- 10 1. $NR^{20}R^{21}$,
2. karbamido grupė,
3. tiokarbamido grupė,
- 15 4. toluol-4-sulfonilo arba
5. benzolsulfonilamino grupė;
- 20 b') R^{24} ir R^{25} yra vienodi arba skirtingi ir yra (C_1-C_4) -alkilas arba abu kartu yra $-(CH_2)_q-$;
- c') Q yra CH_2 , NH, O arba S;
- 25 d') m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;
- e') n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;
- f') o yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10;
- 30 g') q yra 0 arba 1;
- h') r yra 1 arba 2, arba
- 35 i') v yra sveikas skaičius nuo 1 iki 6,

o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamoms druskoms, išskyrus junginius, kurių formulė L



L

Alkilas, alkenilas ir alkinilas gali turėti linijinę arba šakotą grandinę. Tas pats tinka ir liekanoms, į kurias įeina alkilai, tokioms kaip alkonoilo arba alkoksilo.

Cikloalkilais laikomi taip pat ir alkil-pakeisti žiedai.

(C₆-C₁₂)-arilas yra, pavyzdžiui, fenilas, naftilas arba bifenilas, geriausia fenilas. Tai tinka ir liekanoms, į kurias įeina arilas, tokioms kaip aroilas arba arilalkilas.

(C₁-C₉)-heteroarilas yra ypatingai liekanos, kurios susidaro fenilo arba naftilo grupėse vieną arba keletą CH-grupių pakeitus N, ir/arba kuriose mažiausiai dvi gretimos CH-grupės (susidarant penkianariam aromatiniam žiedui) pakeistos S, NH arba O. Po to vienas arba abu atomai, toje vietoje kur susijungia biciklinės liekanos (kaip indolizinile), taip pat gali būti N-atomai.

Kaip heteroarilas ypač tinkami yra furanilas, tienilas, pirolilas, imidazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas, oksazolilas, izoksazolilas, tiazolilas,

izotiazolilas, piridilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, indolilas, indazolilas, chinolilas, izochinolilas, ftalazinilas, chinoksalinilas, chinazolinilas, cinolinilas.

5

Esant būtinybei, atsiradę stereocentrai gali turėti tiek (R)-, tiek ir (S)-konfigūraciją.

10 A yra prijungiamas per alkandiilo Z tiltelį; geriausia, kai jis yra metileno grupė.

Geriausia, kai metileno grupė yra sujungta tiesiai su bifenilo liekana.

15 Junginių, kurių formulė (I), fiziologiškai tinkamomis druskomis yra tiek organinės, tiek ir neorganinės druskos, kurios yra aprašytos Renington's Pharmaceutical Science (17 leidimas, 1418 psl. (1985). Išeinant iš fizikinio ir cheminio stabilumo ir tirpumo duomenų,
20 esant junginyje rūgštinėms grupėms, geriausiai tinka, tarp kitko, natrio, kalio, kalcio ir amonio druskos, o esant bazinėms grupėms, tinkamiausios, tarp kitko, yra druskos rūgšties, sieros rūgšties, fosforo rūgšties arba karboksilinės arba sulforūgšties, kaip pvz., acto,
25 citrinos, benzoinės, maleino, fumaro, vyno ir p-toluolsulfo rūgščių druskos.

Tinkamiausi yra I formulės junginiai, kur

30 a) X yra N, Y yra CR^2 ir Z yra CR^2 ;

b) X yra CR^2 , Y yra CR^2 ir Z yra N; arba

c) X, Y ir Z yra atitinkamai N.

35

Toliau, tinkamiausiais laikomi formulės I junginiai, kuriuose simboliai turi tokias reikšmes:

X yra N, Y yra CR^2 ir Z yra CR^2 ;

X yra CR^2 , Y yra N ir Z yra CR^2 ;

5

X yra CR^2 , Y yra CR^2 ir Z yra N arba

X, Y ir Z yra atitinkamai N;

10 a) R^1 yra

1. (C_2-C_{10}) -alkilas,

2. (C_3-C_{10}) -alkenilas,

15

3. (C_3-C_{10}) -alkinilas

4. (C_3-C_8) -cikloalkilas,

20

5. benzilas arba

6. benzilas, kuris, kaip aprašyta aukščiau
(b 13.) turi pakaitus;

25 b) R^2 yra

1. vandenilis,

2. halogenas,

30

3. nitrogrupė,

4. C_vF_{2v-1} ,

35

5. pentafluorfenilas,

6. cianogrupė,

7. $-O-R^6$,
8. fenilas,
9. fenil-(C₁-C₃)-alkilas,
10. (C₁-C₁₀)-alkilas,
11. (C₃-C₁₀)-alkenilas,
12. fenil-(C₂-C₆)-alkenilas,
13. 1-imidazolil-(CH₂)_m-,
14. 1, 2, 3-triazolil-(CH₂)_o-,
15. tetrazolil-(CH₂)_m-,
16. $-(CH_2)_{o-1}-CHR^7-OR^5$,
17. $-(CH_2)_o-O-COR^3$,
18. $-COR^8$,
19. $-(CH_2)_o-CO-R^8$,
20. $-S(O)_rR^{19}$,
21. $-CH=CH-(CH_2)_m-CHR^3-OR^6$,
22. $-CH=CH-(CH_2)_m-COR^8$,
23. $-(CH_2)_o-NH-CO-OR^9$,
24. $-(CH_2)_o-NH-SO_2-R^9$,

25. $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$,
26. $-(\text{CH}_2)_o-\text{SO}_3\text{R}^9$,
- 5 27. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
28. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CS}-\text{R}^9$ arba
- 10 29. punkto b) 8., 9., 10., 11. arba 14. dalyje
aprašyta liekana, kuri turi aukščiau
aprašytoje punkto c) 46., 47. arba 48. dalyje
tokiai liekanai nurodytus pakaitus,
30. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{R}^6$,
- 15 31. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CS}-\text{R}^6$;
- c) R^8 yra vanlidenilis, (C_1-C_5) -alkilas, OR^6 , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$
arba morfolino liekana;
- 20 d) T yra
1. vienguba jungtis,
- 25 2. $-\text{CO}-$,
3. $-\text{CONR}^{21}-$,
4. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- 30 5. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,
6. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
- 35 7. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
8. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,

5

9. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,

10. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,

11. $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ arba

12. $-\text{CH}=\text{CH}-$,

10 ir kitos liekanos ir kintami dydžiai yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Ypatingai tinkami yra I formulės junginiai, kuriuose:

15

X yra N, Y yra CR^2 ir Z yra CR^2 ;

X yra CR^2 , Y yra N, ir Z yra CR^2 ;

X yra CR^2 , Y yra CR^2 ir Z yra N arba

20

X, Y ir Z yra atitinkamai N,

a) R^1 yra (C_2-C_7) -alkilas, (C_3-C_7) -alkenilas arba (C_3-C_7) -alkinilas;

25

b) R^2 yra

1. chloras,

30

2. bromas,

3. $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kur $v = 1, 2$ arba 3 ,

4. pentafluorfenilas,

35

5. $\text{O}-\text{R}^6$,

6. $-S(O)_r R^{19}$,
7. $-(CH_2)_{o-1}-CHR^7-OR^5$,
- 5 8. $-(CH_2)_o-O-CO-R^3$,
9. $-COR^8$,
- 10 10. $-(CH_2)_o-CO-R^8$,
11. $-CH_2-NH-CO-R^8$,
12. $-(CH_2)_o-NHSO_2-R^9$,
- 15 13. $-CH=CH-CHR^3-OR^6$,
14. tetrazolil- $(CH_2)_m-$,
15. $-(CH_2)_n-SO_2-NH-CO-NR^6R^9$,
- 20 16. $-(CH_2)_o-SO_3R^9$ arba

esant reikalui, pakeistas hidroksi- (C_1-C_6) -alkilu,
geriausia hidroksimetilu;

25

c) R^3 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba benzilas;

d) R^6 , R^9 yra vienodi arba skirtingi ir yra:

30

1. vandenilis,

2. (C_1-C_6) -alkilas, kuriame gali būti 1-3
liekanos iš (C_1-C_6) -alkoksilo eilės, kuris,
savo ruožtu, gali turėti 1-3 liekanas iš
35 hidroksilo, (C_1-C_6) -alkoksilo, amino, mono-
 (C_1-C_6) -alkilamino, di- (C_1-C_6) -alkilamino,
 (C_2-C_{10}) -alkenilo, hidroksilo, amino, mono-

5 (C₁-C₆)-alkilamino, di-(C₁-C₆)-alkilamino,
 (C₁-C₆)-alkoksikarbonilamino, (C₈-C₁₂)-aril-
 (C₁-C₄)-alkoksikarbonilamino eilės; (C₆-C₁₀)-
 arilas, (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₃)-alkilas, (C₁-C₉)-
 heteroarilas, karboksilas ir (C₁-C₄)-
 alkoksikarbonilas,

3. (C₃-C₆)-cikloalkilas,

10 4. (C₃-C₆)-cikloalkil-(C₁-C₃)-alkilas,

5. fenilas,

15 6. fenil-(C₁-C₃)-alkilas,

7. (C₁-C₇)-heteroarilas, kuris gali būti dalinai
 arba pilnai hidrintas,

20 8. punkto g) 5., 6., 7. arba 9., 14-16. ir
 18-20. dalyje aprašyta liekana, kuri turi
 vieną arba du vienodus arba skirtingus
 pakaitus iš halogeno, hidroksilo, (C₁-C₄)-
 alkilo, metoksilo, nitro, ciano, CO₂R³,

25 trifluormetilo, -NR¹¹R¹² ir $\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{D}$ eilės.

9. (C₁-C₉)-heteroaril-(C₁-C₃)-alkilas, kur hete-
 roarilinė dalis gali būti dalinai arba pilnai
 hidrinta,

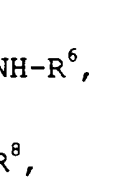
30 10. (C₁-C₆)-alkilas, kur vandeniliai, nuo 1 iki
 visų, pakeisti fluoru,

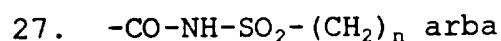
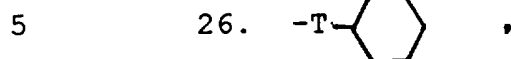
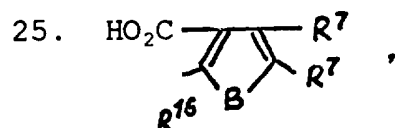
35 11. (C₂-C₄)-alkenilas arba (C₃)-alkenoilas,

12. (C₃-C₆)-cikloalkenilas,

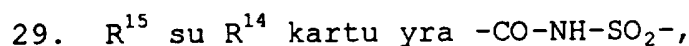
13. (C_3-C_6) -cikloalkenil- (C_1-C_3) -alkilas,
14. bi- ir triciklinis (C_4-C_{10}) -cikloalkenil- (C_1-C_4) -alkilas, kuris gali turėti dar ir
5 1-3 (C_1-C_4) -alkilo pakaitus,
15. C_6 -aril- (C_1-C_3) -alkilas,
16. C_6 -aril- (C_3) -alkenilas,
10
17. (C_1-C_6) -hetaril- (C_3) -alkenilas,
18. C_3 -alkinilas,
- 15 19. C_6 -aril- (C_3) -alkinilas,
20. (C_1-C_6) -hetaril- (C_3) -alkinilas,
- 20 21. R^6 , R^9 kartu su prie jų esančiu N-atomu sudaro hetarilą, kuris taip pat gali būti dalinai arba pilnai hidrintas;
- e) R^7 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_9) -heteroarilas arba (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilas;
25
- f) R^8 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas, OR^6 arba morfolino liekana;
- g) R^{14} yra
30
 1. (C_1-C_4) -alkilas,
 2. (C_1-C_4) -alkoksilas,
 - 35 3. cianogrupė,
 4. aminogrupė,

5. nitrozogrupė,
 6. nitrogrupė,
 7. fluoras,
 8. chloras,
 9. bromas,
 10. (C_1-C_9) -heteroaril- CH_2 -
 11. (C_1-C_4) -alkanoiloksigrupė,
 12. (C_1-C_4) -alkanoilas,
 13. benzoilas,
 14. $-NH-CO-R^7$ arba
 15. tetrazolilas;
- h) R^{15} yra
1. (C_1-C_4) -alkilas,
 2. (C_6-C_{12}) -arilas,
 3. (C_1-C_3) -alkanoiloksigrupė,
 4. (C_1-C_4) -alkoksigrupė,
 5. (C_1-C_9) -heteroarilas, geriausia 5-tetrazolilas,
 6. cianogrupė,

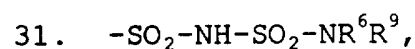
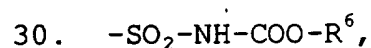
7. nitrogrupè,
8. hidroksilas,
- 5 9. $-S(O)_rR^6$,
- 10 10. $-SO_3R^3$,
11. chloras,
12. bromas,
13. benzoilas,
- 15 14. $-CO_2R^3$,
15. $-CO-NH-R^6$,
16. $-CO-R^8$,
- 20 17. $-SO_2-NR^6R^7$,
18. $-SO_2-NH-CO-NR^6R^9$,
- 25 19. $-PO_3H$,
20. $-CO-CHR^5-CO_2H$,
21. $-NH-CO-NH-SO_2-CH_2-R^5$,
- 30 22. 5-tetrazolil-NH-CO-,
23. $-SO_2-NH-\overset{\oplus}{S}(\overset{\ominus}{O})(R^6)(R^8)$,
- 35 24. $-CO-N(L)$  ,



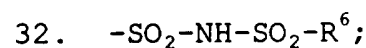
10 28. punkto h) 2. dalyje aprašyta liekana, kurios pakaitai yra tokie kaip nurodyta aukščiau (žr. p) 42.),



15



20



i) R^{18} yra vandenilis, metilas arba etilas;

25 j) T yra vienguba jungtis, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$, arba $-\text{OCH}_2-$;

k) $q = \text{O}$ ir $L = \text{metilenas}$,

30 ir kitos liekanos ir kintami dydžiai yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Be to, ypatingai tinkami yra azolo dariniai, kurių formulė (I), kurioje Z yra azoto atomas ir Y ir X, nepriklausomai vienas nuo kito, yra CR^2 , ir kiti simboliai yra tokie, kaip aprašyta aukščiau.

Toliau ypatingai tinkami yra azolo dariniai, kurių bendra formulė (I), kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

- 5 Z yra azotas,
- X, Y yra, nepriklausomai vienas nuo kito, CR^2 ,
- 10 R^1 yra (C_2-C_7) -alkilas, (C_3-C_7) -alkenilas arba (C_3-C_7) -alkinilas,
- 15 R^2 yra vandenilis, halogenas, nitrogrupė, (C_1-C_3) -perfluoralkilas, cianogrupė, (C_1-C_{10}) -alkilas, (C_3-C_{10}) -alkenilas, $-CH_2OR^5$, $-S(O)_r-R^{19}$, $-CO-R^8$ arba $-O-R^6$,
- R^5 yra vandenilis arba (C_1-C_6) -alkilas,
- 20 R^6 , R^9 yra
1. vandenilis,
- 25 2. (C_1-C_6) -alkilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, tokie kaip (C_1-C_6) -alkoksilas, kuris, savo ruožtu, gali turėti 1-3 pakaitus iš hidroksilo, (C_1-C_6) -alkoksilo, amino, mono- (C_1-C_6) -alkilamino, di- (C_1-C_6) -alkilamino, (C_1-C_6) -alkoksikarbonilamino, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkoksikarbonilamino eilės; (C_6-C_{10}) -arilas, (C_6-C_{10}) -aril- (C_1-C_3) -alkilas, (C_1-C_9) -heteroarilas, karboksilas ir (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas;
- 30 3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
- 35 4. (C_3-C_6) -cikloalkil- (C_1-C_3) -alkilas,

5. (C_6-C_{12}) -arilas, geriausia fenilas,
6. (C_6-C_{10}) -aril- (C_1-C_4) -alkilas,
- 5 7. (C_1-C_9) -heteroarilas, kuris gali būti dalinai arba pilnai hidrintas,
8. (C_1-C_9) -heteroaril- (C_1-C_3) -alkilas, kuriame heteroarilo dalis gali būti dalinai arba
10 pilnai hidrinta,
9. aukščiau 5., 6., 7. ir 8. punkto dalyje aprašyta liekana, kuri gali turėti 1 arba
15 2 vienodus arba skirtingus pakaitus, tokius kaip halogenas, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkilas, metoksigrupė, nitrogrupė, cianogrupė, CO_2R^3 , trifluormetilas, $NR^{11}R^{12}$ ir $-N\langle\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}\rangle$,
20
10. (C_1-C_6) -alkilas, kur vandeniliai, nuo 1 iki visu, pakeisti fluoru,
11. (C_2-C_6) -alkenilas arba (C_3-C_6) -alkenilas,
25
12. (C_3-C_6) -cikloalkenilas,
13. (C_3-C_6) -cikloalkenil- (C_1-C_3) -alkilas,
- 30 14. (C_6-C_{10}) -aril- (C_1-C_4) -alkilas,
15. (C_6-C_{10}) -aril- (C_3-C_6) -alkenilas,
16. (C_1-C_9) -hetaril- (C_3-C_6) -alkenilas,
35
17. (C_3-C_6) -alkinilas,

18. (C_6-C_{10}) -aril- (C_3-C_6) -alkinilas,

19. (C_1-C_9) -hetaril- (C_3-C_6) -alkinilas,

5 20. R^6 , R^9 kartu su prie jų esančiu N-atomu yra heteroarilas, kuris taip pat gali būti dalinai arba pilnai hidrintas,

R^7 yra vandenilis,

10

R^8 yra vandenilis arba $-OR^6$,

R^{11} , R^{12} yra, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis arba (C_1-C_4) -alkilas,

15

D yra NR^{13} , $-O$ arba $-CH_2$,

R^{13} yra vandenilis arba (C_1-C_4) -alkilas

20

A yra bifenilo liekana, kuri yra pakeista R^{15} ,

R^{15} yra $-SO_2-NR^7-CO-NR^6R^9$, $-SO_2-NH-COO-R^6$, $-SO_2-NH-SO_2-NR^6R^9$,

25

$-SO_2-NH-CO-R^6$ arba $-SO_2-NH-SO_2-R^6$; arba

R^{14} ir R^{15} kartu gali sudaryti $-CO-NH-SO_2-$,

Z yra $-CH_2-$,

30

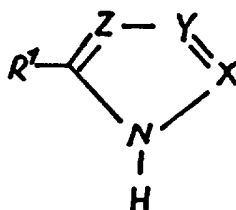
q yra O ir

r yra O, 1 arba 2;

35

o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamos druskos.

Išradimas taip pat priskiriamas junginių, kurių formulė (I), o taip pat ir jų fiziologiškai tinkamų druskų gavimo būdui, besiskiriančiam tuo, kad junginiai, kurių formulė (II),



(II)

- 5 kurioje R^1 , X, Y ir Z turi aukščiau aprašytas reikšmes, alkilunami junginiais, kurių formulė (III),



- 10 kur Z, A ir q turi aukščiau aprašytas reikšmes, ir U yra atskylanti grupė, po to, esant reikalui, atskeliamos laikinai įvestos apsauginės grupės, ir gauti sulfonamidai, kurių formulė (I), gauti uretanai, kurių formulė (I), esant reikalui, paverčiami sulfonilkarbamidais, kurių formulė (I), ir gauti (I)
- 15 formulės junginiai, esant reikalui, paverčiami jų fiziologiškai tinkamomis druskomis.

- 20 Tinkamomis atskydančiomis grupėmis geriausiai yra nukleofilinės grupės (žr. Angew. Chem. 72, 71 (1960), tokios kaip halogenas, o-toluolsulfonatas, mezilatas arba triflatas.

- 25 Junginio (II) gavimo preliminarinės stadijos, tarp kitko, yra žinomos iš JAV patento Nr. 4 356 044, Europos patento Nr. A-324 377 ir Europos patento Nr. A-323 841.

Kiti gavimo būdai yra aprašyti G. Z'abbe (Chem. Rev.,
69, 345 (1969)), T. Srotsky ("The Chemistry of the
Azido Group", Wiley, New-York, 1971, p. 331), H.
Wanehoff ("Comprehensive Heterocyclic Chemistry"), o
5 taip pat ir S. Katritzky Ed., Pergamon Press, New-York
(1984)).

Kitas II formulės junginių gavimo būdas yra toks:
pradine medžiaga naudojami 2-oksimo-1-cianoglioksilo
10 rūgšties dariniai, kuriuose, suredukavus oksimą žinomais
literatūroje reduktoriais ir prie nitrido grupės
prijungus merkaptojunginius, preliminarinėse stadijose
panaudojant tinkamas apsaugines grupes, vandenį
atskeliančiose sąlygose jie gali būti ciklinami iki
15 imidazolų. Ciklizacijos stadijoje, tarp kitko, galima
naudoti PCl_5 ir dimetiaminipiridino (DMAP) mišinį, POCl_3
ir SOCl_2 ir jų mišinius su DMAP.

I formulės tiojunginių, turinčių $\text{R}^2 = \text{S}(\text{O})_r\text{R}^{19}$, kur $r =$
20 0 arba 1, oksidimas iki atitinkamų sulfonų ir sul-
foksidų atliekamas, panaudojant perrūgštis tinkamuose
tirpikliuose, tokiuose kaip, pvz., dichlormetanas.

II formulės azolų alkilinizui naudojami, pavyzdžiui,
25 atitinkami benzilhalogenidai, -tozilatai, -mezilatai
arba triflatai, arba atitinkami alkilhalogenidai, -
tozilatai, mezilatai arba -triflatai.

Alkilinama iš principo žinomais būdais pagal
30 analogiškas metodikas.

Metalo įvedimas į II formulės azolo darinius atlie-
kamas, pvz., dalyvaujant bazei. Tinkamiausi yra metalų
hidridai, kurių formulė MH , tokie kaip, pavyzdžiui,
35 ličio hidridas, natrio hidridas arba kalio hidridas,
tirpikliais naudojant, pavyzdžiui, dimetilformamidą,
arba dimetilsulfoksidą, arba metalų alkoksidadai, kurių

formulė MOP, kur P yra metilas, etilas, tret.-butilas, ir reakcija atliekama atitinkamame alkoholyje, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido. Taip gautos azolų druskos tirpinamos aprotoniniame tirpiklyje, tokia-
 5 kaip dimetilformamidas arba dimetilsulfoksidas, ir sumaišomos su reikiamu alkilinančio reagento kiekiu.

Alternatyvi azolo darinių deprotonavimo galimybė yra, pavyzdžiui, kalio karbonato dimetilformamide arba
 10 dimetilsulfoksido panaudojimas.

Reakcija atliekama, esant temperatūroms nuo žemesnės už kambario iki reakcijos mišinio virimo temperatūros, geriausia tarp 20°C ir reakcijos mišinio virimo
 15 temperatūros; reakcija vykdoma nuo 1 iki 10 valandų.

Bifenilo darinius galima susintetinti, pvz., išeinant iš arilboronio rūgšties, veikiant ją pakeistais arilhalogenidais, ir panaudojant pereinamųjų metalų,
 20 ypač paladžio, katalizatorius. Atitinkamos reakcijos yra aprašytos R.B. Miller ir kt. (Organometallics, 1984, 3 1961) arba A. Zuzuki ir kt. (Synthetic Commun. 11(7), 513 (1981)).

I formulės sulfoniluretanai gali būti gaunami iš atitinkamų I formulės sulfonamidų, veikiant chloranglies rūgšties esteriais inertiniuose, aukštai verdančiuose tirpikliuose, tokiuose kaip, pvz., toluenas, apie 100°C temperatūroje, naudojant tokią virimo temperatūrą
 30 turinčius tirpiklius.

Analogiškai galima gauti sulfonil-sulfonamidas iš atitinkamų sulfonamidų, veikiant juos sulforūgšties chloranhidridais arba sulfamoilchloridais.

35

Sulfonamido liekaną, jeigu reikia, galima gauti, išeinant iš aminogrupės, pasinaudojant Mejerveino

reakcija. Tam tikslui amino hidrochloridas iš pradžių diazotinamas, o po to, esant vario katalizatoriui, paveikiamas sieros dioksidu ledinėje acto rūgštyje. Po to, veikiant amoniaku, gaunama sulfonamido grupė.

5

Alternatyvus variantas yra atitinkamo tiofenolio oksidinis chloru ir po to, veikiant amoniaku, susidaro sulfonamidas.

- 10 Junginiai, kurių formulė (I), pasižymi antagonistiniu veikimu į angiotenzin-II-receptorius ir todėl gali būti panaudojami, gydant priklausomą nuo angiotenzino-II hipertenziją. Kitos panaudojimo galimybės yra: širdies veiklos nepakankamumas, kardioapsauga, miokardo infarktas, širdies hipertrofija, aterosklerozė, nefropatija, inkstų nepakankamumas, o taip pat ir galvos smegenų kraujagyslių ligos, tokios kaip tranzitiniai išeminiai priepuoliai ir kraujo išsiliejimas į smegenis.
- 15
- 20 Reninas yra proteolitinis fermentas iš aspartil-proteazių klasės, kuris mišrių aglomeruotų inkstų ląstelių įvairių stimulų atveju (tūrio sumažėjimas, natrio trūkumas, β -receptorių stimuliacija) patenka į kraujo apykaitą. Ten jis atskelia iš kepenų išskirto angiotenzino dekaeptidą - angiotenziną-I. Pastarasis, veikiant angiotenziną konvertuojančiu fermentu (ACE), virsta angiotenzinu-II. Angiotenzinas-II vaidina esminį vaidmenį kraujo spaudimo reguliavime; jis tiesiogiai didina kraujo spaudimą, nes susidaro angiospazma. Be to, jis stimuliuoja aldosterono sekreciją iš antinksčių ir tokiu būdu, stabdydamas natrio išsiskyrimą, padidina neląstelinio skysčio tūrį, kuris, savo ruožtu, skatina kraujo spaudimo padidėjimą.
- 25
- 30
- 35 Postreceptoriniai poveikiai, tarp kitko, yra fosfoinozito pakitimų stimuliacija (Ca^{2+} išsiskyrimas),

proteinkinazės C aktyvavimas ir pagalba nuo c-AMP priklausantiems receptoriams.

5 Junginių, kurių formulė (I), giminingumas angiotenzin-II-receptoriams gali būti nustatytas, matuojant ^{125}J -angiotenzino arba ^3H -angiotenzino išstūmimą receptoriais stambiųjų raguočių antinksčių glomeruliozės zonos membranose. Tam tikslui paruoštos membranos suspenduojamos buferyje, kurio pH 7,4.

10

Radioligando degradacijos inkubavimo metu sustabdymui pridedama aprotinino (peptidazės inhibitoriaus). Papildomai pridedama apie 14 000 cpm izotopinio indikatoriaus, kurio santykinis aktyvumas yra 15 74 TBq/mmol (firmos Amersham Buchler Braunschweig, Vokietija) ir toks receptorinio baltymo kiekis, kuris suriša 50 % izotopinio indikatoriaus. Reakcija pradedama, pridedant 50 μl membranų suspensijos į 100 μl buferio ir aprotinino mišinio; 50 μl buferio su 20 angiotenzinu-II arba receptoriaus antagonistu, arba be angiotenzino-II arba receptoriaus antagonisto ir 50 μl izotopinio indikatoriaus. Praėjus 60 min. inkubaciniam periodui 25°C temperatūroje, atskiriamas surištas ir laisvas radioligandas, filtruojant per Whatman® GF1C 25 filtrus, panaudojant ląstelių surinkėją Skatron®.

Nespecifinio surišimo išvengiama, apdorojant filtrus 0,3 % polietilenimino (Sigma, Nr. 3143) tirpalu, kurio pH = 10. Radioaktyvumas matuojamas gama-scinciliaciniu 30 skaitikliu; nustatomas radioligando išstūmimo receptorių intensyvumas. IC_{50} -dydžiai, kurie reiškia inhibitoriaus koncentraciją, reikalingą, kad būtų išstumiamas 50 % ligando, nustatomi pagal J. Inor. Biol., 59, 253 (1970). Junginiams, kurių formulė (I), 35 jie yra $1 \cdot 10^{-4}$ - $1 \cdot 10^{-9}$ M ribose.

Alternatyvinis I formulės junginių giminingumo angiotenzin-II-receptoriams nustatymo variantas yra ^{125}J -angiotenzino-II arba ^3H -angiotenzino-II išstūmimo receptoriniais preparatais iš įvairių organų (kepenų, plaučių, antinksčių, galvos smegenų ir t.t.) matavimas.

Tam tikslui preparatyvinės membranos suspenduojamos inkubaciniame buferyje (20 mmol Tris, pH 7,4, turinčiame 135 mmol NaCl, 10 mmol KCl, 10 mmol MgCl_2 , 5 mmol gliukozės, 0,2 % stambiųjų raguočių serumo albumino, 0,3 mmol proteazės inhibitoriaus FMSF ir 0,1 mmol bacitracijos) ir inkubuojamas su radioaktyvia žymę turinčių angiotenzinu-II, esant įvairioms tiriamų junginių koncentracijoms, 90 min. 25°C temperatūroje.

Po to, surištas ir laisvas radioligandas atskiriamas, filtruojant per filtrą su mikrostiklopluoštu (CF_{51} , Schleicher-Schull) panaudojant ląstelių surinkėją (Skatron).

Matuojant surišto receptoriaus ant filtro radioaktyvumą beta- ir gama-spektrometrais, nustatomas dėl tiriamų junginių poveikio receptoriaus išstumto radioligando laipsnis. Radioligando išstūmimo receptoriumi intensyvumas, atsiradęs dėl tiriamų junginių poveikio, aprašomas dydžiu IC_{50} , t.y. koncentracija inhibitoriaus, kuri išstumia 50 % radioligando surišto receptoriaus. IC_{50} išskaičiuojama, panaudojant PC-matematinį aprūpinimą (LIGAND, C.A. McPhersen, 1985, Elsvier-BIOSOFT, 68 Hills Road. Cambridge CB 2 LLA, UK). IC_{50} -dydžiai, išmatuoti I formulės junginiams, yra $1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-11}$ M (žr. žemiau duodamą lentelę, kurioje duota išradimo aprašomų junginių IC_{50} -dydžiai) ribose.

1 lentelė

Pavyzdys	IC ₅₀ , nM
1	5000
2	8000
3	1100
4	1100
5	16000
22	2000
24	800
25	1400
29	1,1
30	2030,0
31	153,0
32	3,5
33	34,0
34	1,0
35	50,0
36	16,0
37	1,1
38	8,8
56	4,6
57	1100
58	3,0

Pavyzdys	IC ₅₀ , nM
59	1,3
60	2,2
61	1,1
62	3,6
63	1,3
64	0,5
65	1,8
66	6,9
67	0,91
68	12,0
69	3,2
70	4,4
71	2,2
73	2,5
76	9,5
79	5,8
80	0,69
81	0,79
83	0,96
84	4,3
85	3,9
89	1,1
90	0,69

LT 3373 B

41

Pavyzdys	IC ₅₀ , nM
92	280,0
93	3,3
95	1,8
98	1,4
99	26,6
100	68,5
101	2,4
102	2,3
105	3,0
107	2,5
108	0,95
109	0,6
110	0,5
111	2,9
112	1,5
113	0,3
115	0,9
116	2,4
117	1,2
124	1,8
125	2,8
127	3,0
128	5,6

Pavyzdys	IC ₅₀ , nM
129	1,5
134	180,0
135	5,6
138	1,7
139	2,8
140	8,2
141	4,4
144	5,3
146	40,0
151	0,4
152	1,5
153	0,88
154	1,8
155	6,0
156	4,7
157	1,4
159	8,7
160	0,73
161	57,0
162	3,9
163	3,7
164	0,86
165	2,3

Pavyzdys	IC ₅₀ , nM
166	1,2
167	4,0
168	7,0
169	2,9
170	2,7
171	0,7
172	0,48
174	5,1
179	2,6
181	1,0
183	1,7
185	5,9
186	6,5
187	1,2
190	22,0
191	21,4
194	21,7
195	3,0

5 Junginių, kurių formulė (I), antagonistinio efekto nustatymui galima matuoti jų poveikį į angiotenzino-II indukuotą kraujo spaudimo padidėjimą, panaudojant narkotizuotas Speague-Dawley žiurkes. Narkotine medžiaga naudojamas Na-tiobarbitalis (Trapanal®, Buck Gulden, Vokietija, prekinis ženklas), kurio 100 mg/kg dozė įvedama į pilvą. Intraveninio panaudojimo atveju

įleidžiama į jungo veną. Kraujo spaudimas matuojamas miego arterijoje. Iš pradžių gyvuliukai paveikiami pentolino tartratu (10 mg/kg į raumenis) ir taip pasiekiamas žemesnis kraujo spaudimas (ganglijų blokada). Kas 10 minučių į veną įleidžiama 0,1 ml/100 g ANG-II (CIBA hipertenzinas). Dozė yra 0,5 mg/kg. I formulės junginiai tirpinami distiliuotame vandenyje ir nuo 0,1 iki 1,0 mg/kg dozėmis įleidžiami į veną, arba nuo 10 iki 100 mg/kg dozėmis - į dvylikapirštę žarną.

10

I formulės junginiai yra ypatingai efektyvūs 0,1 - 100 mg/kg dozių srityje, geriausia 0,1 - 3 mg/kg srityje.

15

Išradimas taip pat priskiriamas farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina I formulės junginiai ir kitos veikliosios medžiagos, tokios kaip, pavyzdžiui, šlapimą varančios medžiagos arba nesteroidinės priešuždegiminės veikliosios medžiagos. I formulės junginiai taip pat gali būti panaudojami kaip diagnostinės priemonės renino-angiotenzino sistemai.

20

Farmaciniuose preparatuose yra aktyvus I formulės veikliosios medžiagos kiekis ir, esant reikalui, kitos veikliosios medžiagos kartu su neorganine arba organine farmaciškai tinkama medžiaga-nešėju. Vaistinė medžiaga gali būti įvedama per nosį, į veną, po oda arba per burną. Veikliosios medžiagos dozė priklauso nuo šiltakraujų rūšies, kūno svorio, amžiaus ir panaudojimo būdo.

25

30

Šio išradimo farmaciniai preparatai gaunami žinomais tirpinimo, sumaišymo, granuliavimo arba dražė gaminimo būdais.

35

Oraliniam panaudojimui skirtai vaistinei formai gauti veiklieji junginiai sumaišomi su tam tikslui skirtais

įprastais priedais, tokiais kaip medžiagos-nešikliai, stabilizatoriai arba inertiniai tirpikliai, ir įprastais metodais pagaminamos tinkamos vaistinės formos, tokios kaip tabletės, dražė, kapsulės, vandeninės, spiritinės arba aliejinės suspensijos arba vandeniniai, spiritiniai arba aliejiniai tirpalai. Inertiniais nešikliais galima naudoti, pavyzdžiui, gumiarabiką, magneziją, magnio karbonatą, kalio fosfatą, pieno cukrų, gliukozę, magnio stearilfumaratą arba krakmolą, ypač kukurūzų krakmolą. Vaistinę formą galima gaminti iš sauso arba drėgno granuliato. Aliejaus tipo medžiagos-nešikliai arba tirpikliai yra, pavyzdžiui, augaliniai arba gyvuliniai aliejai, tokie kaip saulėgrąžų aliejus arba žuvų taukai.

Poodiniam arba intraveniniam panaudojimui, veiklioji medžiaga arba jos fiziologiškai tinkama druska, esant reikalui, sumaišoma su šiam tikslui tinkamomis medžiagomis, tokiomis kaip tirpikliai, emulgatoriai arba kitos pagalbinės medžiagos ir pagaminami tirpalai, suspensijos arba emulsijos. Tirpikliais naudojama vanduo, fiziologinis natrio chlorido tirpalas arba alkoholiai, tokie kaip etanolis, propandiolis arba glicerinas, o taip pat ir cukrų tirpalai, tokie kaip gliukozės arba manito tirpalai, arba minėtų tirpiklių mišiniai.

Sutrumpinimų sąrašas:

DMF	N,N-dimetilformamidas
NBS	N-bromsukcinimidas
AIBN	α,α -azobis-izobutironitrilas
EI	smūgio elektronas
DCI	desorbciija - cheminė jonizacija

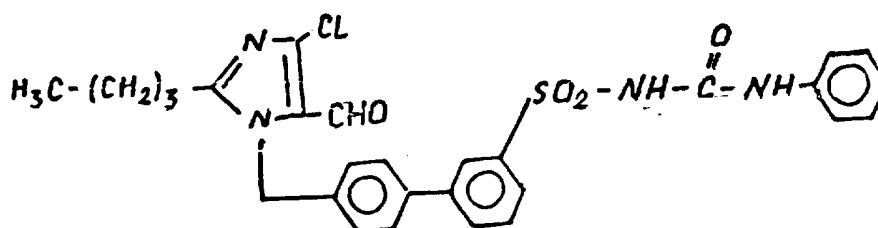
RT	kambario temperatūra
EE	etilacetatas (EtCOAc)
DIP	diizopropilo alkoholis
MTB	metiltret.-butilo eteris
L.t.	lydymosi temperatūra
HEP	n-heptanas
DME	dimetoksietanas
FAB	bombardavimas stabiliais atomais
CH ₂ Cl ₂	dichlormetanas

Išradimas paaiškinamas toliau duodamais pavyzdžiais:

1 pavyzdys

5

1-(2-fenilaminokarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butil-4-chlor-imidazol-5-karboksaldehido sintezė



a) 4-metilbifenil-2-amino gavimas

10

I 23,9 g (0,112 mol) 4'-metil-2-nitrobifenilo (R.B. Muller, S. Dugar, Organometallics, 1984, 3, 1261) tirpalą 50 ml metanolio pridedama 3 g Renėjaus nikelio ir hidrinama normaliame slėgyje kambario temperatūroje ir absorbuojamas teorinis H₂ kiekis. Katalizatorius

15

atskiriamas, filtruojant tirpalą, o filtratas nugarinamas. Chromatografuojama per SiO_2 (500 g), tirpikliu naudojant EE/HEP (1/6) mišinį. Gaunama 19 g (92,5 %) alyvos pavidalo norimos medžiagos.

5

R_f (EE/HEP 1/4) = 0,3, MS (EI) = 183 (M^+).

b) 4'-metil-bifenil-2-amonio hidrochlorido gavimas

10 10 g 1a junginio ištirpinama 50 ml 6 N HCl ir 100 ml dioksano. Nudistiliavus tirpiklį, gaunamas norimas junginys, kuris naudojamas be papildomo valymo.

c) 4'-metilfenil-2-sulfonamido gavimas

15

I 31 g (140 mmol) junginio 1b suspensiją 200 ml 6 N HCl -10°C temperatūroje pridedama 7,9 g (114 mmol) natrio nitrito; tirpalas tampa skaidrus. Šis tirpalas 0°C temperatūroje pridedamas į tirpalą, kuriame yra 200 ml ledinės acto rūgšties, prisotintos SO_2 , 17 g $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ir 25 ml H_2O . Po to, tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma 2 valandas. Pridedama 250 ml EE, atskiriami sluoksniai, organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu. Nugarinus tirpiklį, gaunama alyva, kuri tirpinama 300 ml acetono, pridedama 150 ml 25 %-nio amoniako ir maišoma 2 valandas. Nugarinama, pridedama 500 ml EE, EE sluoksnis plaunamas vieną kartą vandeniu, džiovinamas MgSO_4 ir nugarinamas tirpiklis. Chromatografuojant per SiO_2 , eluentu naudojant EE/HEP (1/1), gaunamas norimas junginys (4,6 g).

20

25

30

R_f (EE/HEP) = 0,25; MS (DCI) = 248 ($M^+ + \text{H}$). L.t: 122°C .

d) 4'-metilbifenil-2-N, N-dimetilaminoformilsulfonamido gavimas

35

4,6 g (18,6 mmol) junginio 1c ir 2,5 g (19,3 mmol) N, N-dimetilformamid-dimetilacetalo 30-je ml DMF maišoma 2 valandas kambario temperatūroje, pridedama 100 ml H₂O, susidariusios nuosėdos nusiurbiamos, džiovinamos ore ir taip gaunama 4,2 g norimo junginio.

R_f (EE/HEP 1/1) = 0,2; MS (DCI) = 303 ($M^+ + H$).

e) 4'-brommetilbifenil-2-N, N-dimetilamino-formil-sulfonamido gavimas

I 3,76 g (13,5 mmol) junginio 1d ir 2,4 g (13,5 mmol) NBS 50 ml chlorbenzeno pridedama 150 mg benzoilo peroksido. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu, nugarinamas ir pridedama 50 ml EE. EE sluoksnis plaunamas vieną kartą 10 %-niu Na₂SO₃ tirpalu ir vieną kartą H₂O, džiovinamas Na₂SO₄ ir chroma- tografuojamas per SiO₂. Gaunama 1,2 g norimo junginio.

R_f (EE/HEP 2/1) = 0,23; MS (DCI) = 381, 383 ($M^+ + H$).

f) 2-n-butil-4-chlor-5-formil-imidazolo gavimas

I 20 g (0,106 mol) 2-n-butil-4-chlor-5-hidroksimetil-imidazolo (gauto pagal Europos patentą Nr. A 253 310) tirpalą 350 ml ledinės acto rūgšties 10-15°C temperatūroje lėtai pridedama 305 ml 1 M (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ tirpalo H₂O. Kambario temperatūroje palaikoma 2,5 valandos ir nustatomas pH = 4, pridedant 2 N KOH (temperatūra, pridedant šarmą, yra 20°C). Po to, mišinys ekstrahuojamas 4 x 500 ml CH₂Cl₂, sujungti organiniai ekstraktai plaunami 3 x 300 ml sotaus vandeninio NaHCO₃ tirpalo, džiovinami Na₂SO₄ ir nugarinamas tirpiklis. Gaunamas norimas junginys bespalvės kietos medžiagos pavidalu (18 g, 92 %).

L.t.: 90°C; R_f (DIP/MTB 1/1) = 0,5.

g) 1-(2'-N, N-dimetilaminoformilsulfonamidobifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-chlor-imidazol-5-karboksaldehido gavimas

5

690 mg (1,98 mmol) junginio 1e, 370 mg (1,98 mmol) junginio 1f ir 270 mg (1,98 mmol) kalio karbonato 10 ml DMF maišoma kambario temperatūroje 2 valandas. Po to pridedama 50 ml EE ir perplaunama 2 kartus H₂O. 10 Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄) ir nugarinamas. Chromatografuojant per SiO₂, eliuentu naudojant EE/HEP (2/1), gaunamas norimas junginys (380 mg, 40 %).

R_f(EE/HEP 2/1) = 0,15; MS (DCI) = 487 (M⁺+H).

15

h) 1-(2'-sulfonamidobifenil-4-il)metil-2-n-butil-4-chlorimidazol-5-karboksaldehido gavimas

280 mg (0,58 mmol) junginio 1g 7 ml metanolio ir 14 ml 20 H₂O sumaišoma su 110 mg (2,88 mmol) natrio šarmo ir šildoma 4 valandas iki virimo. Atšaldoma iki kambario temperatūros, 4 N HCl nustatomas pH = 6 ir ekstrahuojama 3 x 30 ml EE. EE ekstraktai džiovinami (NaSO₄), nugarinamas tirpiklis ir gaunama 190 mg norimo 25 junginio.

R_f(EE/HEP 2/1) = 0,45; MS (DCI) = 432 (M⁺+H).

i) 1-(2'-fenilaminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)- 30 metil/-2'-butil-4-chlor-imidazol-5-karboksaldehido gavimas

730 mg (1,69 mmol) junginio 1h šildoma 10 ml 35 fenilizocianato iki 80°C temperatūros. Po 4 valandų nugarinama ir chromatografuojama per SiO₂ (eliuentas EE/HEP (2/1)). Gaunama 400 mg norimo junginio.

$R_f(\text{EE/HEP } 2/1) = 0,15$; MS (DCI) = 551 ($M^+ + H$).

Kitas junginio 1d gavimo būdas

5 (4'-metil-2-N, N-dimetilaminoformilsulfonamidas)

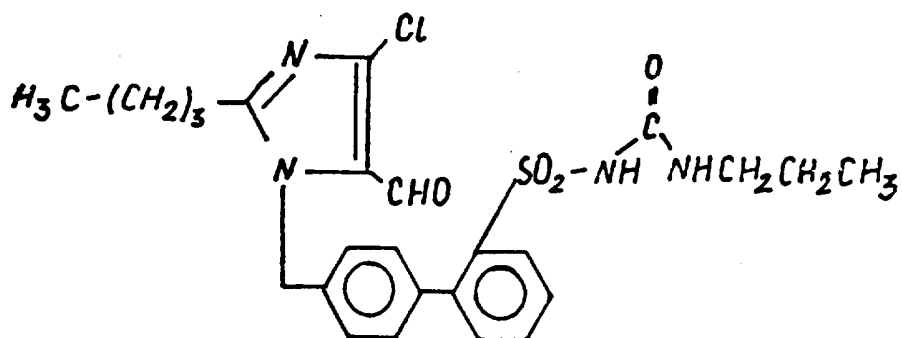
Į 11 g (37,9 mmol) 2-N, N-dimetilaminoformilsulfonamido-brombenzolo (gauto iš 2-bromanilino pagal 1b-1d aprašytą metodiką), 1 g trifenilfosfino, 8 g Na_2CO_3 , 10 150 ml toluolo ir 40 ml H_2O argono atmosferoje pridedama iš pradžių 420 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, po to 5,66 g (41,9 mmol) 4-tuolilboroninės rūgšties 100 ml etanolio, ir šildoma 4 valandas iki virimo. Po to nugarinama ir pridedama 500 ml etilacetato ir 500 ml vandens. 15 Išsiskyrusios nuosėdos yra norimas junginys. Etilacetato sluoksnis atskiriamas, džiovinamas (Na_2SO_4) ir nugarinamas. Chromatografuojant per SiO_2 (eliuentas - etilacetatas) gaunamas papildomas norimo junginio kiekis (iš viso 7,6 g (66 %)). Kitas 2-brombenzol-sulfonamido gavimo būdas (analogiškas 1c tarpinei stadijai) 20

Į 4,7 g 2-bromtiofenolio 60 ml H_2O 0-10⁰C temperatūrų intervale 30 minučių leidžiamas dujinis Cl_2 . Maišoma 25 30 minučių 0⁰C temperatūroje, po to nebešaldant 30 minučių per tirpalą pučiamas oras. Pridedama 60 ml acetono, vėl atšaldoma iki 0⁰C ir lėtai lašinama 10 ml sotaus NH_4OH tirpalo. Palaikoma dar 30 minučių ir 4 N HCl tirpalu nustatomas pH = 3. Iškritęs į nuosėdas 30 norimas produktas nufiltruojamas.

Išeiğa 4,5 g (77 %); L.t.: 190-191⁰C.

2 pavyzdys

1-/(2'-n-propilaminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-
metil/-2-n-butyl-4-chlorimidazol-5-karboksaldehido
 5 sintezė

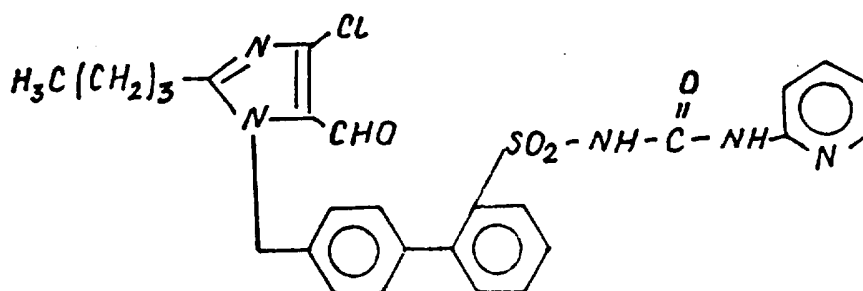


Junginys gaunamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

$R_f(\text{EE}) = 0,6$; MS (FAB) = 517 ($M^+ + H$).

10 **3 pavyzdys**

1-/(2'-piridil-2-aminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-
il)-metil/-2-n-butyl-4-chlorimidazol-5-karboksaldehido
sintezė



15 a) 1-/(2'-etoksikarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-
 metil/-2-n-butyl-4-chlorimidazol-5-karboksaldehido
 gavimas

Į 1,1 g (2,5 mmol) junginio 1h ir 0,78 g (5,6 mmol) kalio karbonato 20-je ml sauso DME pridedama 0,48 ml (5,1 mmol) chlorskruzdžių rūgšties etilo esterio. Po 1 valandės tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir sumaišomas su 50 ml 10 % KH_2PO_4 tirpalo. Mišinys ekstrahuojamas EE, džiovinama Na_2SO_4 ir nugarinamas tirpiklis. Chromatografuojant per SiO_2 (eliuentas EE/HEP 2/1), gaunama 840 mg norimo junginio.

10 $R_f(\text{EE/HEP } 2/1) = 0,32$; MS (DCI) = 504 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

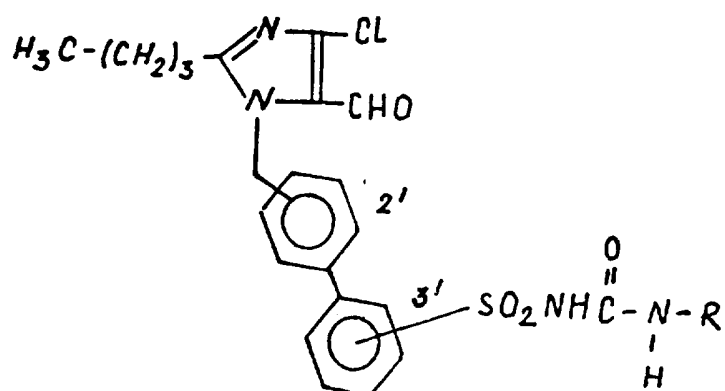
b) 1-/(2'-piridil-2-aminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-metil/-2-n-butil-4-chlorimidazol-5-karboksaldehido gavimas

15 150 mg (0,3 mmol) junginio 3a ir 28,5 mg (0,3 mmol) 2-aminopiridino šildoma 8-se ml sauso toluolo 2 valandas iki virimo, nugarinama ir chromatografuojama per SiO_2 (eliuentas EE). Gaunama 34 mg norimo junginio.

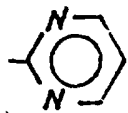
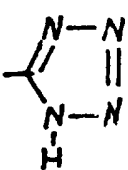
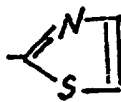
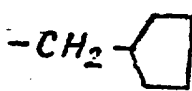
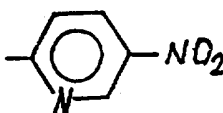
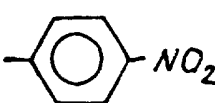
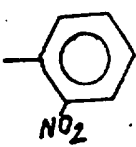
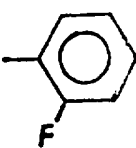
20 $R_f(\text{EE/metanolis } 10/1) = 0,4$; MS (FAB) = 552 ($\text{M}^+ + 1$).

4 - 39 pavyzdžių junginius galima sintetinti pagal 3 pavyzdyje aprašytą metodiką.

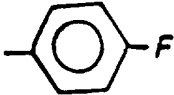
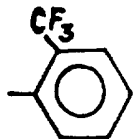
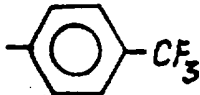
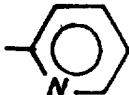
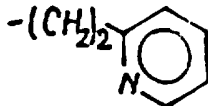
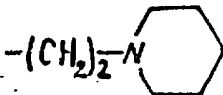
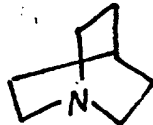
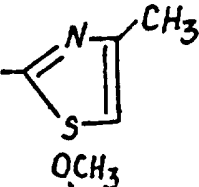
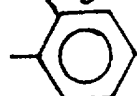
25 Šių junginių bendra formulė yra (A):



2 lentelė

Pavyzdys	MS (FAB, M^+H)	Pakaito vieta	R
4 (16)	553	3' (2')	
5 (17)	543	3' (2')	
6 (18)	558	3' (2')	
7 (19)	559	3' (2')	
8 (20)	597	3' (2')	
9 (21)	541	3' (2')	
10 (22)	596	3' (2')	
11 (23)	596	3' (2')	
12 (24)	569	3' (2')	

2 lentelės tęsinys

Pavyzdys	MS (FAB, M^+H)	Pakaito vieta	R
13 (25)	569	3' (2')	
14 (26)	631	3' (2')	
15 (27)	631	3' (2')	
28	552	3'	
29	580	2'	
30	586	2'	
31	584	2'	
32	572	2'	
33	581	2'	

2 lentelės tęsinys

Pavyzdys	MS (FAB, M^+H)	Pakaito vieta	R
34	595	2'	
35	565	2'	
36	565	2'	
37	579	2'	
38	583	2'	
39	589	2'	

40 pavyzdys

5

1-(2'-fenilaminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-
metil/-2-n-butil-4-chlor-5-hidroksimetilimidazolo
sintezė

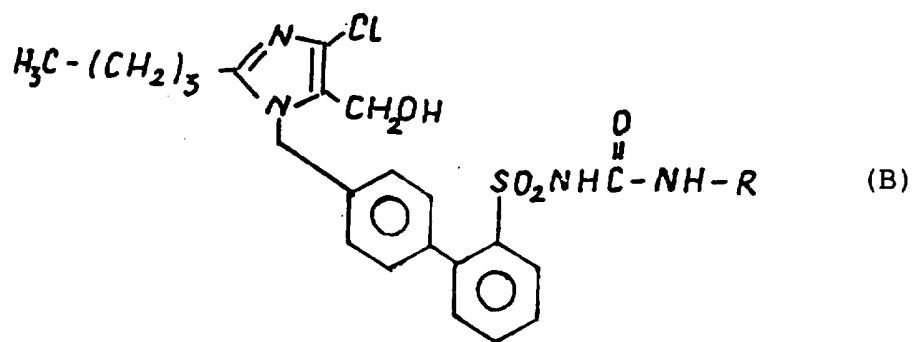
10

100 mg (0,18 mmol) junginio 1 ištirpinama 5 ml etanolio ir kambario temperatūroje sumaišoma su 10 mg (0,27 mmol) natrio borhidrido. Po 20 valandų pridedama 10 ml 5 % natrio bisulfato ir ekstrahuojama 3 kartus

EE. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas. Chromatografuojant per SiO_2 (eliuentas EE/HEP 3/1) gaunama 55 mg norimo junginio.

5 R_f (EE/HEP 3/1) = 0,25; MS (DCI) = 553 ($M^+ + H$).

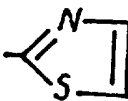
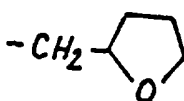
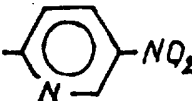
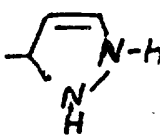
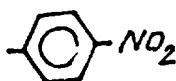
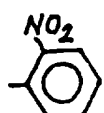
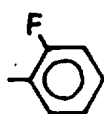
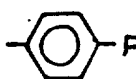
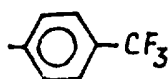
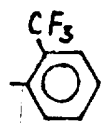
41 - 54 pavyzdžių junginiai sintetinami pagal 40 pavyzdyje aprašytą metodiką iš 2, 3 ir 16 - 27 pavyzdžiuose aprašytų junginių. Gaunami (B) formulės junginiai (3 lentelė).



3 lentelė

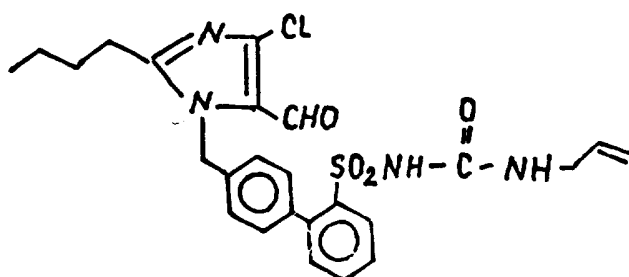
Pavyzdys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R
41	519	propilas
42	554	
43	555	
44	545	

3 lentelės tęsinys

Pavyzdys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R
- 45	560	
46	561	
47	599	
48	543	
49	598	
50	598	
51	571	
52	571	
53	633	
54	633	

55 pavyzdys

5 1-(2'-alilaminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-
metil/-2-n-butyl-4-chlorimidazol-5-karboksaldehido
sintezė



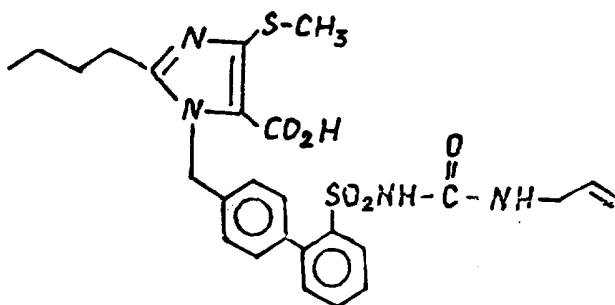
730 mg (1,69 mmol) junginio 1h šildoma 10 ml alil-
 izocianato iki 80°C temperatūroje. Po 4 valandų
 nugarinama ir chromatografuojama per SiO₂ (eliuentas
 EE/HEP 2/1). Gaunama 400 mg norimo junginio.

10

R_f (EE/HEP 2/1) = 0,15; MS (FAB) = 515 ($M^+ + H$).

56 pavyzdys

15 1-(2'-alilaminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-
metil/-2-n-butyl-4-metiltioimidazol-5-karboninės
rūgšties sintezė



a) 2-amino-2-cianacto rūgšties etilo esterio gavimas

I 35 g (0,246 mol) 2-cianoglioksilo rūgšties etilo esterio 2-oksimo 350-je ml H₂O ir 280 ml sotaus natrio bikarbonato tirpalo kambario temperatūroje (per 5 15 minučių) pridedama dalimis 119 g natrio ditionato. Po to šildoma 1 valandą iki 35⁰C temperatūroje, tirpalas prisotinamas NaCl ir ekstrahuojamas 5 kartus dichlormetanu. Tirpalas džiovinamas kalcio chloridu ir nugarinamas. Gaunama 11,8 g alyvos pavidalo norimo 10 junginio.

$$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 9/1) = 0,6.$$

b) 2-cian-2-n-butylkarbonilaminoacto rūgšties etilo 15 esterio gavimas

I 3,6 g (28,09 mmol) junginio 56a 50 ml sauso CH₂Cl₂ ir 2,3 ml (28,09 mmol) piridino -5 - 0⁰C temperatūru intervale sulašinama 3,39 ml (28,09 mmol) valeroilo 20 chlorido 5-se ml CH₂Cl₂. Po to reakcijos mišinys maišomas 1 valandą kambario temperatūroje, organinis sluoksniš plaunamas 3 kartus H₂O ir vieną kartą sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas kalcio chloridu ir nugarinamas. Perkristalinus iš DIP, gaunama 1,7 g 25 norimo junginio.

$$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH } 9/1) = 0,35; \text{ L.t.: } 87^0\text{C}.$$

c) 3-amino-2-n-butylkarbonilamino-metiltioakrilo rūgš- 30 ties etilo esterio gavimas

I mišinį iš 2,9 g (13,67 mmol) junginio 56b, 0,19 ml (1,36 mmol) trietilamino ir 60 ml absoliutaus etanolio kambario temperatūroje pridedama 2 ml (27,26 mmol) 35 sukondensuoto metilmerkaptano. Po 3-jų dienų pridedama dar 0,5 ml metilmerkaptano. Dar po 24 valandų kambario temperatūroje įpurškiama dar 0,5 ml metilmerkaptano ir

0,19 ml trietilamino ir reakcijos mišinys maišomas dar 24 valandas kambario temperatūroje. Nugarinus tirpiklį, liekana kristalinama iš DIP. Gaunama 2,4 g norimo junginio.

5

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE } 4/1) = 0,3$; L.t.: 120°C .

d) 2-n-butil-4-metiltio-imidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio gavimas

10

Į 4,17 g (20,0 mmol) fosforo pentachlorido 20-je ml CH_2Cl_2 - 78°C temperatūroje sulašinama 2,44 g (20,0 mmol) 4-dimetil-aminopiridino 12-je ml CH_2Cl_2 . Mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir pridedama 30 ml CH_2Cl_2 . Po 2-jų valandų, šaldant ledu, pridedama 300 ml 1 N natrio bikarbonato tirpalo ir maišoma 1 valandą. Sluoksniai atskiriami, vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 kartus EE, ekstraktas ir organinis sluoksnis sujungiami ir džiovinami kalcio chloridu. Chromatografuojama per SiO_2 (eliuentas $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE } 9/\text{L}$).

15

20

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EE } 9/1) = 0,6$; MS (DCI) = 243 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

25

e) 1-/(2'-sulfonamidobifenil-4-)-metil/-2-n-butil-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio gavimas

30

35

Į 1,35 g (2,5 mmol) 1-/(2'-dimetilaminoformilsulfonamido-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butil-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio (gauto iš 56d ir 1e pagal 1g aprašytą metodiką) 30-je ml metanolio pridedama 15 ml konc. HCl. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 90 minučių, atšaldomas iki kambario temperatūros ir 2 N NaOH tirpalu nustatomas pH = 5-6. Po to ekstrahuojama 3 x 100 ml EE, organiniai ekstraktai džiovinami Na_2SO_4 , ir nugarinamas tirpiklis.

Gaunamas putų pavidalo norimas junginys, kuris naudojamas tolesnėje stadijoje be papildomo valymo.

$R_f(\text{EE/HEP})_{1/1} = 0,2$; MS (FAB) = 488 ($M^+ + H$).

5

f) 56 pavyzdžio pavadinime nurodytas junginys gaunamas taip:

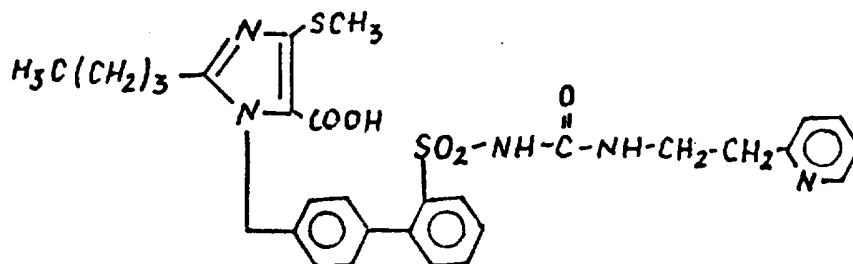
120 mg 1-/(2'-alilaminokarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio (gauto pagal 55 pavyzdyje aprašytą metodiką) 10-je ml etanolio ir 1 ml 2 NaOH tirpalo mišinys maišomas 4 dienas kambario temperatūroje, po to nugarinamas, pridedama H_2O ir 1 N HCl nustatomas pH = 4. Iškritęs į nuosėdas norimas junginys nufiltruojamas.

$R_f(\text{EE/MeOH } 101) = 0,1$; MS (FAB) = 543 ($M^+ + H$).

20

57 pavyzdys

1-/(2'-piridiletil-2-aminokarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-metiltioimidazol-4-karboksilinės rūgšties sintezė

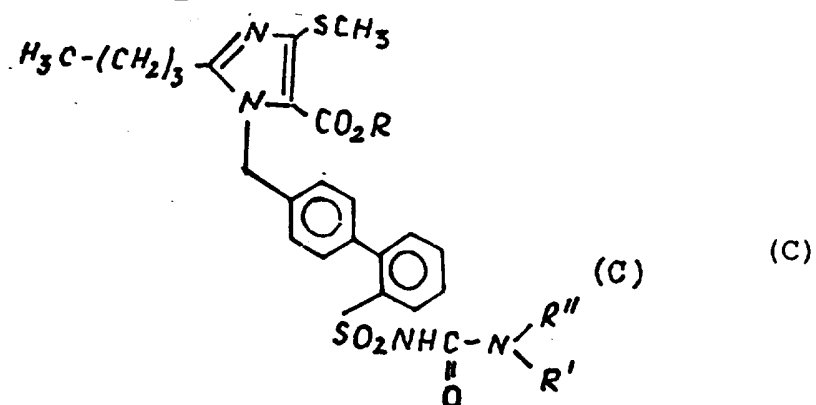


25

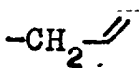
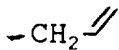
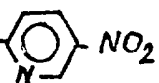
a) 1-/(2'-etoksikarbonilaminosulfonilbifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio gavimas

- 1,21 g (2,5 mmol) junginio 56e ir 0,78 g (5,6 mmol) kalio karbonato 20-je ml sauso DME šildoma iki virimo temperatūros, pridedama 0,48 ml (5,1 mmol) chlorskruzdžių rūgšties etilo esterio ir šildoma 1 valandą. Po to
- 5 atšaldoma iki kambario temperatūros ir pridedama 50 ml 10 % KH_2PO_4 tirpalo. Mišinys ekstrahuojamas EE, džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas. Chromatografuojama per SiO_2 (eliuentas EE/HEP 2/1) ir gaunama 840 mg norimo junginio.
- 10 $R_f(\text{EE/HEP } 2/1) = 0,5$; MS (DCI) = 559 ($\text{M}^+\text{+H}$).
- b) 1-/(2'-piridiletil-2-aminokarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butil-4-metiltioimidazol-5-
- 15 karboksilinės rūgšties etilo esterio gavimas
- 168 mg (0,3 mmol) junginio 57a ir 37 mg (0,3 mmol) 2-(2-aminoetil)piridino 8 ml tolueno šildoma 2 valandas virimo temperatūroje. Po to nugarinama ir chromatografuojama per SiO_2 (eliuentas EE); gaunama 34 mg
- 20 norimo junginio.
- $R_f(\text{EE}) = 0,15$; MS (FAB) = 636 ($\text{M}^+\text{+H}$).
- 25 c) 57 pavyzdžio pavadinime nurodytas junginys gaunamas pagal 56 f aprašytą metodiką.
- $R_f(\text{EE/MeOH } 5/1) = 0,1$; MS (FAB) = 608 ($\text{M}^+\text{+H}$).
- 30 57 pavyzdyje aprašytu metodu galima sintetinti junginius, kurių formulė (C), duotus 4-je lentelėje

63



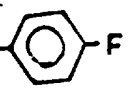
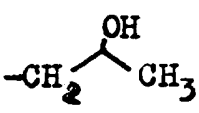
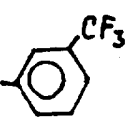
4 lentelė

Pavyz- dys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
58	571	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
59	585	H		H
60	599	H	$-CH_2-$ 	H
61	583	H	$-CH_2-$ 	$-CH_2-$ 
62	611	H	$-CH_2-$ 	H
63	668	H	$-(CH_2)_2-$ 	H

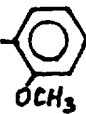
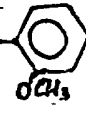
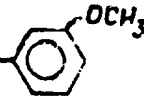
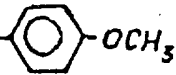
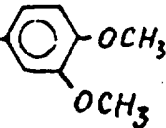
4 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
64	541	H	$-\text{CH}_2-\equiv\text{H}$	H
65	636	C_2H_5	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	H
66	635	C_2H_5	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	H
67	607	H	$-(\text{CH}_2)_2-$ 	H
68	659	C_2H_5	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array} \quad (S) $	H
69	645	C_2H_5	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array} \quad (S) $	H
70	657	C_2H_5	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array} \quad (S) $	H
71	603	C_2H_5	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2-\text{CH}_3$	H
72	693	C_2H_5	 $ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array} $	H

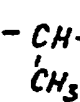
4 lentelės tęsinys

Pavyzdys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
73	621	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
74	703	C_2H_5	$-(CH_2)_2-$ 	H
75	561	H	$-CH_2-$ 	H
76	649	C_2H_5	$-(CH_2)_3-$ 	H
77	663	C_2H_5	$-(CH_2)_4-$ 	H
78	653	C_2H_5	$-CH_2-$ 	
79	675	H	$-(CH_2)_2-$ 	H
80	593	H	$-CH_2-$ 	H
81	621	H	$-(CH_2)_3-$ 	H

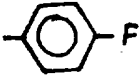
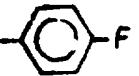
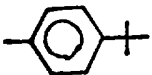
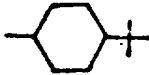
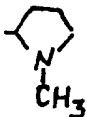
4 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
82	635	H	$-(CH_2)_4-$ 	H
83	623	H	$-CH_2-$ 	H
84	651	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
85	651	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
86	627	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
87	611	C_2H_5	$-CH_2-$ 	$-CH_2-$ 
88	635	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
89	653	H	$-CH_2-$ 	H
90	623	H	$-CH_2-$ 	H

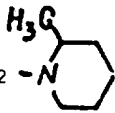
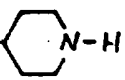
4 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
91	639	C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H
92	681	C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H
93	623	H	-CH ₂ - 	H
94	611	H	-CH ₂ - 	H
95	635	C ₂ H ₅	-  - 	H
96	625	H	-CH ₂ - 	
97	561	H	-CH ₂ -CO ₂ H	H
98	651	H	 HC-  -CO ₂ H (s)	H
99	607	C ₂ H ₅		H

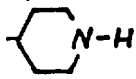
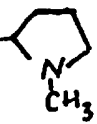
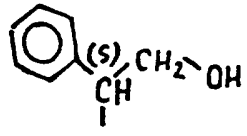
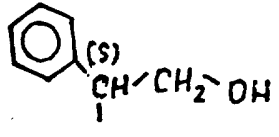
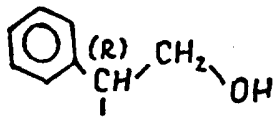
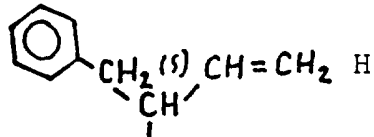
4 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	MS (FAB, M ⁺ +H)	R	R'	R''
100	625	C ₂ H ₅		H
101	597	H		H
102	579	H		H
103	677	C ₂ H ₅		H
104	649	H		H
105	573	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H
106	545	H	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H
107	616	H	-(CH ₂) ₂ - 	H
108	614	H	-(CH ₂) ₂ - 	H

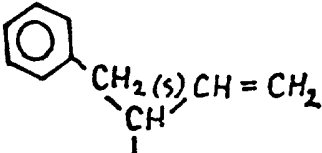
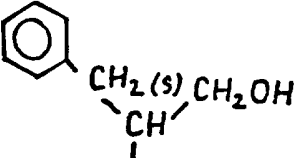
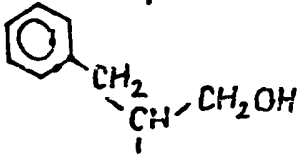
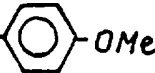
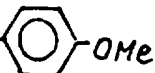
4 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
109	557	H	$-CH_2-$ 	H
110	585	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H
111	642	H	$-(CH_2)_2-$ 	H
112	594	H	$-CH_2-$ 	H
113	594	H	$-CH_2-$ 	H
114	638	C_2H_5	$-(CH_2)_2-$ 	H
115	594	H	$-CH_2-$ 	H
116	628	H	$-(CH_2)_3-$ 	H
117	628	C_2H_5	$-CH_2-$ 	H

4 lentelės tęsinys

Pavyzdys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
118	628	C_2H_5	$-(CH_2)_2-N$ 	H
119	644	C_2H_5	$-(CH_2)_2-N$ 	H
120	600	H	$-(CH_2)_2$ 	H
121	642	C_2H_5	$-(CH_2)_2$ 	H
122	614	H	$-(CH_2)_2$ 	H
123	651	C_2H_5		H
124	623	H		H
125	623	H		H
126	661	C_2H_5		H

4 lentelės tęsinys

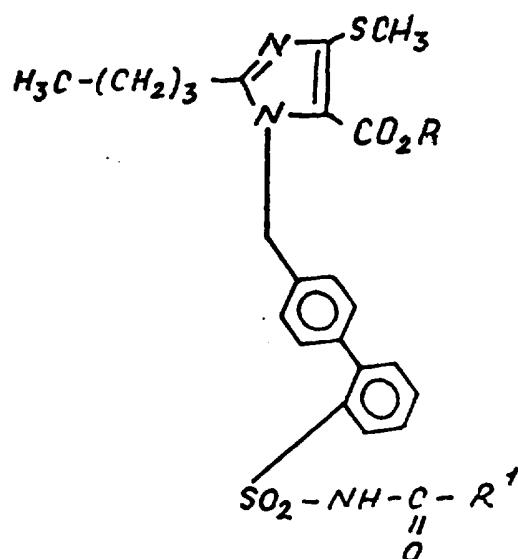
Pavyz- dys	MS (FAB, $M^+ + H$)	R	R'	R''
127	633	H		H
128	665	C ₂ H ₅		H
129	637	H		H
130	600	H	$-(CH_2)_2-N$ 	H
131	642	C ₂ H ₅	$-(CH_2)_2-N$ 	H
132	665	C ₂ H ₅	$-(CH_2)_2$ 	H
133	637	H	$-(CH_2)_2$ 	H
134	667	C ₂ H ₅	$-CH_2$ 	H
135	639	H	$-CH_2$ 	H

4 lentelės tęsinys

Pavyzdys	MS (FAB, M^+H)	R	R'	R''
136	664	C_2H_5	$-CH_2-$  $N(CH_3)_2$	H
137	636	H	$-CH_2-$  $N(CH_3)_2$	H

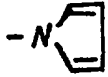
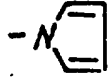
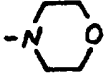
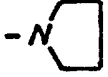
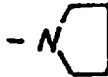
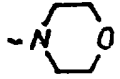
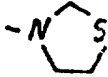
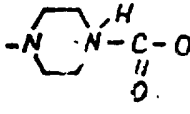
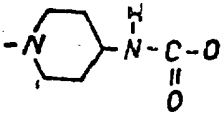
Junginius, duotus 5 lentelėje, galima sintetinti pagal 57 pavyzdyje aprašytą metodiką.

Šių junginių formulė yra (D)



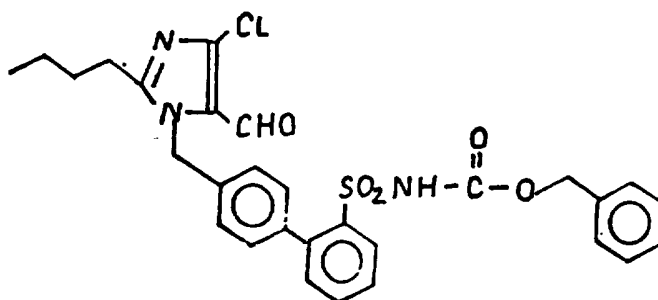
(D)

5 lentelė

Pavyzdys	MS, FAB, $M^+ + H$	R	R
138	581	C ₂ H ₅	
139	553	H	
140	601	C ₂ H ₅	
141	585	C ₂ H ₅	
142	557	H	
143	573	H	
144	617	C ₂ H ₅	
145	603	C ₂ H ₅	
146	714	C ₂ H ₅	
147	589	H	
148	689	H	
149	575	H	

150 pavyzdys

1-{ / (2'-benzoiloksikarbonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/-metil} -2-n-butil-4-chlorimidazol-5-karbaldehido
 5 sintezė

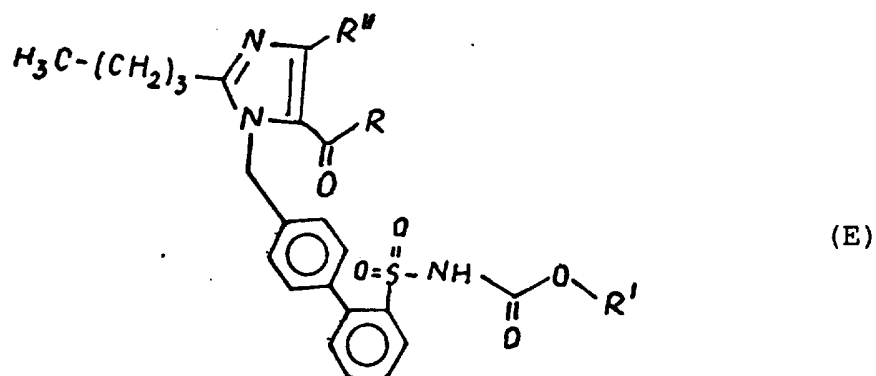


Šis junginys gaunamas, virinant su grižtamu šaldytuvu
 mišini, susidedanti 215 mg (0,5 mmol) junginio 1h,
 71,3 μ l (0,5 mmol) chlorskruzdžių rūgšties benzilo
 10 esterio ir 70 mg (0,5 mmol) K_2CO_3 10-je ml DMF
 (bevandenio), 1,5 valandos. Po to nugarinamas
 tirpiklis, pridedama 100 ml EE, plaunama 40 ml $NaHSO_4$
 tirpalo ir 40 ml $NaCl$ tirpalo, organinis sluoksnis
 džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas tirpiklis rotoriniu
 garintuvu. Chromatografuojant (eliuentas MTB), gaunama
 15 120 mg (42 %) norimo junginio.

L.t.: $56^{\circ}C$; R_f (MTC) = 0,20; MS (FAB) = 566 ($M^+ + H$).

6 lentelėje duodamus junginius galima sintetinti pagal
 20 150 arba 57a pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

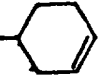
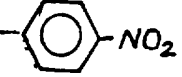
Šių junginių formulė (E):



6 lentelė

Pavyz- dys	MS FAB, M ⁺ +H	R	R'	R''
151	674	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH-Ph	-SMe
152	646	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -Ph	-SMe
153	558	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-SMe
154	556	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -C=CH	-SMe
155	558	-OH	-CH ₂ 	-SMe
156	618	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -O-i-Pr	-SMe
157	590	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -O-i-Pr	-SMe
158	666	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -Ph	-SMe
159	628	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ 	-SMe
160	600	-OH	-CH ₂ 	-SMe
161	648	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH=CH-Ph	-SMe
162	620	-OH	-CH ₂ -CH=CH-Ph	-SMe
163	628	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ 	-SMe

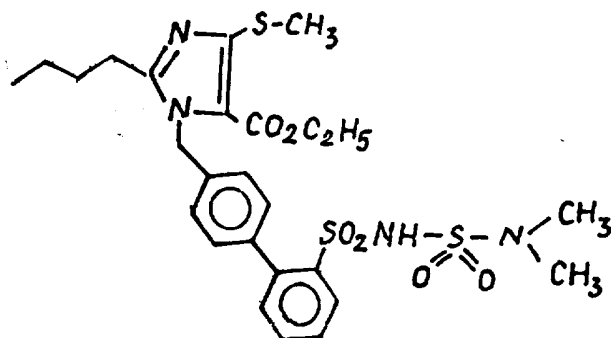
6 lentelės tęsinys

Pavyz- dys	MS FAB, M ⁺ H	R	R'	R''
164	600	-OH	-CH ₂ 	-SMe
165	572	-OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	-SMe
166	558	-OH	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	-SMe
167	572	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	-SMe
168	598	-OH	-CH ₂ 	-SMe
169	556	-OH	-CH ₂ -C=C-CH ₃	-SMe
170	560	-OC ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₃	-SMe
171	532	-OH	-CH ₂ -CH ₃	-SMe
172	638	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -Ph	-SMe
173	600	-OH	-CH ₂ 	-SMe
174	584	-OC ₂ H ₅	-CH ₃	-SMe
175	556	-OH	-CH ₃	-SMe
176	611	-H	-CH ₂ 	-Cl
177	612	-H	-CH ₂ 	-Cl

178 pavyzdys

5

1-(2'-dimetilsulfamoilaminosulfonil-bifenil-4-il)-
metil/-2-n-butil-4-metiltio-imidazol-5-karboksilinės
rūgšties etilo esterio sintezė

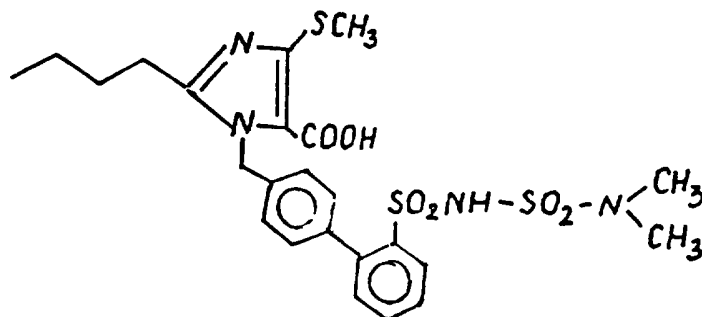


Šis junginys gaunamas, virinant su grižtamu šaldytuvu 244 mg (0,5 mmol) junginio 56e, 108 μ l (1,0 mmol) sulfamoilo chlorido ir 140 mg (1,0 mmol) K_2CO_3 10-je ml DMF (bevandenio) 5 dienas. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml EE, plaunamas 50 ml $KHSO_4/H_2SO_4$ (pH = 1,0), organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir rotoriniu garintuvu nugarinamas tirpiklis. Chromatografuojant (eliuentas EE), gaunama 69 mg (23 %) bespalvės, alyvos pavidalo medžiagos.

$R_f(EE) = 0,15$; MS (FAB) = 617 ($M^+ + H$).

179 pavyzdys

1-/1-(2'-dimetilsulfamoilaminosulfonil-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties sintezė

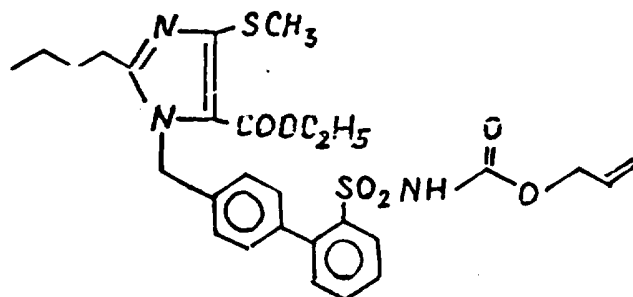


50 mg (84 μ M) 178 pavyzdyje aprašyto junginio ir 0,84 ml 1 N NaOH ištirpinama 3 ml etanolio ir maišoma 2 dienas kambario temperatūroje. Etanolis nugarinamas ir su HCl nustatomas pH = 2. Nuosėdos perplaunamos 2 x 1 ml vandens ir džiovinamos vakuume. Gaunama 33 mg (70 %) bespalvių miltelių.

R_f (EE/metanolis 5/1) = 0,11; MS (FAB) = 567 ($M^+ + H$).

10 180 pavyzdys

1-(2'-aliloksikarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio sintezė



15 244 mg (0,5 mmol) junginio 56e, 106 μ l (1,0 mmol) chlorskruzdžių rūgšties alilo esterio ir 140 mg (1,0 mmol) K_2CO_3 virinama su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą. Po to pridedama 50 ml 10 % $KHSO_4$ tirpalo ir ekstrahuojama 3 x 50 ml EE. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir nugarinamas tirpiklis. Chromatografuojant (eliuentas MTB/DIP 1/1), gaunama 115 mg (40 %) bespalvės alyvos pavidalo medžiagos.

R_f (MTB/DIP 1/1) = 0,15; MS (FAB) = 572 ($M^+ + H$).

181 pavyzdys

5 1-/(2'-aliloksikarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties sintezė

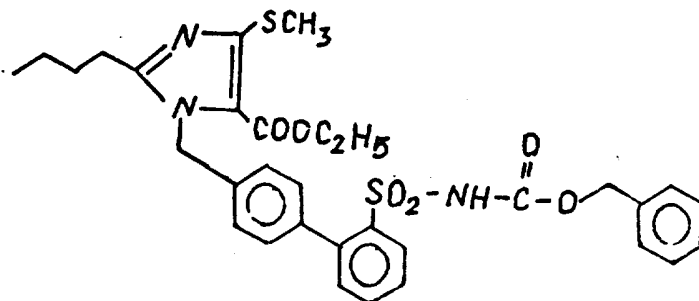
95 mg (0,17 mmol) junginio 180 muilinama pagal 179 pavyzdyje aprašytą metodiką. Gaunama 30 mg (33 %) bespalvės, putų pavidalo medžiagos.

10

R_f (EE/MeOH 10/1) = 0,1; MS (FAB) = 544 (M^+).

182 pavyzdys

15 1-/(2'-benziloksikarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio sintezė



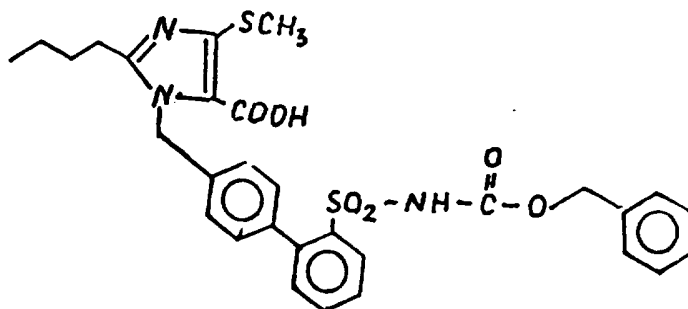
Šis junginys gaunamas pagal 180 pavyzdyje aprašytą metodiką.

20

R_f (MTB/DIP 1/1) = 0,15; MS (FAB) = 622 ($M^+ + H$).

183 pavyzdys

25 1-/(2'-benziloksikarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties sintezė



Šis junginys gaunamas pagal 181 pavyzdyje aprašytą metodiką.

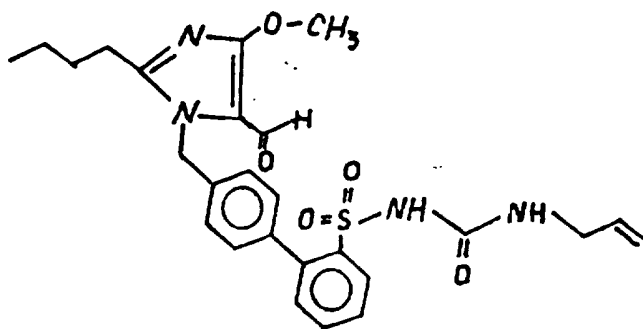
R_f (EE/MeOH 10/1) = 0,1; MS (FAB) = 594 ($M^+ + H$).

5

184 pavyzdys

1-(2'-alilaminokarbonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/metil-2-n-butil-4-metoksiimidazol-5-karbaldehido sintezė

10



a) 1-(2'sulfonamidobifenil-4-il)metil/-2-n-butil-4-metoksiimidazol-5-karbaldehido gavimas

215 mg (0,5 mmol) junginio 1h ir 1,5 ml 1N NaOH virinama su grižtamu šaldytuvu 19 valandų. Po to metanolis nugarinamas su rotoriniu garintuvu, NaHSO₄ tirpalu nustatomas pH = 2 ir ekstrahuojama 3 x 50 ml EE. Organinis sluoksnis džiovinamas Na₂SO₄ ir rotoriniu

15

garintuvu nugarinamas tirpiklis. Chromatografuojama (eliuentas MTB/DIP 1/1) ir gaunama 170 mg (80 %) norimo junginio.

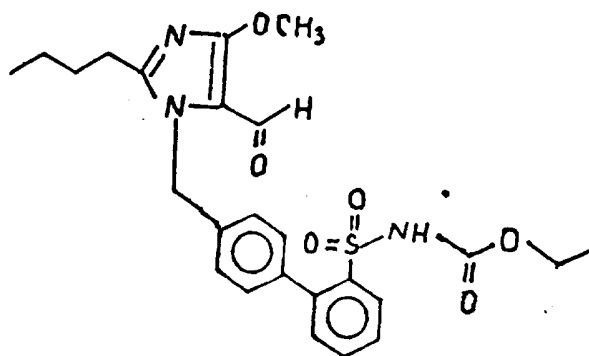
5 L.t.: 189⁰C; R_f(MTB/DIP 1/1) = 0,19; MS (DCI) = 426 (M⁺+H)

10 b) 184 pavyzdyje nurodytas junginys gaunamas, virinant su grižtamu šaldytuvu 150 mg (0,33 mmol) junginio 184a ir 3 ml alilizocianato 5 valandas. Po to nugarinama rotoriniu garintuvu ir chromatografuojama (eliuentas EE). Gaunama 60 mg (34 %) bespalvės, putų pavidalo medžiagos.

15 R_f(EE) = 0,34; MS (FAB) = 511 (M⁺+H).

185 pavyzdys

20 1-(2-etoksikarbonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/-metil-2-n-butil-4-metoksiimidazol-5-karbaldehido sintezė



25 1,0 g (2,34 mmol) junginio 184a ištirpinama 50 ml bevandenio acetono, pridedama 650 mg K₂CO₃, pašildoma iki virimo ir šioje temperatūroje lėtai įpurškiama 0,45 ml chlorskruzdžių rūgšties etilo esterio. Mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu 4 valandas, po to rotoriniu garintuvu nugarinama. NaHSO₄ tirpalu parūgštinama iki pH = 2, ekstrahuojama 3 x 100 ml EE,

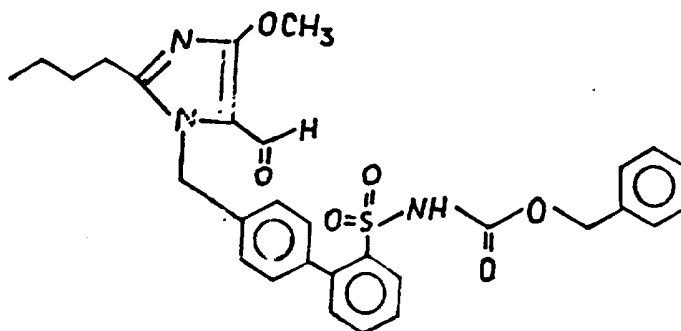
džiovinama Na_2SO_4 , nugarinamas tirpiklis rotoriniu garintuvu ir chromatografuojama (eliuentas MTB/DIP/HOAc 15/83/2). Perkristalinus gautą alyvą iš etilo eterio, gaunama 550 mg bespalvių kristalų.

5

L.t.: 134°C ; $R_f(\text{MTB}) = 0,24$; MS (FAB) = 500 (M^+H).

186 pavyzdys

- 10 1-(2-benziloksikarbonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/-metil-2-n-butil-4-metoksiimidazol-5-karbaldehido sintezė



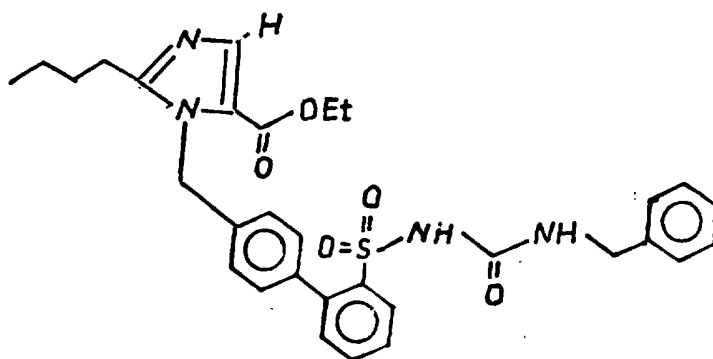
Šis junginys sintetinamas pagal 185 pavyzdyje aprašytą metodiką.

15

$R_f(\text{MTB}) = 0,16$; MS (FAB) = 562 (M^+H).

187 pavyzdys

- 20 1-{ / (2'-benzilaminokarbonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/-metil } -2-n-butil-imidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio sintezė

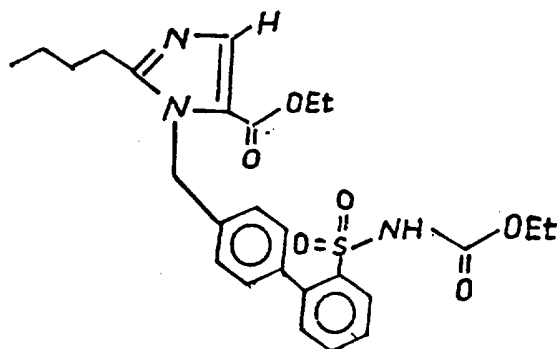


I 150 mg (0,24 mmol) junginio 73, ištirpinto 50-je ml MeOH ir 5 ml HOAs, pridedamas katalitinis kiekis PD/C ir H₂-atmosferoje maišomas kambario temperatūroje 12 valandų. Po to nugarinama rotoriniu garintuvu ir chromatografuojama (eliuentas EE). Gaunama 30 mg (22 %) bespalvės, putų pavidalo medžiagos.

R_f(EE) = 0,42; MS (FAB) = 575 (M⁺+H).

10 188 pavyzdys

1-{ / (2'-etoksikarbonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/-metil} -2-n-butyl-imidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio sintezė



I 300 mg (0,5 mmol) junginio 57a, ištirpinto 10-je ml etanolio, pridedama apie 200 mg Renėjaus nikelio, virinama su grįžtamu šaldytuvu 10 valandų, pridedama dar 200 mg Renėjaus nikelio ir vėl virinama 5 valandas.

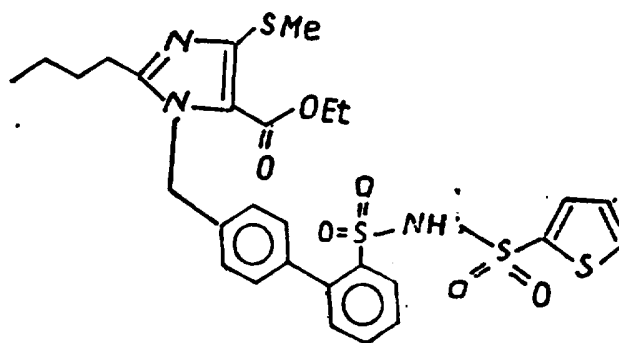
Katalizatorius nufiltruojamas, o tirpiklis nugarinamas rotoriniu garintuvu. Liekana chromatografuojama (eliuentas MTB) ir gaunama 50 mg (18 %) bespalvės, putų pavidalo medžiagos.

5

$R_f(\text{EE}) = 0,27$; MS (FAB) = 514 ($M^+ + H$).

189 pavyzdys

- 10 1-{ / (2'-(2-tienilsulfonilaminosulfonil)-bifenil-4-il)-metil} -2-n-butyl-4-metiltioimidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio sintezė

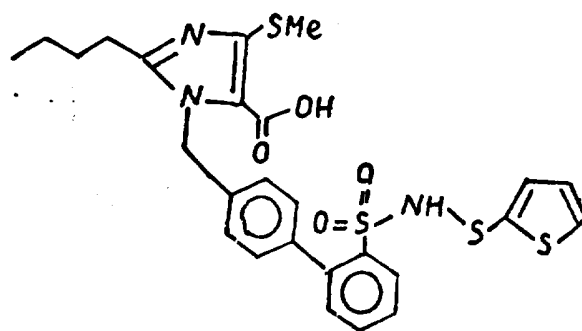


- 244 mg (0,5 mmol) sulfonamido 56a ištirpinama 10-je ml dietilenglikoldimetilo eterio (bevandenio), pridedama
 15 345 mg (2,5 mmol) K_2CO_3 ir 81 mg (0,5 mmol) 2-tienil-sulfonilchlorido ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas. Reakcijos mišinys atšaldomas, išpilamas į 50 ml 5 % $NaHSO_4$ tirpalo ir ekstrahuojamas 3 x 50 ml EE. Ekstraktas džiovinamas Na_2SO_4 , rotoriniu garintuvu
 20 nugarinamas tirpiklis ir chromatografuojama (eliuentas EE). Gaunama 310mg silpnai gelsvų kristalų.

L.t.: 120-122°C; $R_f(\text{EE}) = 0,24$; MS (FAB) = 634 ($M^+ + H$).

190 pavyzdys

1-{ /2'-(2-tienilsulfonilaminosulfonil)-bifenil-4-il/-
metil} -2-n-butil-4-metiltio-imidazol-5-karboksilinės
5 rūgšties sintezė



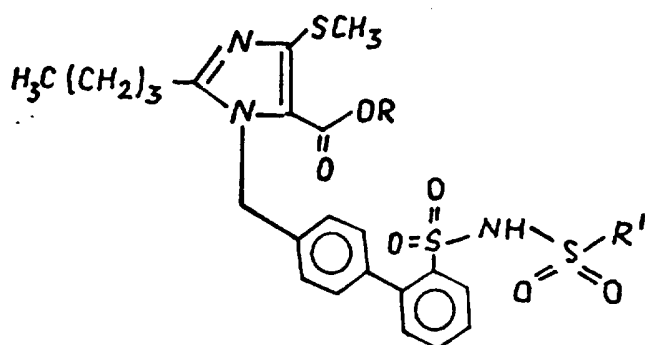
Muilingant 189 junginį pagal 56f pavyzdyje aprašytą metodiką, gaunamas šis junginys.

$R_f(\text{EE/MeOH } 5/1) = 0,13$; $\text{MS (FAB)} = 606 (M^+ + H)$.

10

7 lentelėje duodami junginiai gali būti sintetinami pagal 189 arba 190 (arba 56f) pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

15 Šių junginių formulė yra (F):



(F)

7 lentelė

Pavyzdys	MS FAB, M^+H	R	R'
191	673	C ₂ H ₅	4-nitrofenilas
192	645	H	4-nitrofenilas
193	579	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
194	634	C ₂ H ₅	2-tienilas

195 pavyzdys

5

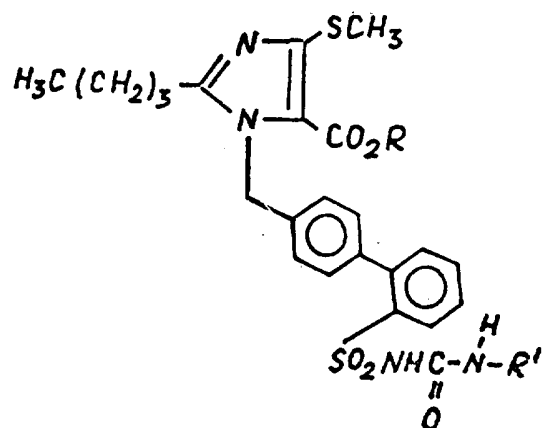
1-(2'-metilaminokarbonilaminosulfonil-bifenil-4-il)-metil/-2-n-butyl-4-metiltio-imidazol-5-karboksilinės rūgšties etilo esterio sintezė

- 10 Į autoklavą, kurioje yra 1 g sulfonilkarbamato 57a
50-je ml toluolo, 80°C temperatūroje 5 minutes
leidžiamas metilaminas, po to šildoma 80°C
temperatūroje 8 valandas. Reakcijos mišinys nugarinamas
vakuume, o liekana chromatografuojama per silikagelį
15 (eliuentas EE/HEP 2/1). Gaunamas norimas junginys
amorfinių miltelių pavidalu.

$R_f(\text{EE/HEP } 2/1) = 0,1$; MS (FAB) = 545 (M^+H).

- 20 8 lentelėje duodami junginiai gali būti sintetinami
pagal 195 arba 56f pavyzdžiuose aprašytą metodiką
(duotas taip pat ir 195 pavyzdyje aprašytas junginys).

Šie junginiai turi formulę (C):



(C)

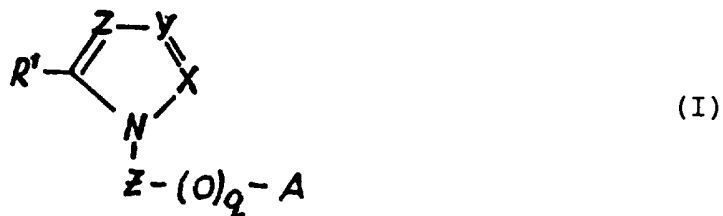
8 lentelė

Pavyzdys	MS FAB, $M^+ + H$	R	R'
195	545	$-C_2H_5$	$-CH_3$
196	517	H	$-CH_3$
197	559	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$
198	531	H	$-C_2H_5$
199*	619	$-C_2H_5$	$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$
200*	591	H	$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$

*Junginiai sintetinami pagal 57 pavyzdyje aprašytą metodiką.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Azolo dariniai, kurių formulė (I)



kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

5

a) X, Y ir Z yra vienodi arba skirtingi ir yra N arba CR^2 ,

b) R^1 yra

10

1. (C_2-C_{10}) -alkilas,

2. (C_3-C_{10}) - alkenilas,

15

3. (C_3-C_{10}) -alkinilas,

4. $-OR^3$,

5. (C_3-C_8) -cikloalkilas,

20

6. (C_4-C_{10}) -cikloalkilalkilas,

7. (C_5-C_{10}) -cikloalkilalkenilas,

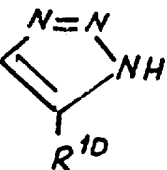
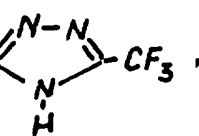
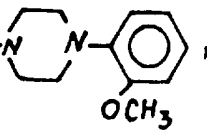
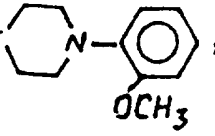
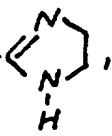
25

8. (C_5-C_{10}) -cikloalkilalkinilas,

9. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R^4$,

10. benzilas,
11. punkto b) 1., 2., 3. arba 9. dalyje aprašytas pakaitas, kuriame yra viena CO_2R^3 grupė,
12. punkto b) 1., 2., 3. arba 9. dalyje aprašyti pakaitai, kuriuose vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru, arba
13. punkto b) 10. dalyje aprašytas pakaitas, kurio fenilo žiede yra 1 arba 2 vienodi arba skirtingi pakaitai ir jie yra halogenai, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoksi-}$ arba nitrogrupė,
- c) R^2 yra
 1. vandenilis,
 2. halogenas,
 3. nitrogrupė,
 4. $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$,
 5. pentafluorfenilas,
 6. cianogrupė,
 7. $-\text{O-R}^6$,
 8. fenilas,
 9. fenil- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkilas}$,
 10. $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{-alkilas}$,
 11. $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-alkenilas}$,

12. fenil-(C₂-C₆)-alkenilas,
13. 1-imidazolil-(CH₂)_m-,
14. tetrazolil-(CH₂)_m-,
15. 1,2,3-triazolil-(CH₂)_n-,
16. -(CH₂)_{o-1}-CHR⁷-OR⁵,
17. -(CH₂)_o-O-CO-R³,
18. -(CH₂)_o-S-R⁶,
19. -S(O)_r-R¹⁹,
20. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR⁶,
21. -CH=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸,
22. -CO-R⁸,
23. -CH=CH-(CH₂)_m-O-CO-R⁷,
24. -(CH₂)_m-CH(CH₃)-CO-R⁸,
25. -(CH₂)_o-CO-R⁸,
26. -(CH₂)_o-O-C-NH-R⁹,
 ||
 W
27. -(CH₂)_o-NR⁷-C-OR⁹
 ||
 W
28. -(CH₂)_o-NR⁷-CONHR⁹,
29. -(CH₂)_o-NR⁷-SO₂R⁹,

30. $-(CH_2)_o-NR^7-C-R^9,$
 $\begin{array}{c} || \\ W \end{array}$
31. $-(CH_2)_nF,$
32. $-(CH_2)_n-O-NO_2,$
33. $-CH_2-N_3,$
34. $-(CH_2)_n-NO_2,$
35. $-CH=N-N-R^5R^7,$
36. ftalimido- $(CH_2)_n-$,
37. $-(CH_2)_n-$ 
38. $-(CH_2)_n-$ 
39. $-(CH_2)_n-$ 
40. $-(CH_2)_{o-1}-CO-N-$ 
41. fenil-SO₂-NH-N=CH-,
42. $-CH=N-NH-$ 
43. $-(CH_2)_n-SO_2-NR^7-CS-NR^6R^9,$
44. $-(CH_2)_n-SO_2-NR^7-CO-NR^6R^9,$

45. $-(\text{CH}_2)_o-\text{SO}_2\text{R}^9$,
- 5 46. punkto c) 8. arba 9. dalyje aprašytas pakaitas, kurio fenilo grupėje yra 1 arba 2 vienodi arba skirtingi pakaitai, kurie yra halogenai, hidroksilas, metoksigrupė, trifluormetilas, CO_2R^3 ir fenilas,
- 10 47. punkto c) 10., 11. arba 19. dalyje aprašyti pakaitai, kuriuose vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru,
- 15 48. punkto c) 14. dalyje aprašytas pakaitas, kuriame yra 1 arba 2 vienodos arba skirtingos liekanos, tokios kaip metoksikarbonilas ir (C_1-C_4) -alkilas,
- 20 49. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{R}^6$,
50. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CS}-\text{R}^6$,
- d) R^3 yra
- 25 1. vandenilis,
2. (C_1-C_8) -alkilas,
3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
- 30 4. fenilas,
5. benzilas arba
- 35 6. punkto d) 2. dalyje aprašytas pakaitas, kurio vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru,

e) R^4 yra

1. vandenilis,
- 5 2. (C_1-C_6) -alkilas,
3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
4. (C_2-C_4) -alkenilas arba
- 10 5. (C_2-C_4) -alkinilas;

f) R^5 yra

- 15 1. vandenilis,
2. (C_1-C_6) -alkilas,
3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
- 20 4. fenilas arba
5. benzilas;

25 g) R^6, R^9 - vienodi arba skirtingi ir yra

1. vandenilis,
2. (C_1-C_6) -alkilas, kuris gali būti pakeistas
30 1-3 liekanomis iš (C_1-C_6) -alkoksilo eilės,
kuriame savo ruožtu, gali būti 1-3 liekanos,
tokios kaip hidroksilas, (C_1-C_6) -alkoksilas,
aminogrupė, mono- (C_1-C_6) -alkilaminogrupė, di-
35 (C_1-C_6) -alkilaminogrupė; (C_2-C_{10}) -alkenilas,
hidroksilas, aminogrupė, (C_1-C_6) -alkoksikarbo-
nilaminogrupė, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkoksi-
karbonilaminogrupė, (C_6-C_{10}) -arilas, (C_6-C_{10}) -

aril-(C₁-C₃)-alkilas, (C₁-C₉)-heteroarilas,
karboksilas ir (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas;

- 5 3. (C₃-C₆)-cikloalkilas, kurio cikloalkilo dalyje
gali būti dar ir 1-3 liekanos, tokios kaip
(C₁-C₄)-alkilas ir (C₂-C₄)-alkenilas;
4. (C₃-C₈)-cikloalkil-(C₁-C₃)-alkilas,
- 10 5. (C₆-C₁₂)-arilas, geriausia fenilas,
6. (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilas,
- 15 7. (C₁-C₉)-heteroarilas, kuris gali būti dalinai
arba pilnai hidrintas,
8. punkto g) 5., 6., 7., 9., 15., 16., 17., 19.,
20. arba 21. dalyje aprašytas pakaitas,
20 kuriame vienas arba du vienodi arba skirtingi
pakaitai yra halogenas, hidroksilas, (C₁-C₄)-
alkilas, metoksigrupė, nitrogrupė,
cianogrupė, CO₂R³, trifluormetilas, -NR¹¹R¹² ir

$$\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{(CH}_2\text{)}_q \begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{D},$$
- 25 9. (C₁-C₉)-heteroaril-(C₁-C₃)-alkilas, kurio
heteroarilo dalis gali būti dalinai arba
pilnai hidrinta,
- 30 10. (C₁-C₆)-alkilas, kurio vandeniliai, nuo 1 iki
visų, pakeisti fluoru,
11. (C₂-C₁₀)-alkenilas, (C₂-C₁₀)-alkenoilas arba
35 (C₂-C₁₀)-alkadienilas,
12. (C₃-C₈)-cikloalkenilas,

13. (C_3-C_8) -cikloalkenil- (C_1-C_3) -alkilas,
 14. bi- ir triciklinis (C_4-C_{10}) -cikloalkenil- (C_1-C_4) -alkilas, kuriame gali būti ir 1-3 (C_1-C_4) -alkilo liekanos,
 15. (C_6-C_{10}) -aril- (C_1-C_4) -alkilas,
 16. (C_6-C_{10}) -aril- (C_3-C_6) -alkenilas,
 17. (C_1-C_9) -heteroaril- (C_3-C_6) -alkenilas,
 18. (C_3-C_6) -alkinilas,
 19. (C_6-C_{10}) -aril- (C_3-C_6) -alkinilas,
 20. (C_1-C_9) -heteroaril- (C_3-C_6) -alkinilas,
 21. R^6 , R^9 , kartu su juose esančiu N-atomu, sudaro heteroarilą, kuris taip pat gali būti dalinai arba pilnai hidrintas;
- h) R^7 yra
1. vandenilis,
 2. (C_1-C_6) -alkilas,
 3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
 4. (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_6) -alkilas, geriausia benzilas,
 5. fenilas arba
 6. (C_1-C_9) -heteroarilas;

i) R^8 yra

1. vandenilis,

5 2. (C_1-C_6) -alkilas,

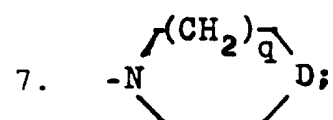
3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,

10 4. fenil- $(CH_2)_q$ -,

5. OR^6 ,

6. $NR^{11}R^{12}$, arba

15



j) R^{10} yra cianogrupė, nitrogrupė arba CO_2R^7 ;

20

k) R^{11} ir R^{12} yra vienodi arba skirtingi ir yra

1. vandenilis,

25 2. (C_1-C_4) -alkilas,

3. fenilas,

4. benzilas arba

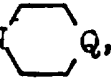
30

5. α -metilbenzilas;

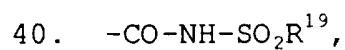
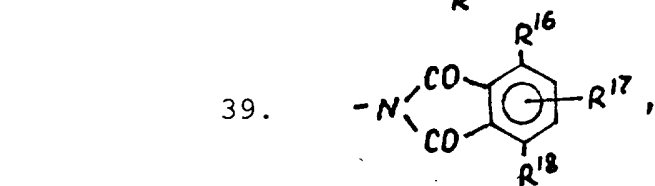
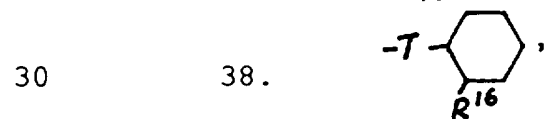
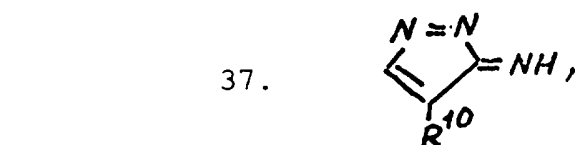
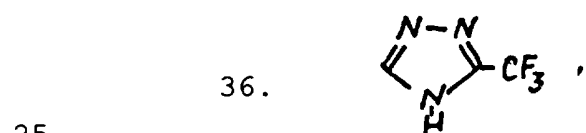
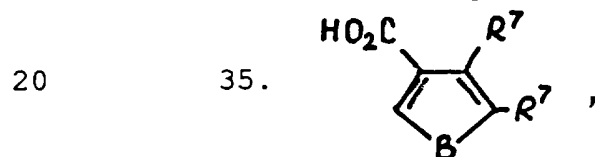
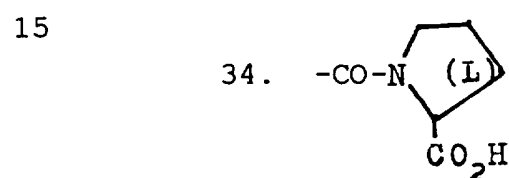
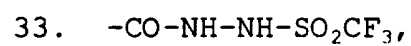
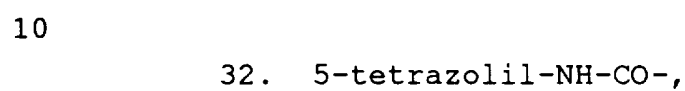
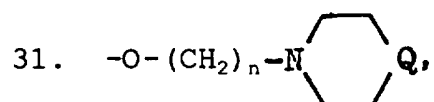
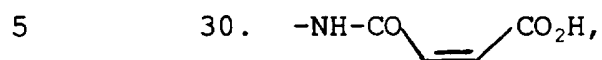
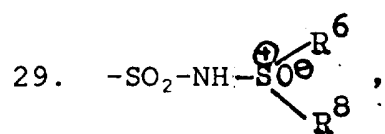
l) D yra NR^{13} , O arba CH_2 ;

35 m) R^{13} yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba fenilas;

- n) A yra bifenilo liekana, kuri gali būti pakeista iki 4, geriau iki 2 vienodų arba skirtingų R^{14} arba R^{15} liekanų, kur A turi būti būtinai pakeistas mažiausiai punkto p) 44. arba 45. dalyje aprašyta liekana;
- 5
- o) R^{14} yra
1. halogenas,
 - 10 2. nitrozogrupė,
 3. nitrogrupė
 - 15 4. aminogrupė,
 5. cianogrupė,
 - 20 6. hidroksilas,
 7. (C_1-C_6) -alkilas,
 8. (C_1-C_4) -alkanoilas,
 - 25 9. (C_1-C_4) -alkanoiloksigrupė,
 10. CO_2R^3 ,
 11. metansulfonilaminogrupė,
 - 30 12. trifluormetansulfonilaminogrupė,
 13. $-CO-NH-OR^9$,
 - 35 14. $-SO_2-NR^6R^7$,
 15. $-CH_2-OR^7$,

16. (C_1-C_9) -heteroaril- $(CH_2)_q$ -, geriausia 1-tetrazolilas,
- 5 17. (C_7-C_{13}) -aroilas,
18. $-CH_2-N$ ,
10 19. $-(CH_2C)_o-N$  arba
20. (C_6-C_{12}) -arilas;
- 15 p) R^{15} yra
1. vandenilis
- 20 2. (C_1-C_6) -alkilas,
3. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
4. (C_6-C_{12}) -arilas,
- 25 5. (C_7-C_{13}) -aroilas,
6. (C_1-C_4) -alkoksilas,
- 30 7. (C_1-C_4) -alkanoiloksigrupė,
8. (C_1-C_9) -heteroarilas,
9. CO_2R^3 ,
- 35 10. halogenas,

11. cianogrupė,
12. nitrogrupė,
- 5 13. NR^6R^7 ,
14. hidroksilas,
15. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^5-\text{CO}_2\text{R}^3$,
- 10 16. sulfogrupė,
17. $-\text{SO}_3\text{R}^3$,
- 15 18. $-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$ arba $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}^6\text{R}^7$,
19. $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
- 20 20. $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$,
21. fosfonoksigrupė,
22. $-\text{PO}_3\text{H}_2$,
- 25 23. $-\text{NH}-\text{PO}(\text{OH})_2$,
24. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$,
25. $-\text{CO}-\text{R}^8$,
- 30 26. $-\text{CONR}^6\text{R}^9$,
27. $-\text{CR}^{20}(\text{OH})-\text{PO}(\text{OH})_2$,
- 35 28. punkto c) 20. dalyje aprašyta liekana,

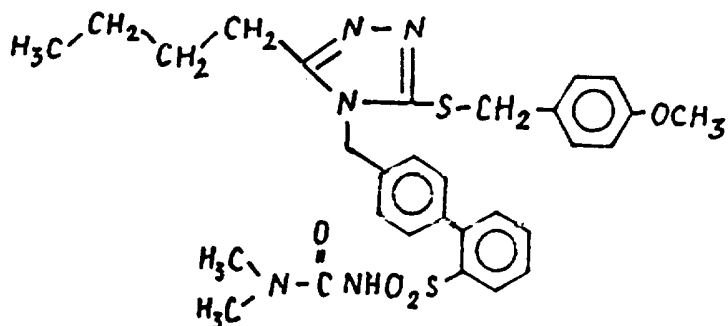


41. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^6$ arba
- 5 42. punkto p) 4. dalyje aprašyta liekana, kurioje yra 1 arba 2 vienodi arba skirtingi pakaitai iš grupės: halogenas, cianogrupė, nitrogrupė, NR^6R^7 ir hidroksilas,
- 10 43. R^{15} kartu su R^{14} yra $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$,
44. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^6$,
45. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^6\text{R}^9$,
- 15 46. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^6$;
- q) B yra O, NR^7 arba S;
- r) W yra O arba S;
- 20 s) Z yra (C_1-C_3) -alkandiilas;
- t) R^{16} yra CO_2R^3 arba $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$;
- 25 u) R^{17} yra vandenilis, halogenas, (C_1-C_4) -alkilas arba (C_1-C_4) -alkoksilas;
- v) R^{18} yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas arba fenilas;
- 30 w) R^{19} yra
1. (C_1-C_6) -alkilas,
2. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
- 35 3. fenilas,

4. benzilas arba
 5. punkto w) 1. dalyje aprašyta liekana, kurioje vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru;
- 5
- x) T yra
1. vienguba jungtis,
 - 10 2. $-\text{CO}-$,
 3. $-\text{CH}_2-$,
 4. $-\text{O}-$,
 - 15 5. $-\text{S}-$,
 6. $-\text{NR}^{21}-$,
 - 20 7. $-\text{CO}-\text{NR}^{21}-$,
 8. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,
 9. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 - 25 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 11. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,
 - 30 12. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,
 13. $-\text{NH}-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-$,
 14. $-\text{NR}^{21}-\text{SO}_2-$,
 - 35 15. $-\text{SO}_2-\text{NR}^{21}-$,

16. $-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-\text{NH}-$,
17. $-\text{CH}=\text{CH}-$,
- 5 18. $-\text{CF}=\text{CF}-$,
19. $-\text{CH}=\text{CF}-$,
20. $-\text{CF}=\text{CH}-$,
- 10 21. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
22. $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$,
- 15 23. $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$,
24. $-\text{CH}(\text{OCOR}^5)-$,
- 20 25. $-\text{C}-$ arba
 $\begin{array}{c} || \\ \text{NR}^{23} \end{array}$
- 25 26. $-\text{C}-$
 $\begin{array}{cc} / & \backslash \\ \text{R}^{24}\text{O} & \text{OR}^{25} \end{array}$
- y) R^{20} ir R^{22} yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, (C_1-C_5) -alkilas, fenilas, alilas arba benzilas;
- 30 z) R^{21} yra vandenilis, (C_1-C_6) -alkilas, benzilas arba alilas;
- a') R^{23} yra
- 35 1. $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$,
2. karbamido grupė,

3. tiokarbamido grupė,
 4. toluol-4-sulfonilo grupė arba
 5. benzolsulfonilamino grupė;
- b') R^{24} ir R^{25} yra vienodi arba skirtingi ir yra (C_1-C_4) -alkilas arba abu kartu yra $-(CH_2)_q-$;
- c') Q yra CH_2 , NH, O arba S;
- d') m yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5;
- e') n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5;
- f') o yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10;
- g') q yra 0 arba 1;
- h') r yra 1 arba 2 ir
- i') v yra sveikas skaičius nuo 1 iki 6,
- ir jų fiziologiškai tinkamos druskos, išskyrus junginį,
- kurio formulė L



(L)

2. Azolo dariniai, kurių formulė (I), pagal 1 punktą, kurioje

- a) X yra N, Y yra CR^2 ir Z yra CR^2 ,
- b) X yra CR^2 , Y yra N ir Z yra CR^2 ,
- 5 c) X yra CR^2 , Y yra CR^2 ir Z yra N arba
- d) X, Y ir Z yra N
- 10 ir jų fiziologiškai tinkamos druskos.
3. Azolo dariniai, kurių formulė (I), pagal 1 punktą, kur simboliai turi tokias reikšmes:
- 15 X - N, Y - CR^2 , Z - CR^2 ;
- X - CR^2 , Y - N, Z - CR^2 ;
- X - CR^2 , Y - CR, Z - N arba
- 20 X, Y ir Z yra N;
- a) R^1 yra
- 25 1. (C_2-C_{10}) -alkilas,
2. (C_3-C_{10}) -alkenilas,
3. (C_3-C_{10}) -alkinilas,
- 30 4. (C_3-C_8) -cikloalkilas,
5. benzilas arba
- 35 6. benzilas, kuris turi 1 punkte, aprašytą pakaitą;

- b) R^2 yra
1. vandenilis,
 - 5 2. halogenas,
 3. nitrogrupė,
 - 10 4. C_vF_{2v+1} ,
 5. pentafluorfenilas,
 6. cianogrupė,
 - 15 7. $-O-R^6$,
 8. fenilas,
 9. fenil- (C_1-C_3) -alkilas,
 - 20 10. (C_1-C_{10}) -alkilas,
 11. (C_3-C_{10}) -alkenilas,
 - 25 12. fenil- (C_2-C_6) -alkenilas,
 13. 1-imidazolil- $(CH_2)_m-$,
 14. 1, 2, 3-triazolil- $(CH_2)_o-$,
 - 30 15. tetrazolil- $(CH_2)_m-$,
 16. $-(CH_2)_{o-1}-CHR^7-OR^5$,
 - 35 17. $-(CH_2)_o-O-COR^3$,
 18. $-COR^8$,

19. $-(\text{CH}_2)_o-\text{CO}-\text{R}^8,$
20. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{19},$
21. $-\text{CH}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CHR}^3-\text{OR}^5,$
22. $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{R}^8,$
23. $-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}^9,$
24. $-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^9,$
25. $-(\text{CH}_2)_n\text{F},$
26. $-(\text{CH}_2)_o-\text{SO}_3\text{R}^9,$
27. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9,$
28. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}^6\text{R}^9$ arba
29. punkto b) 8., 9., 10., 11. arba 14. dalyje aprašyta liekana, kuri kaip aprašyta aukščiau punkto b) 8., 9., 10., 11. arba 14. dalyje ir punkto c) 46., 47. arba 48 dalyje turi tokiai liekanai nurodytus pakaitus,
30. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{R}^6,$
31. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NR}^7-\text{CS}-\text{R}^6;$
- c) R^8 yra vandenilis, (C_1-C_5) -alkilas, OR^6 , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ arba morfolino liekana;
- d) T yra
1. vienguba jungtis,

2. $-\text{CO}-$,
3. $-\text{CONR}^{21}-$,
- 5 4. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
5. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,
- 10 6. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
7. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
8. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,
- 15 9. $-\text{CH}_2-\text{S}-$,
10. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
- 20 11. $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ arba
12. $-\text{CH}=\text{CH}-$

25 ir kitos liekanos ir kintami dydžiai yra tokie kaip aprašyta 1 punkte, o taip pat ir šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

4. Azolo dariniai, kurių bendra formulė (I), pagal 1 punktą, kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

30

$\text{X} - \text{N}$, $\text{Y} - \text{CR}^2$ ir $\text{Z} - \text{CR}^2$,

$\text{X} - \text{CR}^2$, $\text{Y} - \text{N}$ ir $\text{Z} - \text{CR}^2$,

35

$\text{X} - \text{CR}^2$, $\text{Y} - \text{CR}^2$ ir $\text{Z} - \text{N}$ arba

X , Y ir Z yra n;

- a) R^1 yra (C_2-C_7) -alkilas, (C_3-C_7) -alkenilas arba (C_3-C_7) -alkinilas;
- 5 b) R^2 yra
1. chloras,
 2. bromas,
 - 10 3. C_vF_{2v+1} , kur $v=1, 2$ arba 3 ,
 4. pentafluorfenilas,
 - 15 5. $O-R^6$,
 6. $-S(O)_rR^{19}$,
 - 20 7. $-(CH_2)_{o-1}-CHR^7-OR^5$,
 8. $-(CH_2)_o-O-CO-R^3$,
 9. $-COR^8$,
 - 25 10. $-(CH_2)_o-CO-R^8$,
 11. $-CH_2-NH-CO-R^8$,
 12. $-(CH_2)_o-NH-SO_2-R^9$,
 - 30 13. $-CH=CH-CHR^3-OR^6$,
 14. tetrazolil- $(CH_2)_m-$,
 - 35 15. $-(CH_2)_n-SO_2-NH-CO-NR^6R^9$,
 16. $-(CH_2)_o-SO_3R^9$ arba

esant reikalui, pakeistas hidroksi-(C₁-C₆)-alkilu, geriausia hidroksimetilu;

5 c) R³ yra vandenilis, (C₁-C₄)-alkilas arba benzilas;

d) R⁶, R⁹ yra vienodi arba skirtingi ir yra

1. vandenilis,

10

2. (C₁-C₆)-alkilas, kuris gali turėti 1-3 pakaitus iš (C₁-C₆)-alkoksilo eilės, kuriame, savo ruožtu, gali būti 1-3 liekanos, tokios kaip hidroksilas, (C₁-C₆)-alkoksilas, amino-
 15 grupė, mono-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, di-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, (C₂-C₁₀)-alkenilas, hidroksilas, aminogrupė, mono-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, di-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, (C₁-C₆)-alkoksikarbonilaminogrupė, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-
 20 alkoksikarbonilaminogrupė, (C₆-C₁₀)-arilas, (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₃)-alkilas, (C₁-C₉)-heteroarilas, karboksilas ir (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas;

3. (C₃-C₆)-cikloalkilas,

25

4. (C₃-C₆)-cikloalkil-(C₁-C₃)-alkilas,

5. fenilas,

30

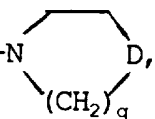
6. fenil-(C₁-C₃)-alkilas,

7. (C₁-C₇)-heteroarilas, kuris gali būti dalinai arba pilnai hidrintas,

35

8. punkto g) 5., 6., 7. arba 9., 14.-16 ir 18. - 20. dalyje aprašyta liekana, turinti 1 arba 2 vienodus arba skirtingus pakaitus, tokius

kaip halogenas, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkilas, metoksigrupė, nitrogrupė, cianogrupė, CO_2R^3 ,

trifluometilas, $-NR^{11}R^{12}$ ir $-N$  $(CH_2)_q$

5

9. (C_1-C_9) -heteroaril- (C_1-C_3) -alkilas, kurio heteroarilo dalis gali būti dalinai arba pilnai hidrinta,

10

10. (C_1-C_6) -alkilas, kuriame vandeniliai, nuo 1 iki visų, pakeisti fluoru,

11. (C_2-C_4) - alkenilas arba (C_3) -alkenoilas,

15

12. (C_3-C_6) -cikloalkenilas,

13. (C_3-C_6) -cikloalkenil- (C_1-C_3) -alkilas,

20

14. bi- arba triciklinis (C_4-C_{10}) -cikloalkenil- (C_1-C_4) -alkilas, kuriame gali būti 1-3 (C_1-C_4) -alkilo pakaitai,

15. C_6 -aril- (C_1-C_3) -alkilas,

25

16. C_6 -aril- (C_3) -alkenilas,

17. (C_1-C_6) -heteril- (C_3) -alkenilas,

18. C_3 -alkinilas,

30

19. C_6 -aril- (C_3) -alkinilas,

20. (C_1-C_6) -hetaril- (C_3) -alkinilas,

35

21. R^6 , R^9 kartu su juose esančiu N-atomu sudaro heteroarilą, kuris gali būti dalinai arba pilnai hidrintas;

- e) R^7 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_9) -heteroarilas arba (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilas;
- 5 f) R^8 yra vandenilis, (C_1-C_4) -alkilas, OR^6 arba morfolino liekana;
- g) R^{14} yra
- 10 1. (C_1-C_4) -alkilas,
2. (C_1-C_4) -alkoksilas,
3. cianogrupė,
- 15 4. aminogrupė,
5. nitrozogrupė,
- 20 6. nitrogrupė,
7. fluoras,
8. chloras
- 25 9. bromas,
10. (C_1-C_9) -heteroaril- CH_2- ,
- 30 11. (C_1-C_4) -alkanoiloksigrupė,
12. (C_1-C_4) -alkanoilas,
13. benzoilas,
- 35 14. $NH-CO-R^7$ arba

15. tetrazolilas;

h) R^{15} yra

- | | |
|----|---|
| 5 | 1. (C_1-C_4) -alkilas, |
| | 2. (C_6-C_{12}) -arilas, |
| 10 | 3. (C_1-C_3) -alkanoiloksigrupė, |
| | 4. (C_1-C_4) -alkoksigrupė, |
| | 5. (C_1-C_9) -heteroarilas, geriausia 5-tetrazolilas, |
| 15 | 6. cianogrupė, |
| | 7. nitrogrupė, |
| | 8. hidroksilas, |
| 20 | 9. $-S(O)_rR^6$, |
| | 10. $-SO_3R^3$, |
| 25 | 11. chloras, |
| | 12. bromas, |
| | 13. benzoilas, |
| 30 | 14. $-COR^3$, |
| | 15. $-CO-NH-R^6$, |
| 35 | 16. $-CO-R^8$, |
| | 17. $-SO_2-NR^6R^7$, |

18. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9,$
19. $-\text{PO}_3\text{H},$
20. $-\text{CO}-\text{CHR}^5-\text{CO}_2\text{H},$
21. $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}-\text{CH}_2\text{R}^5,$
22. 5-tetrazolil-NH-CO-,
23. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{B}^{\oplus}(\text{R}^6)(\text{R}^8),$
24. $-\text{CO}-\text{N}(\text{L})\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H},$
25. $\text{HO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^7)_2-\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{16})-\text{T},$
26. $-\text{T}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{16})-\text{B}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^7)_2-\text{CO}_2\text{H},$
27. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^{18}),$
28. punkto h) 2.dalyje aprašyta liekana, turinti aukščiau aprašytą pakaitą,
29. R^{15} kartu su R^{14} yra $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$,
30. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{COO}-\text{R}^6,$
31. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^6\text{R}^9,$
32. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^6;$

- i) R^{18} yra vandenilis, metilas arba etilas;
- j) T yra vienguba jungtis, $-O-$, $-CO-$, $-NHCO-$ arba $-OCH_2-$;
- 5 k) $q = 0$ ir Z yra metilenas

ir kitos liekanos ir kintami dydžiai yra tokie patys kaip ir 1 p.,

- 10 o taip pat ir šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

5. Azolo dariniai, kurių bendra formulė (I), pagal 1 punktą kurioje Z yra azotas ir Y ir X nepriklausomai
 15 vienas nuo kito yra CR^2 , o likę simboliai turi 1 punkte aprašytas reikšmes, bei šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

6. Junginiai, kurių bendra formulė (I) pagal 1 punktą,
 20 kurioje simboliai turi tokias reikšmes:

Z yra azotas,

- 25 X, Y nepriklausomai vienas nuo kito yra CR^2 ,

R^1 yra (C_2-C_7) -alkilas, (C_3-C_7) -alkenilas arba (C_3-C_7) -alkinilas,

- 30 R^2 yra vandenilis, halogenas, nitrogrupė, (C_1-C_3) -perfluoralkilas, cianogrupė, (C_1-C_{10}) -alkilas, (C_3-C_{10}) -alkenilas,

$-CH_2OR^5$, $-S(O)_r-R^{19}$, $-CO-R^8$ arba $-O-R^6$,

- 35 R^5 yra vandenilis arba (C_1-C_6) -alkilas,

R⁶, R⁹ yra

1. vandenilis,
- 5 2. (C₁-C₆)-alkilas, kuris gali turėti 1-3 liekanas, tokias kaip (C₁-C₆)-alkoksilas, kuriame, savo ruožtu, gali būti 1-3 liekanos, tokios kaip hidroksilas, (C₁-C₆)-alkoksigrupė, aminogrupė, mono-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, di-
10 (C₁-C₆)-alkilaminogrupė, (C₂-C₁₀)-alkenilas, hidroksilas, aminogrupė, mono-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, di-(C₁-C₆)-alkilaminogrupė, (C₁-C₆)-alkoksikarbonilaminogrupė, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alkoksikarbonilaminogrupė;
15 (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₃)-alkilas, (C₁-C₉)-heteroarilas, karboksilas ir (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas,
3. (C₃-C₈)-cikloalkilas,
- 20 4. (C₃-C₆)-cikloalkil-(C₁-C₃)-alkilas,
5. (C₆-C₁₂)-arilas, geriausia fenilas,
6. (C₆-C₁₀)-aril-(C₁-C₄)-alkilas,
25 7. (C₁-C₉)-heteroarilas, kuris gali būti dalinai arba pilnai hidrintas,
8. (C₁-C₉)-heteroaril-(C₁-C₃)-alkilas, kurio heteroarilo dalis gali būti dalinai arba pilnai hidrinta,
30 9. aukščiau punktuose 5., 6., 7. ir 8. aprašyta liekana, turinti vieną arba du vienodus arba skirtingus pakaitus, tokius kaip halogenas, (C₁-C₄)-alkilas, hidroksilas, metoksigrupė,
35

nitrogrupė, cianogrupė, CO_2R^3 , trifluormetilas, -
 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ir $-\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \text{D} \\ \text{---} (\text{CH}_2)_q \text{---} \end{array}$

- 5 10. $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkilas, kurio vandeniliai, nuo 1 iki
 visų, pakeisti fluoru,
11. $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenilas arba $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -alkenoilas,
- 10 12. $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkenilas,
13. $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkenil- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkilas,
14. $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -aril- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkilas,
- 15 15. $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -aril- $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -alkenilas,
16. $(\text{C}_1\text{-C}_9)$ -hetaril- $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -alkenilas,
- 20 17. $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -alkinilas,
18. $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -aril- $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -alkinilas,
19. $(\text{C}_1\text{-C}_9)$ -heteril- $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -alkinilas,
- 25 20. R^6 ir R^9 , kartu su juose esančiu N-atomu
 sudaro heteroarilą, kuris gali būti dalinai
 arba pilnai hidrintas,
- 30 R^7 yra vandenilis,
- R^8 yra vandenilis arba $-\text{OR}^6$,
- R^{11} , R^{12} nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis
 35 arba $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkilas;
- D yra $-\text{NR}^{13}$, $-\text{O}-$ arba $-\text{CH}_2-$;

R^{13} yra vandenilis arba (C_1-C_4) -alkilas;

5 A yra bifenilo liekana, kurioje yra R^{15} pakaitas arba R^{14} ir R^{15} kartu, kaip pakaitas;

R^{15} yra $-SO_2-NR^7-CO-NR^6R^9$, $-SO_2-NH-COO-R^6$, $-SO_2-NH-SO_2-NR^6R^9$,
10 $-SO_2-NH-CO-R^6$ arba $-SO_2-NH-SO_2-R^6$; arba R^{14} ir R^{15} kartu yra
 $-CO-NH-SO_2-$;

Z yra $-CH_2-$;

15 q yra 0 ir

r yra 0, arba 2

bei šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

20 7. Azolo darinių, kurių bendra formulė (I) pagal vieną iš 1-6 punktų, bei jo fiziologiškai tinkamų druskų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginius, kurių formulė (II)



25 kurioje R^1 , X, Y ir Z turi 1 punkte aprašytas reikšmes, alkilina junginiais, kurių formulė (III)



30 kurioje Z, A ir q turi 1 punkte aprašytas reikšmes, o U yra atskylanti grupė, po to, esant reikalui, atskelia laikinai įvestas apsaugines grupes, ir gautus

- 5 sulfonamidai, kurių formulė (I), esant reikalui, paverčia į uretanus, kurių formulė (I), ir esant reikalui, gautus sulfonamidus, kurių formulė (I), ir gautus uretanus, kurių formulė (I), paverčia į sulfonilkarbamidus, kurių formulė (I), bei, esant reikalui, gautus (I) formulės junginius paverčia į jų fiziologiškai tinkamas druskas.
- 10 8. Junginiai pagal vieną iš 1-6 punktų, skirti gydymui.
9. Junginiai pagal vieną iš 1-6 punktų, skirti naudoti kaip vaistinės medžiagos, gydant aukštą kraujo spaudimą.
- 15 10. Farmacinė vaistinė forma, paremta veikliąja medžiaga ir priedais, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad veikliąja medžiaga naudoja junginį pagal vieną iš 1-6 punktų.
- 20 11. Vaistinės formos pagal 10 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o, kad tinkama įvedimo į organizmą forma paruošiama iš junginio, kurio formulė (I), pagal 1 punktą kartu su fiziologiškai nekenksmingu nešikliu ir, esant reikalui, kitais priedais arba
- 25 pagalbinėmis medžiagomis.