

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3612**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 401/04**
C07D 401/06
C07D 401/10
A61K 31/395

(21) Paraiškos numeris: **IP787**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(31,32,33) Prioritetas: **9218449, 1992 08 29, GB**
9218848, 1992 09 05, GB
9218849, 1992 09 05, GB

(72) Išradėjas:
Alan Martin Birch, GB
Robert William Steele, GB
Barbara Winifred Hitchin, GB
John Paul Watts, GB

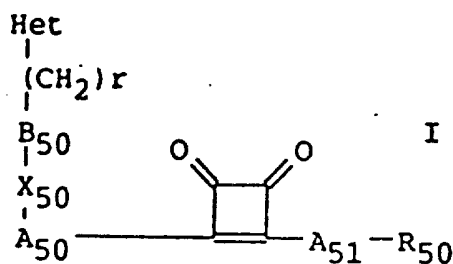
(73) Patent savininkas:
THE BOOTS COMPANY PLC, 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, GB

(74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Terapiniai agentai

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašomi formulės I junginiai



ir farmaciškai priimtinos jų druskos;

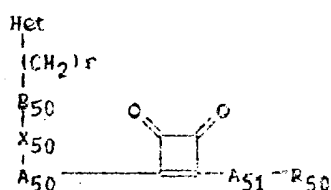
kur R_{50} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, A_{51} yra deguonis, siera arba NR_{52} - formulės grupė; kur R_{52} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; A_{50} atitinka i) mono arba biciklinis aromatinis žiedas, galintis turėti vieną ar daugiau azoto, deguonies arba sieros atomą, ii) cikloalkendiil grupė, iii) neciklinis tiltelis, turintis vieno, dviejų arba trijų atomų grandinę, esančią tarp ciklobutendiono grupės ir X_{50} , aprašyta grandinė - tai vieno arba dviejų anglies atomų grandinė arba grandinė, sudaryta iš vieno anglies atomo ir vieno arba daugiau azoto, deguonies arba sieros atomų arba iv) jungtis; X_{50} yra jungtis arba tarpinė grupė, sujungianti vieno ar dviejų atomų ilgio grandinę tarp A_{50} ir B_{50} ; B_{50} yra mono arba biciklinis aromatinis žiedas, galintis turėti vieną ar daugiau azoto, deguonies arba sieros atomą, r yra sveikas skaičius nuo 1 iki 6; o Het yra žiedinė sistema, galinti turėti vieną ar daugiau azoto, deguonies arba sieros atomą arba yra fosfonato, fosfinato ar amino darinys (kur A_{50} , X_{50} , B_{50} ir Het gali turėti pakaitus).

Junginiai turi angiotenzino II antagonisto aktyvumą ir yra naudojami kraujo indų sutrikimų, tokių kaip padidinto kraujo spaudimo, gydymui.

Šiame išradime aprašomi nauji terapiniai agentai, o taip pat iš dalies nauji pakeisti ciklobut-3-en-1,2-dionai, jų gavimo būdai, farmacinės kompozicijos, į kurių sudėtį jie įeina, ir jų terapinis aktyvumas, gydant kraujo indų susirgimus.

Angiotenzinas II yra reninangiotenzino sistemos pagrindinis mediatorius. Yra žinoma, kad angiotenzinas II yra vazokonstriktorius, kurio veikimas pasireiškia sąveika su specifiniais receptoriais, esančiais ant ląstelių membranų. Neseniai buvo pranešta apie keletą nepeptidinių junginių kaip apie angiotenzino II antagonistus, kaip apie naudingus antihipertenzinius agentus.

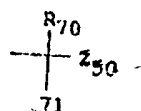
Šiame išradime aprašomi junginiai, kurių formulė I



ir farmaciškai priimtinos jų druskos, kur R_{50} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, A_{51} yra deguonis, siera arba $-NR_{52}-$ formulės grupė, kur R_{52} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; A_{50} atitinka i) mono arba biciklinis aromatinis žiedas, galintis turėti vieną ar daugiau azoto, deguonies arba sieros atomų, ii) cikloalkendiil grupė, iii) aciklinis tiltelis, turintis vieno, dviejų arba trijų atomų grandinę, esančią tarp ciklobutendiono grupės ir X_{50} , aprašyta grandinė - tai vieno arba dviejų anglies atomų grandinė arba grandinė sudaryta iš vieno anglies atomo ir vieno arba daugiau azoto, deguonies arba sieros atomų arba iv) jungtis; X_{50} yra jungtis arba jungianti grupė, sujungianti vieno ar dviejų atomų

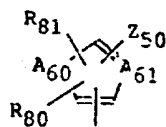
ilgio grandinę tarp A_{50} ir B_{50} ; B_{50} yra mono arba bi-ciklinis aromatinis žiedas, galintis turėti vieną ar daugiau azoto, deguonies arba sieros atomų, r yra sveikas skaičius nuo 1 iki 6; o Het yra žiedinė sistema, galinti turėti vieną ar daugiau azoto, deguonies arba sieros atomų arba yra fosfonato, fosfinato ar amino darinys (kuriame A_{50} , X_{50} , B_{50} ir Het gali turėti pakaitus).

A_{50} grupę, geriausia yra pasirinkti iš grupių nuo (i) iki (xi), pateiktų anksčiau (kur kiekvienu atveju Z_{50} yra jungtis su X_{50} , o kiti laisvi valentingumai yra sujungti su ciklobutendiono grupe).



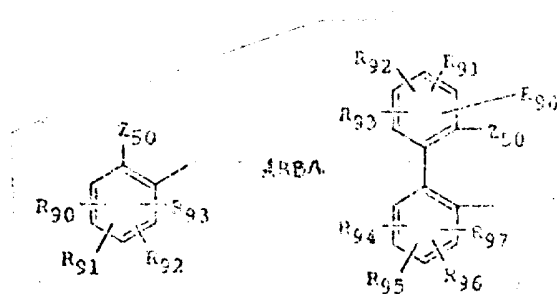
(i),

kurioje R_{70} ir R_{71} kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, hidroksilas, alkilas (gali būti pakeistas halogenu, C_{3-8} cikloalkilu arba fenilu, C_{3-12} cikloalkilas arba fenilas (abu gali būti pakeisti halogenu), C_{1-6} alkilu arba C_{1-6} alkoksilu arba R_{70} ir R_{71} kartu sudaro 3 arba 7 narių karbociklą (kuris gali turėti vieną arba dvi C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo, fenilo, hidroksilo arba halogeno grupes kaip pakaitus);

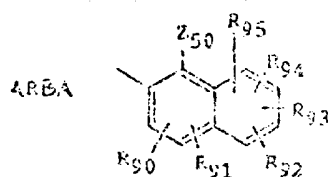


(ii),

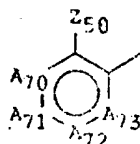
kurioje A_{60} yra azotas arba metinas; A_{61} yra iminas, deguonis arba sieras, o R_{80} ir R_{81} kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, ciano, alkilo, C_{2-10} (geriau C_{2-4}) alkenilo, alkiltio, mono-, di- arba trihalogen- (C_{1-6} alkilo), hidroksialkilo, oksoalkilo, karboksilo arba esterifikuota karboksilo grupė, arba, kai R_{80} ir R_{81} yra prie gretimų anglies atomų, tai R_{80} ir R_{81} kartu gali sudaryti 1,3-butadienilena, tuo būdu sujungdami kondensuotą aromatinių žiedą;



(iii),



kuriose $R_{90}-R_{97}$ kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C_{1-4} alkilamino, di (C_{1-4} alkil) amino, trifluormetilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksilo arba $-SO_2NHR_{98}$ formulės grupė (kur R_{98} yra vandenilis, C_{1-5} alkilas, arilas arba arilmetilas);

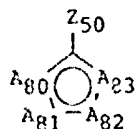


(iv),

kurioje $-A_{70}-A_{71}-A_{72}-A_{73}-$ yra

- NC(R₁₀₀) C (R₁₀₁) C (R₁₀₂)-,
- C (R₁₀₀) NC (R₁₀₁) C (R₁₀₂)-,
- C (R₁₀₀) C (R₁₀₁) NC (R₁₀₂)-,
- C (R₁₀₀) C (R₁₀₁) C (R₁₀₂) N-, -NC(R₁₀₀)NC(R₁₀₁)-,
- 5 - C (R₁₀₀)NC(R₁₀₁)N-, -NNC(R₁₀₀)C(R₁₀₁)-,
- C (R₁₀₀)NNC(R₁₀₁)-, -C(R₁₀₀)C(R₁₀₁)NN-,
- N C (R₁₀₀) C (R₁₀₁) N -,
- C (R₁₀₀) C (R₁₀₁) C (O) N (R₁₀₃)-
- C (R₁₀₀) C (R₁₀₁) N (R₁₀₃) C (O)-,
- 10 - C (O) N (R₁₀₃) C (R₁₀₀) C (R₁₀₁)-,
- N (R₁₀₃) C (O) C (R 100) C (R₁₀₁)-,
- C(O)N(R₁₀₃)C(R₁₀₀)N-, -C(R₁₀₀)NC(O)N(R₁₀₃)-,
- N(R₁₀₃)C(O)NC(R₁₀₀)-, -NC(R₁₀₀)N(R₁₀₃)C(O)-,
- C (O) N (R₁₀₃) NC (R 100) - arba
- 15 - C(R₁₀₀)NN (R₁₀₃)C(O)-;

formulės grupė, kurioje R₁₀₀-R₁₀₂ kiekvienas nepriklausomai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C₁₋₄ alkilamino, di(C₁₋₄ alkil)amino, trifluormetilo, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksilo arba SO₂NHR₁₀₄ formulės grupė (kurioje R₁₀₄ yra vandenilio, C₁₋₆ alkilo, arilo, arilmetilo arba -CH₂OC(O)CH₃ formulės grupė) arba, kai du iš R₁₀₀, R₁₀₁ ir R₁₀₂ yra prisijungę prie gretimų anglies atomų, jie gali susijungti, suformuodami fenilo arba naftilo žiedą; o R₁₀₃ yra vandenilis, C₁₋₄ alkilas, fenilas arba fenilmetilas (kuriuose fenilas arba fenilmetilas gali turėti vieną arba du pakaitus, pasirinktinai iš halogeno, fluoro, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksilo, trifluormetilo, amino, C₁₋₄ alkilamino, di(C₁₋₄ alkil) amino arba -CO₂R₁₀₄ formulės grupės (kurioje R₁₀₄ yra apibrėžta anksčiau);



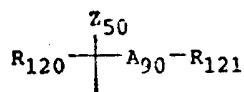
(v),

5

kurioje -A₈₀-A₈₁-A₈₂-A₈₃- yra

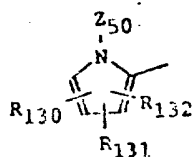
- 10 - Y₅₀-C(R₁₁₀)C(R₁₁₁)C(Z₅₂) -,
 - C(R₁₁₀) Y₅₀ C(R₁₁₁) C(Z₅₂) -,
 - C(R₁₁₀) C(R₁₁₁) Y₅₀ C(Z₅₂) -,
 - Y₅₀ C(R₁₁₀) C(Z₅₂) C(R₁₁₁) -,
 - C(R₁₁₀) Y₅₀ C(Z₅₂) C(R₁₁₁) - arba
- 15 - C(R₁₁₀)C(R₁₁₁)C(Z₅₂)Y₅₀-,

- formulės grupė, kurioje Y₅₀ yra deguonis, siera, sulfinilas arba sulfonilas; R₁₁₀ ir R₁₁₁ kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, formilo, C₁₋₄ alkilamino, di(C₁₋₄ alkil)amino, trifluor-
- 20 metilo, C₁₋₇ alkilo, C₁₋₆ alkoksilo, C₃₋₇ cikloalkilo arba -SO₂NHR₁₁₂, -O(CH₂)C O(CH₂) dCH₃, -(CH₂)_d O(CH₂)_dCH₃, -(CH₂)N(R₁₁₂)₂, -CH(OR₁₁₂) (C₁₋₇ alkilo), -CO₂R₁₁₂, -CH=CHR₁₁₂, -CH₂CR₁₁₂=C(R₁₁₂)₂, -(CH₂)_eNHC(O)R₁₁₂ -(C₁₋₄) al-
- 25 kilarilo arba -CH(R₁₁₂)₂ formulės grupė (kur R₁₁₂ yra vandenilis, C₁₋₆ alkilas, arilmetilas arba arilas, c yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3, d yra sveikas skaičius nuo 1 iki 5, o e yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki
- 30 2) arba, kai R₁₁₀ ir R₁₁₁ yra prisijungę prie gretimų anglies atomų, jie gali susijungti, suformuodami fenilo arba naftilo žiedą; ir kur Z₅₂ reiškia anksčiau aprašytą "kitą" laisvą valentingumą;



(vi),

5 kurioje A_{90} yra jungtis, deguonis, siera, sulfinilas arba sulfonilas, metilenas arba $-\text{NR}_{122}$ - formulės grupė, 10 kur (R_{122} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, arilas, aril(C_{2-7}) alkilkarbonilas, (C_{1-6}) alkilkarbonilas, [(C_{2-5}) alkenil)metilenas, [(C_{2-5}) alkinil]metilenas arba arilmetilenas); o R_{120} ir R_{121} kiekvienas atskirai yra vandenilis, 15 C_{1-6} alkilas (gali būti aril arba C_{2-7} cikloakil pakeistas), arilas (galintis turėti iki 5 pakaitų pasirinktinai iš halogeno, fluoro, C_{1-6} alkilo, (C_{2-5} alkenil)metileno, (C_{2-5} alkinil)metileno, C_{1-5} alkoksilo, C_{1-5} alkiltio, nitro, trifluormetilo, hidroksilo, nitro arba $-\text{CO}_2\text{R}_{123}$ formulės grupės (kur R_{123} yra vandenilis, C_{1-6} 20 alkilas, arilas arba arilmetilenas)), arba aril(C_{1-2}) alkilas (galintis turėti iki 5 pakaitų pasirinktinai iš halogeno, fluoro, C_{1-6} alkilo, (C_{2-5} alkenil)metileno, (C_{2-5} alkinil)metileno, C_{1-5} alkoksi, C_{1-5} alkiltio, nitro, trifluormetilo, hidroksilo arba $-\text{CO}_2\text{R}_{123}$ formulės 25 grupės, (kur R_{123} yra aprašyta anksčiau), arba C_{3-7} cikloalkilas.



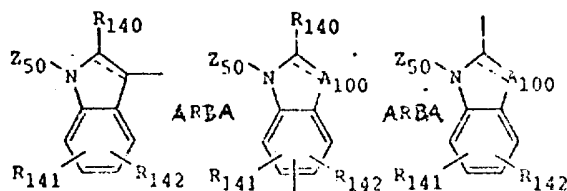
(vii),

35 kurioje R_{130} , R_{131} ir R_{132} kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, azoto, amino, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil)amino, trifluormetilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} al-

koksilo arba $-\text{SO}_2\text{NHR}_{133}$ formulės grupė (kur R_{133} yra vandenilis, C_{1-5} alkilas, arilas arba arilmetilas);

5

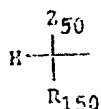
10



(viii),

15 kurioje R_{140} yra vandenilis, alkilas, arilas (reiš-
kiantis fenilą, kuris gali būti pakeistas halogenu,
fluoru, alkilu, alkoksilu, alkiltio, hidroksilu, alka-
noilu, nitro, amino, dialkilaminu, trifluormetilu, C_{3-7}
cikloalkilu arba arilalkilu; A_{100} yra azotas (kai
20 punktyrinė linija reiškia jungtį) arba azotas, kaip
pakaitą turintis atskirai pasirinktą grupę iš pateiktų
 R_{140} reikšmių skirto sąrašo (kai punktyrinė linija nėra
jungtis); o R_{141} ir R_{142} kiekvienas atskirai yra vande-
nilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C_{1-4} alkilamino,
25 di(C_{1-4} alkil)amino, trifluormetilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4}
alkoksilo arba $-\text{SO}_2\text{NHR}_{143}$ formulės grupė (kur R_{143} yra
vandenilis, C_{1-5} alkilas arba arilmetilenas);

30



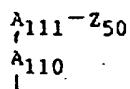
(ix),

35

kurioje R_{150} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas arba Y_{60}
formulės grupė, kurioje Y_{60} yra fenilas arba 1- ar 2-

naftilas (kiekvienas gali būti metilas, metoksi, hid-
roksilo, bromo, chloro, fluoro, nitro, amino, dietil-
amino, metiltio ar sulfhidril pakeistas), C_{1-6} alkil- Y_{60} -
formulės grupė (kurioje Y_{60} yra aprašyta anksčiau), Y_{61}
5 formulės grupė (kurioje Y_{61} yra 5- ar 6-narių žiedas
arba 8-, 9- arba 10-narių biciklinė sistema, turinti
vieną ar daugiau heteroatomų pasirinktinai iš azoto,
deguonies ir sieros (įskaitant, bet neapsiribojant,
pirolą, imidazolą, tiofeną, furaną, piridiną, tiazolą,
10 indolą, morfoliną ir izochinoliną)), kuri gali būti pa-
keista halogenu, fluoru, C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksilu arba
hidroksilu; arba C_{1-6} alkil- Y_{61} - formulės grupė (kurioje
 Y_{61} yra aprašyta anksčiau);

15

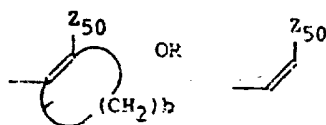


(x),

20

kurioje A_{111} yra deguonis, siera iminas arba metilenas; jeigu A_{111} yra deguonis, siera arba iminas, tada A_{110} yra $-CR_{160}R_{161}-$ formulės grupė, o jeigu A_{111} yra metilenas, tai A_{110} yra arba azotas, arba $-CR_{160}R_{161}-$ formulės grupė, kurioje R_{160} ir R_{161} kiekvienas atskirai yra vandenilis, C_{1-10} alkilas, C_{3-10} alkenilas, C_{3-10} alkinilas, C_{3-8} cikloalkilas, C_{4-10} cikloalkilalkilas, C_{5-10} cikloalkilalkenilas, C_{5-10} cikloalkilalkinilas arba arilas, galintis turėti vieną arba du halogeno, C_{1-4} alkilo arba C_{1-4} alkoksilo pakaitus;

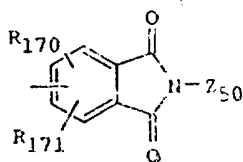
35



(xi),

kurioje b yra 2, 3 arba 4; arba

5



(xii),

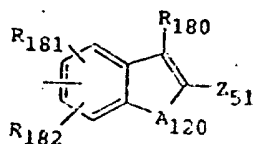
- 10 kurioje R_{171} yra vandenilis, halogenas, fluoras, C_{1-4} al-
 kilas arba C_{1-4} alkoksilas; o R_{170} yra vandenilio,
 halogeno, fluoro, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksilo, nitro, C_{1-4}
 aciloksi, karboksi (gali būti esterifikuota), fenilo,
 furilo arba $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2CF_3$, $-SO_2NH_2$ arba $-CONHR_{172}$
 15 formulės grupė (kurioje R_{172} yra vandenilis, metilas
 arba benzilas).

- Atitinkamai, kai X_{50} yra jungianti grupė, tai jis yra
 karbonilas, deguonis, siera, vinilenas, difluorvinile-
 20 nas, monofluorvinilenas, etilenas, perfluoretilenas,
 oksimetilenas, tiometilenas arba $-NR_{53}-$, $-CONR_{54}-$,
 $-NR_{54}CO-$, $-NHCR_{55}R_{56}-$, $-NR_{55}SO_2-$, $-SO_2NR_{55}-$, $CR_{55}R_{56}NH-$,
 $-CH(OR_{57})-$, $-CH(OCOR_{58})$ arba $-C(NR_{59})-$ formulės grupė
 (kurioje R_{53} yra vandenilis, C_{2-4} acilas, C_{1-6} alkilas,
 25 alilas, C_{3-6} cikloalkilas, fenilas arba benzilas, R_{54} yra
 vandenilis arba C_{1-4} alkilas, R_{55} yra vandenilis, C_{1-5}
 alkilas, fenilas arba benzilas, R_{56} yra vandenilis arba
 C_{1-14} alkilas, R_{57} yra vandenilis, C_{1-8} alkilas, C_{1-8} per-
 fluoralkilas, C_{3-6} cikloalkilas, fenilas arba benzilas,
 30 R_{58} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas,
 fenilas arba benzilas, R_{59} yra $-NR_{55}R_{56}$, $-OR_{56}$, $NHC(O)NH_2$,
 $-NHC(S)NH_2$, $-NHSO_2$ benzil arba $-NHSO_2$ fenilo formulės
 grupė (kurioje R_{55} ir R_{56} yra aprašyti anksčiau);

- 35 B_{50} grupę geriausia pasirinkti iš anksčiau aprašytų xv -
 xxii grupių (kur, kiekvienu atveju, Z_{51} yra jungtis su

X_{50} , o kitas laisvas valentingumas yra sujungtas su $-(CH_2)R$ -Het grupe);

5

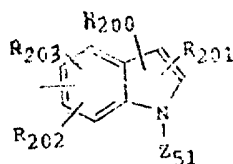


(xv),

10

kurioje R_{180} yra vandenilis, halogenas (geriau bromas), fluoras, C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{1-6} fluoralkilas, C_{1-6} alkoksilas, formilas, karboksilas arba $-COR_{183}$ formulės grupė (kur R_{183} reiškia C_{1-6} alkilą, C_{2-6} alkenilą, C_{1-6} alkoksilą arba $-NR_{184}R_{185}$ formulės grupę (kur R_{184} ir R_{185} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, arba kartu sudaro prisotintą heterociklinį žiedą, turintį 5 arba 6 žiedo narius ir galintį turėti žiede vieną deguonies atomą)); R_{181} ir R_{182} kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil)amino, trifluormetilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksilo arba $-SO_2NHR_{191}$ formulės grupė (kurioje yra vandenilis, C_{1-5} alkilas, arilas arba arilmetilas); o A_{120} yra deguonis, siera arba $-NR_{186}$ formulės grupė kurioje R_{186} yra vandenilis arba grupė pasirinkta iš C_{1-6} alkilo, C_{3-6} alkenilo, C_{1-6} alkoksilo arba $-COR_{187}$ arba $-SO_2R_{188}$ formulės grupė [kurioje R_{187} ir R_{188} kiekvienas yra C_{1-6} alkilas, C_{2-6} alkenilas, C_{1-6} alkoksilas arba $-NR_{189}R_{190}$ formulės grupė (kurioje R_{189} ir R_{190} , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, kiekvienas atskirai reiškia vandenilio atomą arba C_{1-4} alkilo grupę, arba kartu suformuoja prisotintą heterociklinį žiedą, turintį 5 ar 6 žiedo narius ir galinti turėti žiede vieną deguonies atomą))] ir kur anksčiau aprašytas laisvas valentingumas geriau, kai yra 5-je žiedo padėtyje;

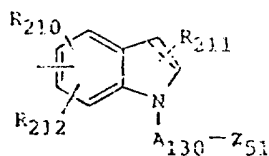
5



(xvi),

10 kurioje R_{200} ir R_{201} kiekvienas atskirai yra pasirenkami iš anksčiau pateikto R_{180} apibrėžti skirto sąrašo, o R_{202} ir R_{203} kiekvienas atskirai yra pasirenkami iš anksčiau pateikto R_{181} apibrėžti skirto sąrašo ir kur anksčiau
15 aprašytas laisvas valentingumas geriau, kai yra 5-je žiedo padėtyje;

20

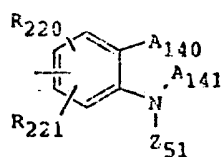


(xvii),

25 kurioje R_{210} , R_{211} ir R_{212} kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} aciloksi, C_{3-6} cikloalkilo, C_{1-6} alkoksilo, hidroksi $-C_{1-4}$ alilo, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} alkilsulfinilo, C_{1-4} alkilsulfonilo, trifluormetilo, arilo, furilo arba $-NHSO_2R_{213}$, $-SO_2NHR_{213}$ arba $-NR_{213}R_{214}$ formulės grupė,
30 kurioje R_{213} ir R_{214} kiekvienas atskirai yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, benzilas arba fenilas, arba kai R_{210} ir R_{211} yra prisijungę prie gretimų anglies atomų, tai jie kartu gali suformuoti aromatinių žiedą; o A_{130} yra karbonilo, metileno arba $-CH(CO_2 C_{1-4} \text{ alkil})-$, $-CH(CO_2H)-$,
35 $-CH(CN)-$, $-CH(\text{tetrazolil})-$ arba $-CH(CONHSO_2R_{215})-$ formulės grupė, kurioje R_{215} yra arilas, heteroarilas, C_{3-7} cikloalkilas arba C_{1-4} alkilas (galintis būti pakeistas

arilo, heteroarilo, hidroksilo, sulfhidrilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksilo, C_{1-4} alkiltio, metilo, halogeno, fluoro, nitro, karboksilo, karboksi(C_{1-4} alkilo), amino, di(C_{1-4} alkil)amino arba $-PO_3H$ arba $-PO(OH)$ [$O-(C_{1-4}$ alkil)] grupe, ir kur anksčiau aprašytas laisvas valentingumas geriau, kai yra 5-je žiedo padėtyje;

10



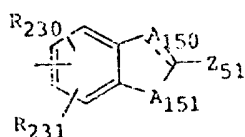
(xviii),

15 kurioje R_{220} ir R_{221} kiekvienas yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C_{1-4} alkilamino, di(C_{1-4} alkil) amino, trifluormetilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkoksilo arba $-SO_2NHR_{228}$ formulės grupė (kurioje R_{228} yra vandenilis, C_{1-5} alkilas, arilas arba arilmetilas); o $A_{140}-A_{141}$ yra
20 $-N=CR_{222}-$, $-CR_{222}=CR_{223}-$ arba $-CHR_{222}-CHR_{223}-$ formulės grupė;

kurioje R_{222} ir R_{223} kiekvienas atskirai yra vandenilis, halogenas, fluoras, alkilas, halogenalkilas; C_{3-7} cikloalkilas arba arilalkilas (kur arilas yra fenilas,
25 galintis būti pakeistas halogenu, fluoru, alkilu, alkoksilu, alkiltio, hidroksilu, alkanoilu, nitro, amino, trifluormetilu, alkilaminu arba dialkilaminu arba $-COR_{224}$ formulės grupė (kurioje R_{224} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas arba $-OR_{225}$ arba $-NR_{226}R_{227}$ formulės grupė, kur R_{225} yra deguonis, C_{1-6} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas, arilas, arilalkilas arba 5-7 narių karbociklinis žiedas, kuris gali turėti kitą prie jo prijungtą 5-7 narių karbociklinį žiedą, o R_{226} ir R_{227} kiekvienas atskirai yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, fenilas,
30 benzilas, α -metilbenzilas arba kartu sudaro C_{3-4} ciklinę grupę, galinčią turėti žiede azotą ir/arba deguonį) ir
35

kurioje anksčiau aprašytas laisvas valentingumas yra 5-je žiedo padėtyje;

5



(xix),

10

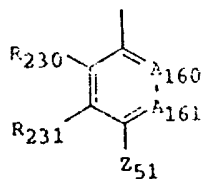
kurioje R₂₃₀ ir R₂₃₁ kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C₁₋₄ alkilamino, di(C₁₋₄ alkil)amino, trifluormetilo, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksilo arba -SO₂NHR₂₃₄ formulės grupė (kur R₂₃₄ yra vandenilis, C₁₋₅ alkilas, arilas arba arilmetilas);

15

A₁₅₀ ir A₁₅₁ kiekvienas atskirai yra deguonis, siera arba -NR₂₃₂- arba -CR₂₃₂R₂₃₃- formulės grupė, kurioje R₂₃₂ ir R₂₃₃ kiekvienas atskirai yra vandenilis, C₁₋₆ alkilas, C₃₋₆ cikloalkilas, fenilas arba benzilas ir kur anksčiau aprašytas laisvas valentingumas yra 5-je žiedo padėtyje;

20

25



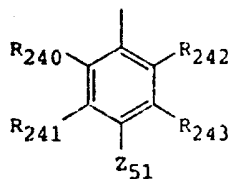
(xx),

30

kurioje -A₁₆₀-A₁₆₁- yra =C(R₂₃₂)-N= arba =N-C(R₂₃₂)= formulės grupė, ir kurioje R₂₃₀, R₂₃₁ ir R₂₃₂ kiekvienas atskirai yra vandenilio, halogeno, fluoro, nitro, amino, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkilamino, di(C₁₋₄ alkil)amino, C₁₋₄ alkoksilo, trifluormetilo arba -SO₂NHR₂₃₃ formulės grupė (kurioje R₂₃₃ yra vandenilis, C₁₋₅ alkilas, arilas arba arilmetilas);

35

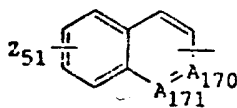
5



(xxi),

10 kurioje R₂₄₀ - R₂₄₃ kiekvienas atskirai yra vandenilis, halogenas, fluoras, C₁₋₆ alkilas, C₁₋₆ perfluoralkilas, C₁₋₆ alkoksilas arba C₁₋₆ alkoksilalkilas; arba

15



(xxii),

20 kurioje -A₁₇₀=A₁₇₁ - yra -C(R₂₅₀)=N- arba -C(R₂₅₁)=C(R₂₅₂)- formulės grupė, kurioje R₂₅₀ yra vandenilis arba C₁₋₇ alkilas, o R₂₅₁ ir R₂₅₂ kiekvienas yra vandenilio, halogeno, fluoro, C₁₋₇ alkilo, C₁₋₇ alkoksilo, C₂₋₇ alkeniloksilo, fenoksilo, benziloksilo, trifluormetilo arba

25 -S(O)_f-R₂₅₃ formulės grupė (kurioje f yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 2, o R₂₅₃ yra vandenilis arba C₁₋₇ alkilas).

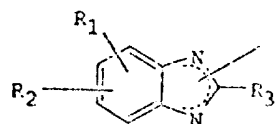
Geriau, kai r yra 1.

30

Het geriau yra viena bet kurios pateiktos formulės grupė, kurioje kiekvienu atveju simboliai yra tokie, kaip apibrėžta atitinkamoje patentinėje publikacijoje, nurodytoje skliausteliuose. Pateikti ir/arba specifiniai heterociklai yra tokie, kaip nurodyta atitinkamoje patentinėje publikacijoje(jose):

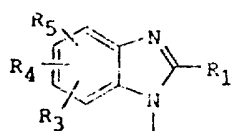
35

5



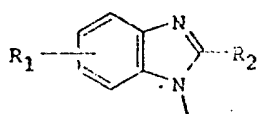
(DE-A-3928177,
EP-A-0392317; THOMAE)

10



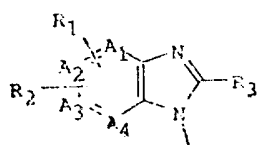
(DE-A-4006692; SCHERING)

15



(DE-A-4031287, DE-A-4105324
ir EP-A-0468470; THOMAE)

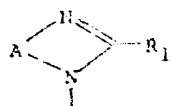
20



(DE-A-4031601, DE-A-4105827
ir EP-A-0470543; THOMAE)

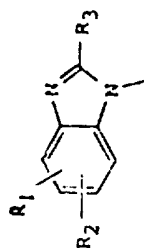
25

30

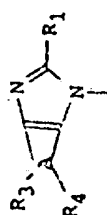


(DE-A-4032522 ir
DE-A-4034728; SCHERING)

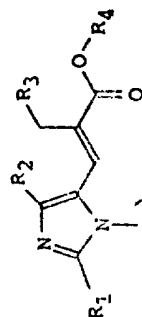
35



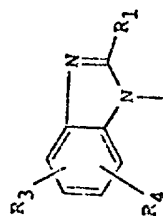
(DE-A-4117121
ir EP-A-0502314; THOMAE)



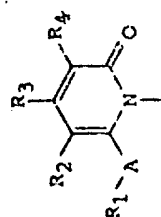
(EP-A-0399731; ICI)



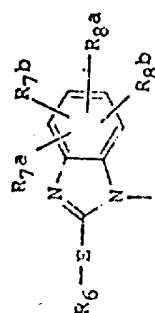
(DE-A-4132632; BAYER)



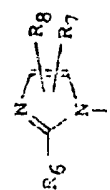
EP-A-0399732; ICI)



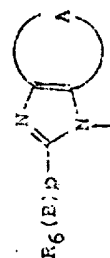
(DE-A-4221583; BAYER)



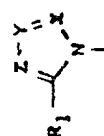
EP-A-0400835; MERCK)



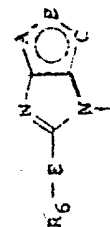
(EP-A-0253310, US-A-5128355,
US-A-5153197, WO-A-9100281 ir,
WO-A-9100277; DUPONT)



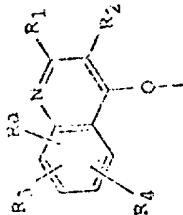
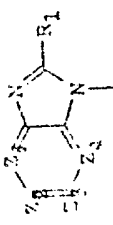
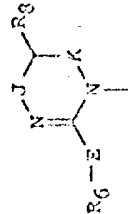
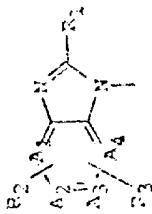
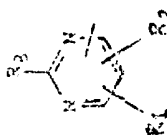
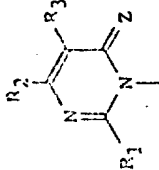
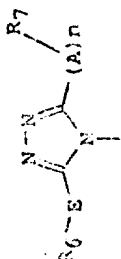
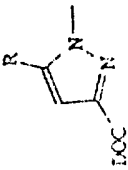
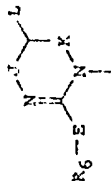
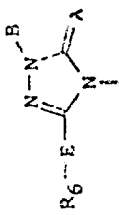
EP-A-0401030; MERCK)

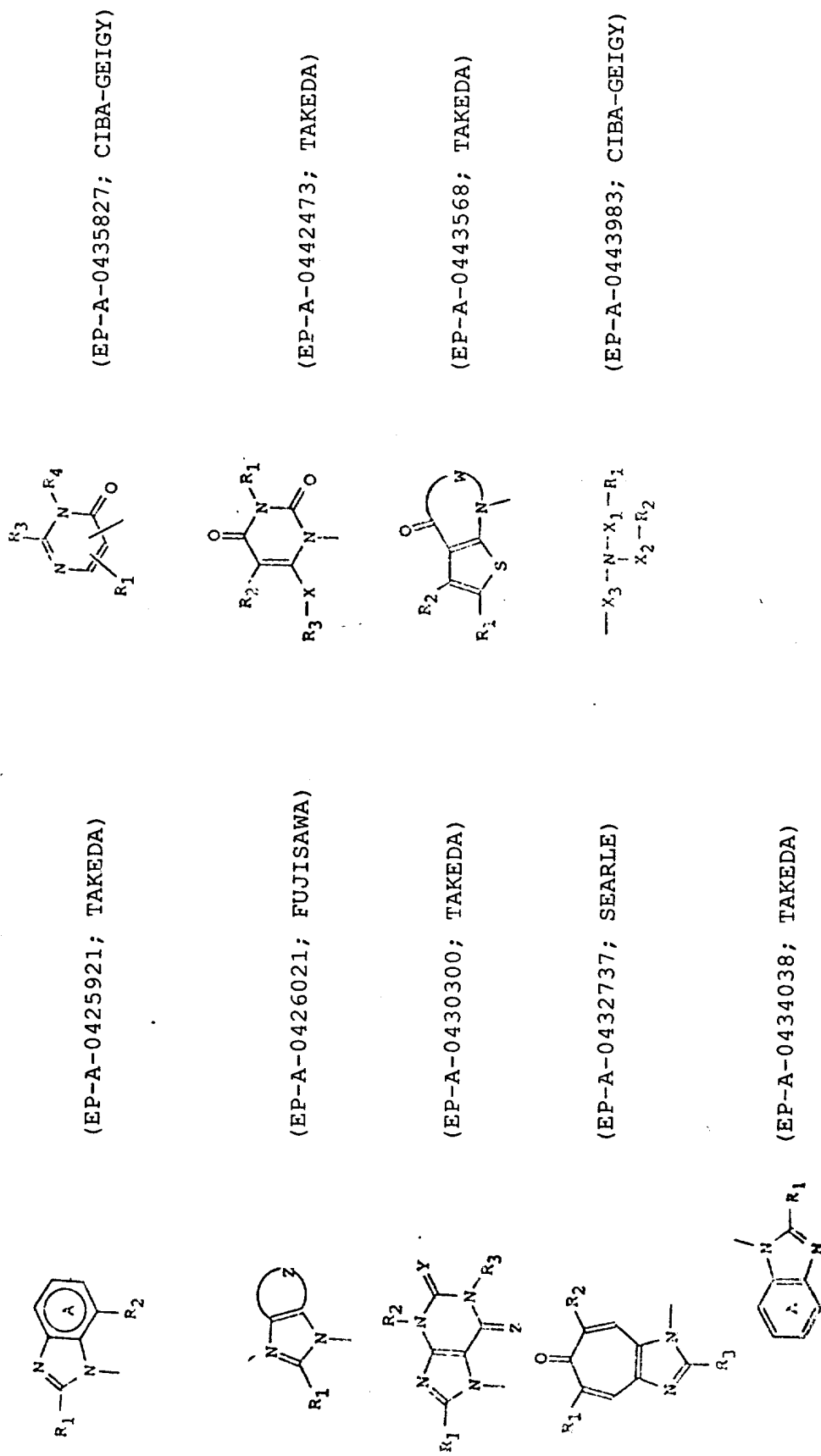


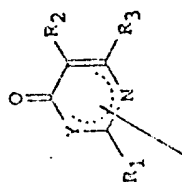
(KP-A-0323841; DUPONT)



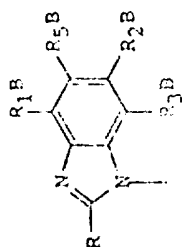
EP-A-0407102; MERCK)

	(EP-A-0412848; ICI)
	(EP-A-0415886; CIBA-GEIGY)
	(EP-A-0419048; MERCK)
	(EP-A-0420237; EISAI)
	(EP-A-0424317; CIBA-GEIGY)
	(EP-A-0407342; CIBA-GEIGY)
	(EP-A-0409332; MERCK)
	(EP-A-411507; TAKEDA)
	(EP-A-0411766; MERCK) (EP-A-0512870; MERCK)
	(EP-A-0412594; MERCK)

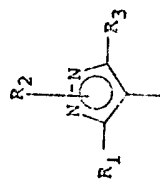




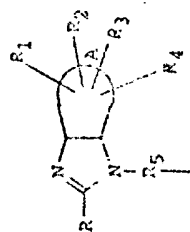
(EP-A-0445811; TAKEDA)



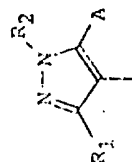
(EP-A-0461039; ROUSSEL-
UCLAF)



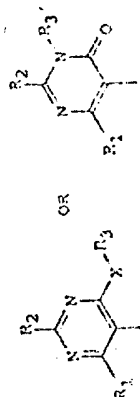
(EP-A-0446062 ir
WO-A-9305025; GLAXO)



(EP-A-0461040 ir
FR-A-2673943; ROUSSEL-
UCLAF)



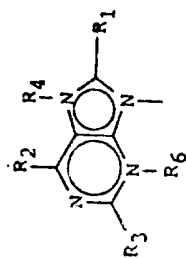
(EP-A-0449699; LABS UPISA)



(EP-A-0465323; LABS UPISA)

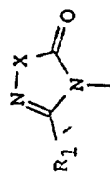


(EP-A-0459136; TAKEDA)



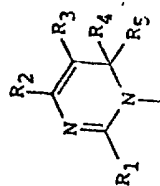
(EP-A-0467207; HOFFMANN-LA-ROCHE)

(EP-A-0487252; ICI)



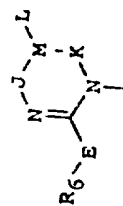
(EP-A-0475898; CIBA-GEIGY)

(EP-A-0490587;
MERCK)



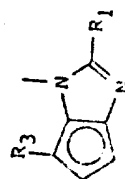
(EP-A-0481448; SQUIBB)

(EP-A-0490820; CIBA-
GEIGY)

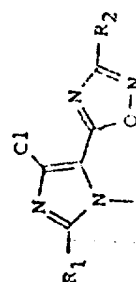
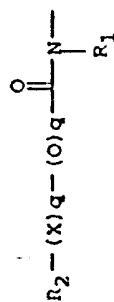
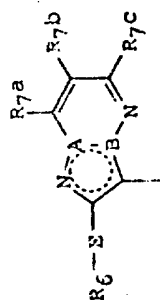
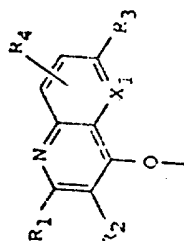


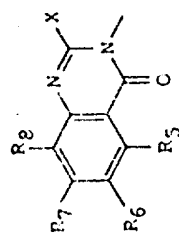
(EP-A-0481614; MERCK)

(EP-A-0497121; CHEM.
PHARM. FORSCH. GmbH)

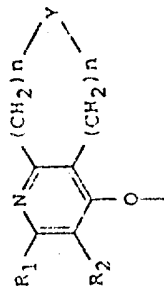


(EP-A-0483683; TAKEDA)

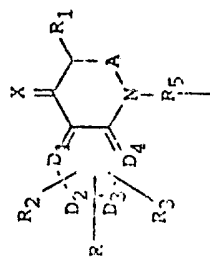




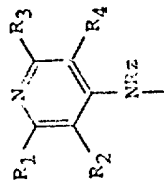
(EP-A-0497150; AMERICAN CYANAMID)



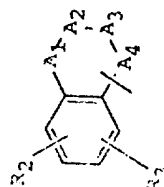
(EP-A-0499414; ICI)



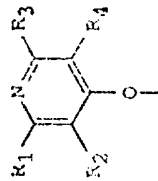
(EP-A-0498721; ROUSSEL-UCLAF)



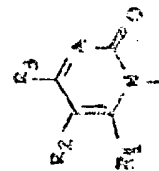
(EP-A-0499415; ICI)



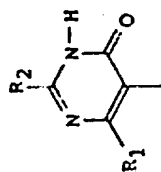
(EP-A-0498722 in EP-A-0498723;
ROUSSEL-UCLAF)



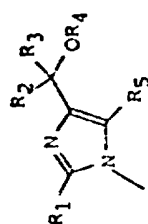
(EP-A-0499416; ICI)



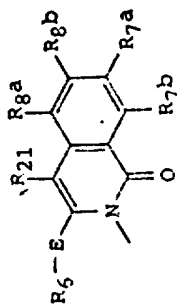
(EP-A-0500297; FISON)



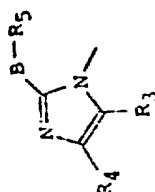
(EP-A-0500409; SYNTHELABO)



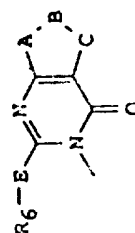
(EP-A-0503785; SANKYO)



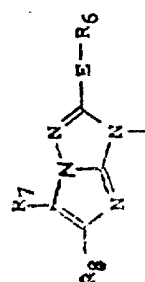
(EP-A-0502575; MERCK)



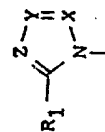
(EP-A-0505098; MERCK)



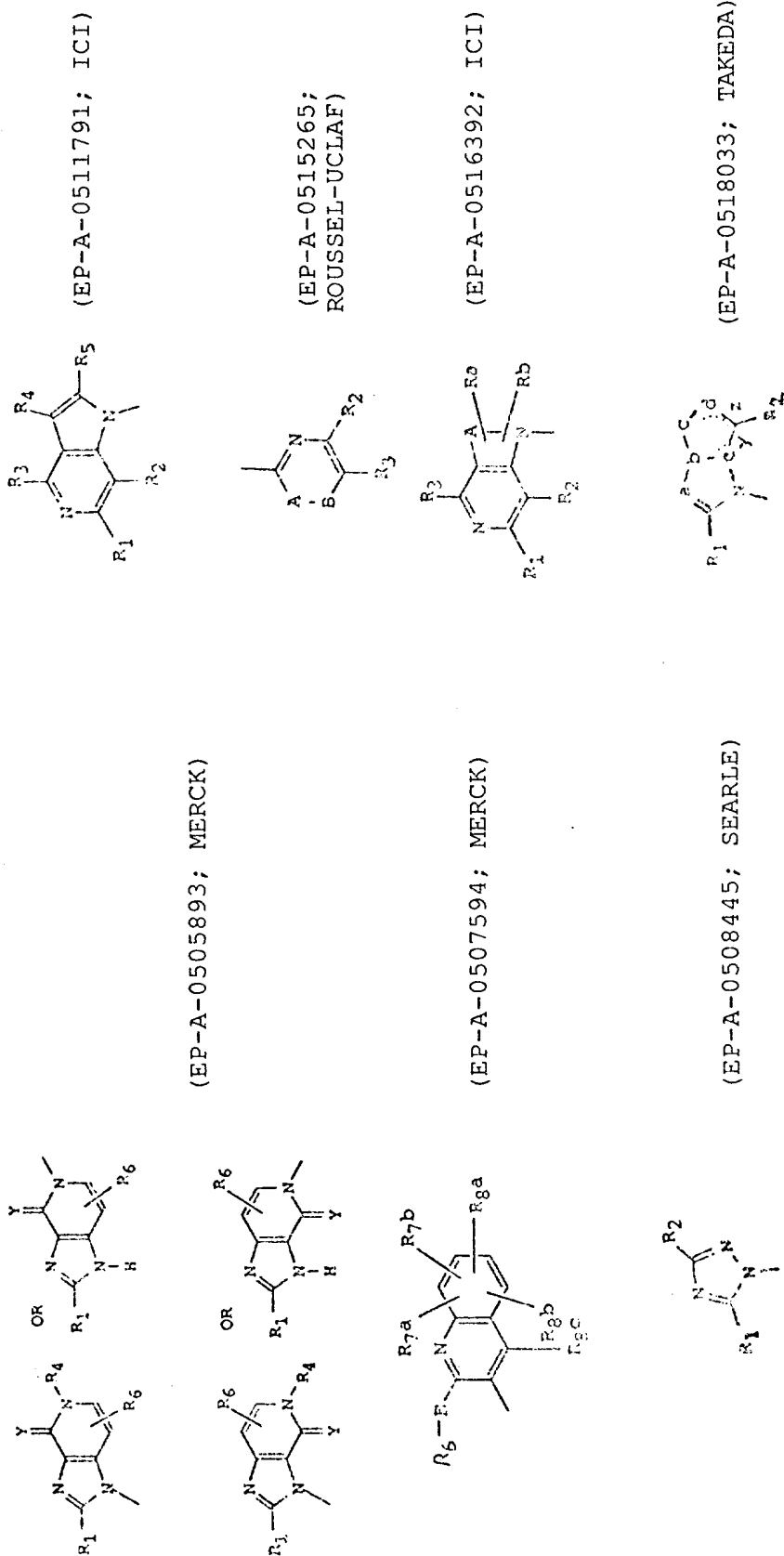
(EP-A-0502725; MERCK)

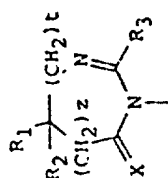


(EP-A-0505111; MERCK)

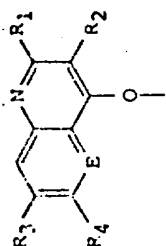


(EP-A-0503162; ir
EP-A-0485929; HOECHST)

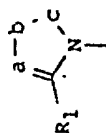




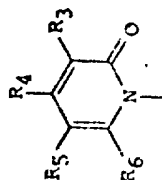
(EP-A-0519831; SANOFI)



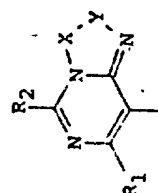
(EP-A-0527534; MERCK)



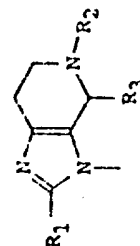
(EP-A-0520423; TAKEDA)



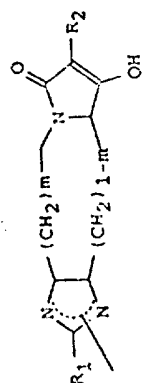
(EP-A-0530702; MERCK)



(EP-A-0521768; LABS UPISA)

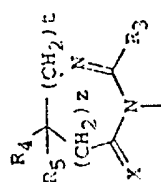
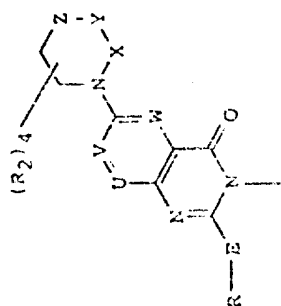


(EP-A-0531874; TANABE)



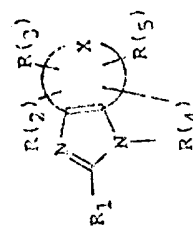
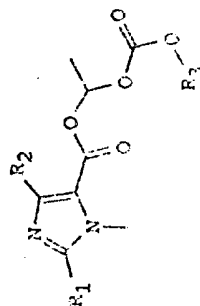
(EP-A-0531876; TANABE)

(EP-A-0534706; MERCK)

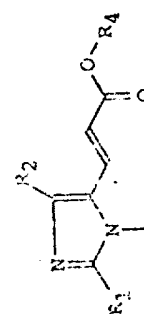


(EP-A-0532410 EP-A-0501892
in WO-A-9114679; SANOFI)

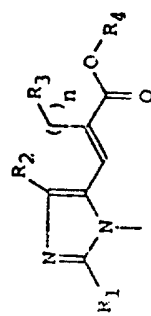
(EP-A-0535420; Chem. Pharm.
Forsch. GmbH)



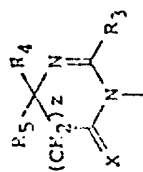
(EP-A-0533058; HOECHST)



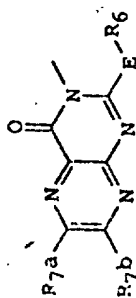
(EP-A-0535463; BAYER)



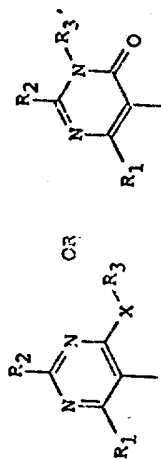
(EP-A-0535465; BAYER)



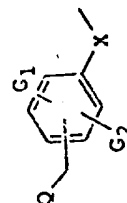
(FR-A-2665702; SANOFI)



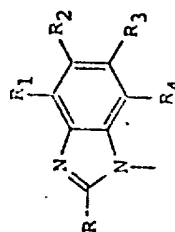
(EP-A-0537937; MERCK)



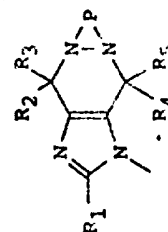
(FR-A-2669928 ir
EP-A-0465323;
LABS UPSA)



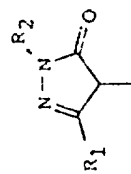
(EP-A-0539066; ICI)



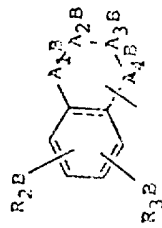
(FR-A-2670489; ROUSSEL-UCLAF)



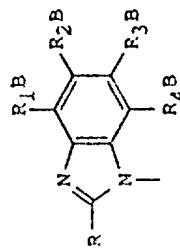
(EP-A-0540209; UPJOHN);



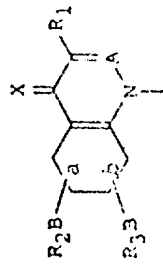
(FR-A-2672891; SYNTHELABO)



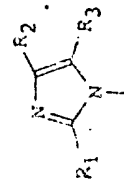
(FR-A-2680509 ir
FR-A-2680510; ROUSSEL-UCLAF)



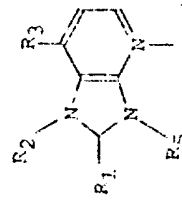
(FR-A-2674523; ROUSSEL-UCLAF)



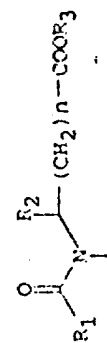
(FR-A-2680511; ROUSSEL-UCLAF)



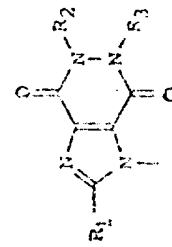
(FR-A-2675503; ROUSSEL-UCLAF)



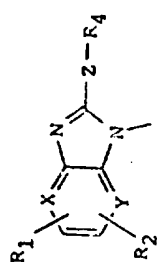
(JP-A-4230683; YAMANOUCHI)



(FR-A-2677016; LABS UP SA)

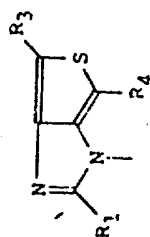


(JP-A-4235988; SANKYO)



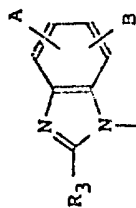
(JP-A-4257564; TOA TOKUSHU)

(US-A-5043349; DUPONT)



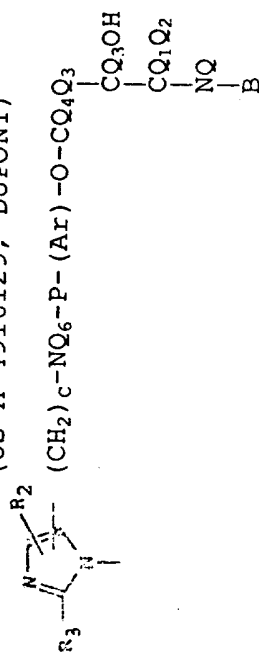
(JP-A-5017480; FUJISAWA)

(US-A-5087634; SEARLE)



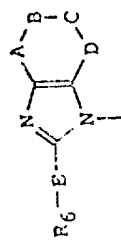
(US-A-4880804; DUPONT)

(US-A-5091390; DUPONT)

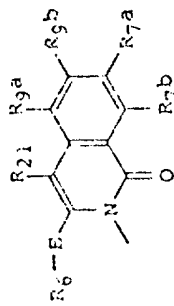


(US-A-4916129; DUPONT)

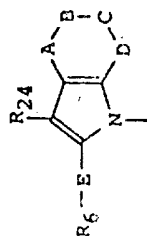
(US-A-5093346; DUPONT)



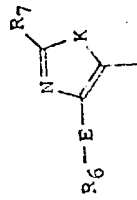
(US-A-5102880 EP-A-0503838
in EP-A-0400974; MERCK)



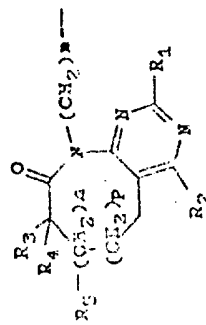
(US-A-5162340; MERCK)



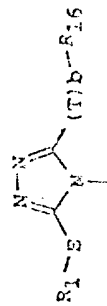
(US-A-5124335; MERCK)



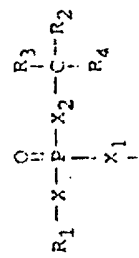
(US-A-5166206; MERCK)



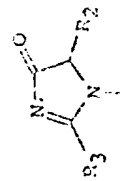
(US-A-5149699; AMERICAN
HOME PRODUCTS)



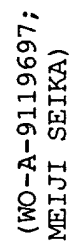
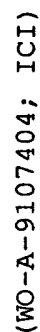
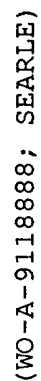
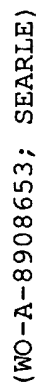
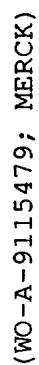
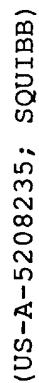
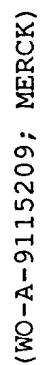
(US-A-5177095; MERCK)

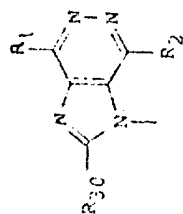


(US-A-5153347; SQUIBB)

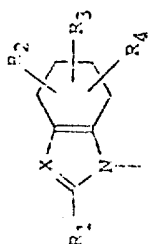


(US-A-5177097; SQUIBB)

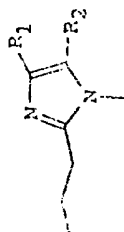




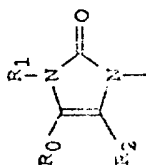
(WO-A-9119715; SEARLE)



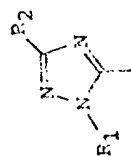
(WO-A-9204343; YAMANOUCHI)



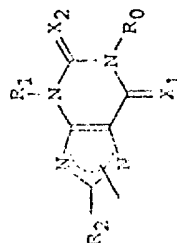
(WO-A-9200977; DUPONT)



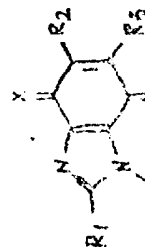
(WO-A-9207834; SEARLE)



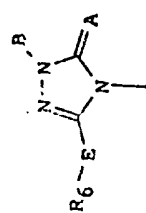
(WO-A-9204335
in WO-A-9205161; SEARLE)



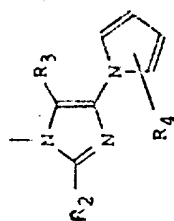
(WO-A-9207852; SEARLE)



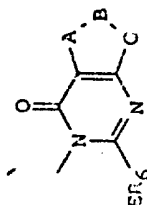
(WO-A-9219211; UPJOHN)



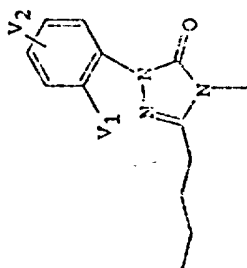
(WO-A-9220662; MERCK)



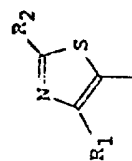
(WO-A-9300341; WARNER LAMBERT)



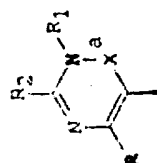
(WO-A-9220687; MERCK)



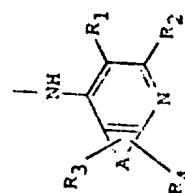
(WO-A-9301177; MERCK)



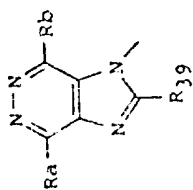
(WO-A-9221666; LABS UPISA)



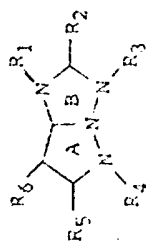
(WO-A-9303018; IST. LUSC
FARMACO D' ITALIA)



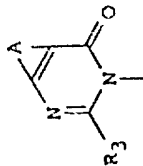
(WO-A-9222533; UPJOHN);



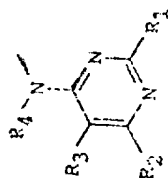
(WO-A-9303033; SEARLE)



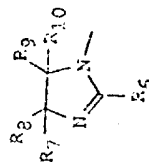
(WO-A-9305044;
YAMANOUCHI)



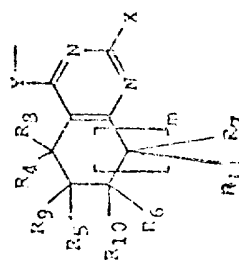
(WO-A-9303040; TAISHO)



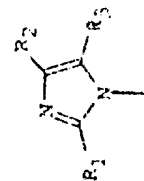
(WO-A-9308169; AMERICAN
HOME PRODUCTS)



(WO-A-9304046 *ir*
WO-A-9304045; DUPONT)



(WO-A-9308171; AMERICAN
HOME PRODUCTS)



(WO-A-9304059; YAMANOUCHI)

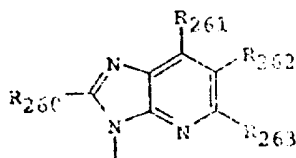
Het atitinkamai yra heterociklinė grupė, kuri sudaro uždarą organinę žiedinę sistemą, kurios žiedo sistema turi vieną ar daugiau deguonies, azoto arba sieros atomų. Het pirmiausiai sudaro stabilų monociklinį žiedą, turintį nuo 5- iki 7-narių arba prisotintą ar nepri-
 5 sotintą biciklinį heterociklinį žiedą, turintį nuo 7- iki 10- narių, ir sudarytą iš anglies atomų ir iki penkių, geriau iki trijų, azoto, deguonies ir/arba sieros atomų (kur bet kuris azoto atomas gali būti ket-
 10 virtinis), ir įskaitant bet kurią biciklinę grupę, kurioje bet kuris iš anksčiau apibrėžtų mono-heterociklinių žiedų yra sujungtas su benzeno žiedu, ir kur žiedas gali turėti pakaitus. Prie tokių heterociklinių grupių priskiriami (bet jais neapsiribojama): tienilas,
 15 furilas, piranilas, chromenilas, ksantenilas, pirolilas, 2H-pirolilas, imidazolilas, pirazolilas, piridilas, pirazinilas, pirimidinilas, piridazinilas, indolizinilas, izoindolilas, 3H-indolilas, indolilas, indazolilas, purinilas, chinolizinilas, chinolilas, ftalazinilas, naftiridinilas, chinoksalinilas, chinazoli-
 20 nilas, cinolinilas, pteridinilas, izotiazolilas, izoksazolilas, furazanilas, piperazinilas, pirolidinilas, oksazolilas, triazolilas bei tetrazolilas ir bet kurie jų izomerai, ir, kur leidžia kontekstas, dihidro, tet-
 25 rahidro, bei jų mono-, di- ir tri- dariniai. Prie heterociklinių grupių šiame išradime taip pat priskiriami kondensuoti žiedai, paremti bet kokia kombinacija, sudaryta iš iki trijų anksčiau aptartų žiedų ir/arba benzeno arba naftaleno žiedų. Geriau, kai šie hete-
 30 rociklai sudaryti benzimidazolo ir imidazopiridino pagrindu.

Grupės, kurių formulės i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii, ix, x, xi ir xii yra aprašytos a) EP-A-0513533
 35 (Bayer); b) EP-A-0480204 (Fujisawa); c) US-A-5124335 (Merck); d) EP-A-0512676 (Merck); e) EP-A-0512675 (Merck); f) WO-A-9112001 (Merck); g) WO-A-9215577 (Searle);

h) EP-A-0501269 (Squibb); i) WO-A-9206081 (Warner Lambert); j) US-A-5191086 (Squibb); k) DE-A-4006693 (Schering) ir l) EP-A-0253310 (Du Pont) atitinkamai, ir geriau, kai šios grupės yra tokios, kaip aprašytos šiose publikacijose.

Grupės, kurių formulės xv, xvi, xvii, xviii, xix, xx, xxi ir xxii yra aprašytos m) WO-A-9209600, EP-A-0514193, EP-A-0514192, EP-A-043709, EP-A-0514198, EP-A-0514197, EP-A-0514216, EP-A-0505954 ir EP-A-0514217 (Glaxo); n) EP-A-0429257 (Glaxo); o) EP-A-0517357 (Merck); p) EP-A-0488532 (Squibb); q) US-A-5190942 (Squibb); r) EP-A-0508393 (Searle); s) EP-A-0400974 (Merck) ir t) EP-A-0528762 (Ciba Geigy) atitinkamai, ir geriau, kai minėtos grupės yra tokios, kaip aprašytos šiose publikacijose.

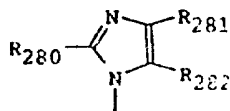
Het geriau yra viena iš xxv, xxvi, xxvii arba xxviii formulės grupių, pavaizduota toliau:



(xxv),

kurioje R₂₆₀ yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas, o R₂₆₁, R₂₆₂ ir R₂₆₃ kiekvienas atskirai yra vandenilio, C₁₋₄ alkilo, nitro, fluoro, chloro, bromo, ciano, formilo arba -SONR₂₆₄, -SO₂NR₂₆₅R₂₆₆ arba -COR₂₆₇ formulės grupė (kurioje R₂₆₄, R₂₆₅ ir R₂₆₆ kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas, n yra 1 arba 2, o R₂₆₇ yra C₁₋₄ alkilo arba -OR₂₆₈ arba -NR₂₆₉R₂₇₀ formulės grupė, kurioje R₂₆₈, R₂₆₉ ir R₂₇₀ kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C₁₋₈ alkilas);

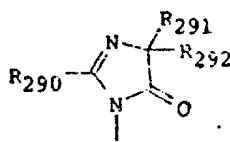
5



(xxvi),

10 kurioje R_{280} yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; R_{281} yra vandenilis, chloras, fluorintas (geriau perfluorintas) C_{1-2} alkilas (geriau trifluormetilas arba pentafluor-
etilas, arilas, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkilsulfinilas, C_{1-4} alkilsulfonilas, C_{1-4} alkiltio, arilsulfinilas, arilsul-
15 fonilas arba arilmetilsulfinilas, arilmetilsul- fonilas arba arilmetiltio (kur "aril" reiškia fenilą arba 1- arba 2-naftilą, kurių kiekvienas gali būti pakeistas C_{1-4} alkilu, C_{1-4} alkoksilu arba fluoru, chloru
arba bromu, o R_{282} yra hidroksimetilas, formilas, kar-
20 boksilas, C_{2-4} alkoksimetilas, C_{2-4} alkoksikarbonilas arba karboksimetilas;

25

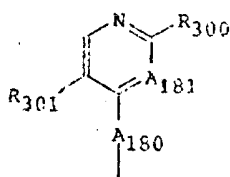


(xxvii),

30 kurioje R_{290} yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas, o R_{291} ir R_{292} abu kiekvienas atskirai yra vandenilis, C_{1-4} alkilas arba fenilas (gali būti pakeistas C_{1-4} alkilu, C_{1-4} alkoksilu, fluoru, chloru arba bromu, arba R_{291} ir R_{292} kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prisijungę, sudaro C_{3-6} spirocikloalkilo žiedą; arba

35

5



(xxviii),

kurioje A₁₈₀ yra deguonis, siera ar -NR₃₀₂ - formulės grupė, kurioje R₃₀₂ yra C₁₋₆ alkilas, A₁₈₁ yra azotas arba metinas, R₃₀₀ yra vandenilis, C₁₋₄ alkilas, C₁₋₄ alkiltio arba aril C₁₋₄ alkilas (kur "arilas" reiškia fenilą, kuris gali būti pakeistas C₁₋₄ alkilu, C₁₋₄ alkoksilu, arba fluoru, chloru arba bromu, o R₃₀₁ yra vandenilio, karboksilo, karbamoilo arba -C(O)NR₃₀₃R₃₀₄ formulės grupė (kurioje R₃₀₃ ir R₃₀₄ kiekvienas atskirai yra C₁₋₄ alkilas arba hidroksi- pakeistas C₁₋₄ alkilas, arba C₁₋₄ alkilas).

Grupėse, kurių formulė xxv, R₂₆₀ geriau yra etilas, R₂₆₂ yra vandenilis, o R₂₆₁ ir R₂₆₃ abu yra metilai.

Grupėse, kurių formulė xxvi, R₂₈₀ geriau yra butilas, o R₂₈₁ yra chloras.

25

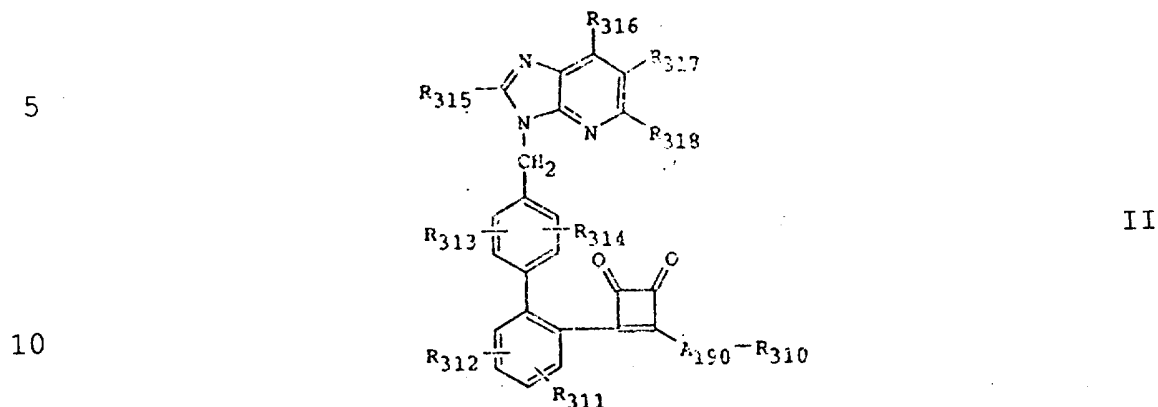
Grupėse, kurių formulė xxvii, R₂₉₀ geriau yra butilas, o R₂₉₁ ir R₂₉₂ kartu su anglies atomu, prie kurio jie yra prisijungę, sudaro spirocikloheptano žiedą.

Grupėse, kurių formulė xxviii, A₁₈₀ geriau yra -NBu- formulės grupė, R₃₀₀ yra vandenilis, o R₃₀₁ yra karboksilo grupė.

Prioritetiniuose formulės I junginiuose A₅₀ yra anksčiau pateiktos formulės (iii) grupė, X₅₀ yra jungtis, B₅₀ yra anksčiau pateiktos formulės (xxi) grupė, o Het hete-rociklinis žiedas, kaip buvo apibrėžta anksčiau.

35

Prioritetiniai formulės I junginiai yra formulės II junginiai



kurioje R_{310} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

A_{190} yra deguonis, siera arba $-NR_{319}-$ formulės grupė, kurioje R_{319} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

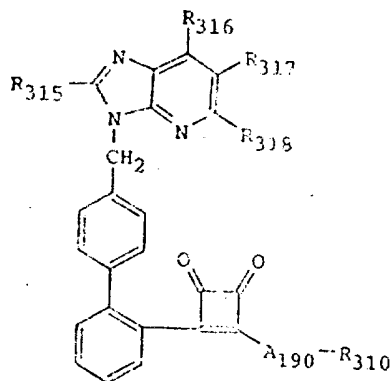
R_{311} , R_{312} , R_{313} ir R_{314} kiekvienas atskirai yra vandenilis, fluoras, chloras, bromas, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkoksilas, nitro, ciano, karboksilas, C_{2-4} alkoksikarbonilas, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} alkilsulfinilas, C_{1-4} alkilsulfonilas, fenilas (gali būti pakeistas C_{1-4} alkilu, C_{1-4} alkoksilu, fluoru, chloru arba bromu, C_{1-4} alkilsulfonilamino arba C_{1-6} alkilaminosulfonilo grupė; R_{315} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas; o R_{316} , R_{317} ir R_{318} kiekvienas atskirai yra vandenilio, C_{1-4} alkilo, nitro, fluoro, chloro, bromo, ciano, formil arba $-SO_2R_{320}$, $-SO_2NR_{321}R_{322}$ arba $-COR_{323}$ formulės grupė (kurioje R_{320} , R_{321} , R_{322} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, g yra 1 arba 2, o R_{323} yra C_{1-4} alkilas arba $-OR_{324}$ arba $-NR_{325}R_{326}$ formulės grupė, kurioje R_{324} , R_{325} ir R_{326} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas);

ir farmaciškai priimtinos jų druskos.

Ypatingai prioritetiniai formulės I junginiai yra pa-
vaizduoti formule III

5

10



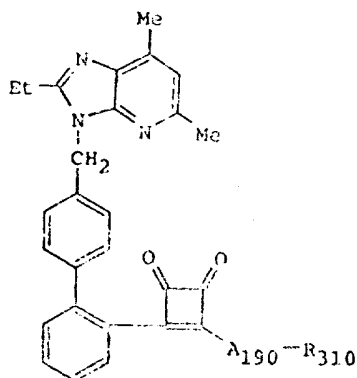
III,

15 kurioje A_{190} , R_{310} , R_{315} , R_{316} , R_{317} ir R_{318} kiekvienas yra,
kaip apibrėžta anksčiau;

ir farmaciškai priimtinos jų druskos.

20 Ypač prioritetiniai formulės I junginiai yra pa-
vaizduoti formule IV:

25



IV,

30

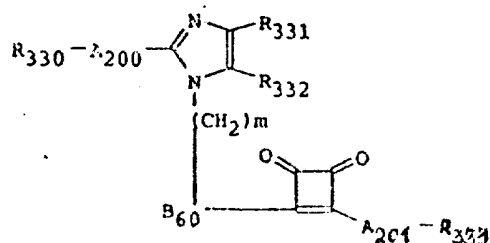
kurioje A_{190} ir R_{310} yra, kaip apibrėžta anksčiau;

ir farmaciškai priimtinos jų druskos.

35 Prioritetiniuose formulės II, III ir IV junginiuose A_{190}
yra deguonis, o R_{310} yra vandenilis.

Tolesni prioritetiniai formulės I junginiai yra pa-
vaizduoti formule V

5



V,

10

ir farmaciškai priimtinos jų druskos;

- 15 kurioje R_{330} yra C_{2-10} alkilas, C_{3-10} alkenilas arba $-(CH_2)_hC_{3-6}$ cikloalkilo arba $-(CH_2)_h$ -fenilo grupės, kur h yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 8 (galintis turėti iki trijų C_{1-6} alkilo, nitro, ciano, halogeno, fluoro, C_{1-3} perfluoralkilo, C_{1-3} perfluoralkilsulfonilo, C_{1-6} alkilsulfonilo, C_{1-6} alkiltio, hidroksilo, C_{1-6} alkoksilo arba $-NR_{334}R_{335}$, $-CO_2R_{334}$, $-CONR_{334}R_{335}$, $-PO(OR_{334})_2$, $-NR_{334}CHO$, $-NR_{334}O(C_{1-6}$ alkil) arba $-NR_{334}COR_{336}$ formulės grupių pakaitus (kurioje R_{334} ir R_{335} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, o R_{336} yra C_{1-3} perfluoralkilas);
- 25

- A_{200} yra jungtis, siera arba deguonis; R_{331} yra vandenilio, halogeno, fluoro, formilo, nitro, C_{1-3} perfluoralkilo, ciano, C_{1-6} alkilo, fenilo, hidroksimetilo arba $-CO_2R_{338}$, $-CONR_{338}R_{339}$ arba $-NR_{338}R_{339}$ formulės grupė (kurioje R_{338} ir R_{339} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas);
- 30

m yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 4;

35

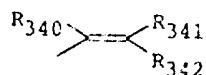
B_{60} yra 1,4-fenilenas, 1,4-naftilenas arba 2,5-piridilenas, kurie gali turėti vieną ar daugiau halogeno,

fluoro, C_{1-4} alkilo, nitro, hidroksilo, C_{1-4} alkoksilo, C_{1-4} alkilsulfonilo, C_{1-3} perfluoralkilo, nitrilo arba $-SO_2NHR_{338}$, $-NHSO_2R_{338}$ arba $-CONR_{338}R_{339}$ formulės grupių pakaitus (kurioje R_{338} ir R_{339} kiekvienas yra, kaip apibrėžta anksčiau);

A_{201} yra deguonis, siera arba $-NR_{337}-$ formulės grupė (kurioje R_{337} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas);

R_{333} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas;

o R_{332} yra grupė, parenkama iš anksčiau pateiktų xxx-xxxiii grupių:

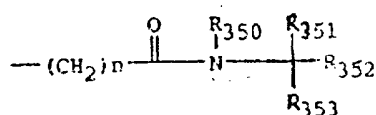


(xxx),

kurioje R_{340} ir R_{341} kiekvienas atskirai yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas arba fenil- $Y_{70}-$, bifenil- $Y_{70}-$, naftil- $Y_{70}-$, tienil- $Y_{70}-$, furil- $Y_{70}-$, piridil- $Y_{70}-$, pirazolil- $Y_{70}-$, imidazolil- $Y_{70}-$, pirolil- $Y_{70}-$, triazolil- $Y_{70}-$, oksazolil- $Y_{70}-$, izoksazolil- $Y_{70}-$, tiazolil- $Y_{70}-$ arba tetrazolil- $Y_{70}-$ formulės grupė, kur kiekviena arilo arba heteroarilo grupė gali turėti hidroksilo, nitro, C_{1-3} perfluoralkilo, C_{1-3} perfluoralkilsulfonilo, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfonilo, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo, halogeno, fluoro arba $-NR_{343}R_{344}$, $-CO_2R_{343}$, $-SO_2NHR_{343}$, $-SO_3H$, $-CONR_{343}R_{344}$, $-NR_{343}CHO$, $-NR_{343}CO(C_{1-3}$ perfluoralkil) arba $-NR_{343}CO(C_{1-6}$ alkil) formulės grupių pakaitus, kur R_{343} ir R_{344} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; Y_{70} yra jungtis, deguonis, siera arba C_{1-6} alkilenas, galintis būti pakeistas fenilu arba benzilu (kur kiekviena fenilo arba benzilo grupė gali turėti halogeno, nitro, trifluormetilo, C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo,

sililo, ciano arba $-\text{CO}_2\text{R}_{345}$ formulės grupės pakaitus, kur R_{345} yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas); R_{342} yra $-\text{Y}_{71}-\text{COOR}_{346}$ (kur R_{346} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas arba 2-di(C_{1-6} alkil)-amino-2-oksoetilas); $-\text{Y}_{71}-\text{CONR}_{347}\text{R}_{348}$ (kur R_{347} ir R_{348} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas), arba $-\text{Y}_{71}$ -tetrazol-5-ilas (kur Y_{71} yra jungtis, vinilenas, metilenoksimetilenas, metilenas (kiekvienas gali turėti kaip pakaitus C_{1-6} alkilą, vieną arba dvi benzilo grupes, tienilmetilą, furilmetilą), arba $-\text{C}(\text{O})\text{NHCHR}_{349}-$ formulės grupė (kur R_{349} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, fenilas, benzilas, tienilmetilas arba furilmetilas));

15



(xxxi),

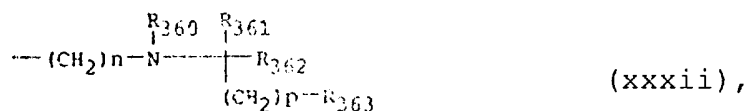
20

kurioje R_{350} ir R_{351} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; R_{352} yra vandenilis, C_{1-8} alkilas arba tienil- $\text{Y}_{80}-$, furil- $\text{Y}_{80}-$, pirazolil- $\text{Y}_{80}-$, imidazolil- $\text{Y}_{80}-$, tiazolil- $\text{Y}_{80}-$, piridil- $\text{Y}_{80}-$, tetrazolil- $\text{Y}_{80}-$, pirolil- $\text{Y}_{80}-$, triazolil- $\text{Y}_{80}-$, oksazolil- $\text{Y}_{80}-$, izoksazolil- $\text{Y}_{80}-$ arba fenil- $\text{Y}_{80}-$ formulės grupė (kur Y_{80} yra jungtis arba C_{1-6} alkilenas), kurioje kiekviena arilo arba heteroarilo grupė gali turėti C_{1-6} alkilo, C_{1-6} alkoksilo, C_{1-4} perfluoralkilo, C_{1-6} alkiltio, C_{1-6} alkilsulfonilo, C_{1-4} perfluoralkilsulfonilo, halogeno, hidroksilo, nitro arba $-\text{NR}_{354}\text{R}_{355}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{354}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}_{354}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CONR}_{354}\text{R}_{355}$, $-\text{NR}_{354}\text{CHO}$, $-\text{NR}_{354}\text{COR}_{356}$ arba $-\text{NR}_{354}\text{COC}_{1-6}$ alkilo formulės grupių pakaitus (kur R_{354} ir R_{355} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, o R_{356} yra C_{1-4} perfluoralkilas); R_{353} yra $-\text{CO}_2\text{R}_{358}$, $-\text{CONR}_{358}\text{R}_{357}$ arba tetrazol-5-il formulės grupė (kurioje R_{357} ir R_{358} kiekvienas yra

35

vandenilis arba C_{1-6} alkilas); o n yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 5;

5



10

kurioje R_{360} yra vandenilio, C_{1-6} alkilo, C_{3-6} alkenilo, C_{1-5} alkilkarbonilo arba $-(CH_2)_{0-3}$ fenilo formulės grupė; R_{361} yra vandenilis, C_{1-6} alkilas, C_{3-6} alkenilas arba $-(CH_2)_{0-3}$ fenilas; R_{362} yra $-CO_2R_{364}$, $-CONHR_{364}R_{365}$ formulės grupė (kur R_{364} ir R_{365} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas) arba tetrazol-5-ilas;

15

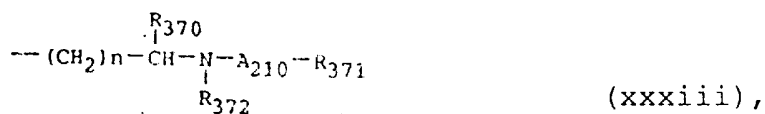
n ir p kiekvienas atskirai yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 4; o

20

R_{363} yra fenilas, naftilas, tienilas, furilas, piridilas, pirimidilas, imidazolilas, tiazolilas, triazolilas, tetrazolilas, pirazolilas, pirolilas, oksazolilas arba izoksazolilas, kuriuose kiekviena arilo arba heteroarilo grupė gali būti pakeista C_{1-6} alkilu, C_{1-6} alkoksilu, halogenu, fluoru, hidroksilu, nitro, C_{1-4} perfluoralkilu, C_{1-6} alkilsulfonilu, C_{1-4} perfluoralkilsulfonilu, C_{1-6} alkiltio arba $-NR_{366}R_{367}$, $-CO_2R_{366}$, $-CONR_{366}R_{367}$, $-SO_3H$, $-SO_2NHR_{366}$, $-NR_{366}CHO$; $-NR_{366}CO$ (C_{1-4} perfluoralkilas) arba $-NRCOC_{106}$ alkilas (kur R_{366} ir R_{367} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas);

25

30

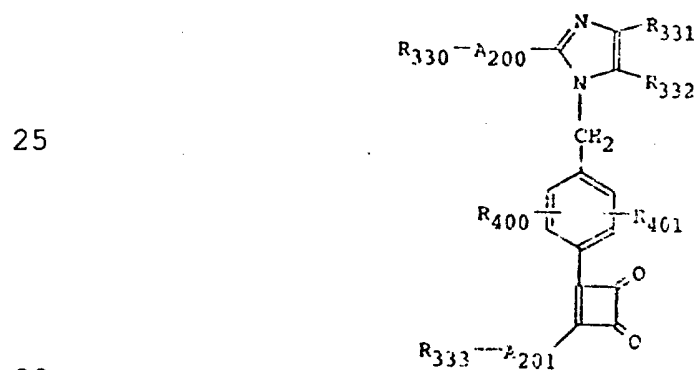


35

kurioje R_{370} yra $-\text{CO}_2R_{373}$, $\text{CONR}_{373}R_{374}$ arba tetrazol-5-il formulės grupė; A_{210} yra jungtis arba karbonilo grupė; R_{371} yra vandenilis, C_{1-8} alkilas, C_{3-6} cikloalkilas, fenilas, fenil C_{1-4} alkilenas arba bifenilas, arba
 5 bifenil C_{1-3} alkilenas, kur kiekviena fenilo grupė gali turėti iki trijų pakaitų, pasirinktų iš C_{1-6} alkilo, nitro, halogeno, fluoro, hidroksilo, C_{1-6} alkilo arba $-\text{NR}_{375}R_{376}$, $-\text{CO}_2R_{376}$ arba $-\text{CONR}_{375}R_{376}$ formulės grupių (kur R_{375} ir R_{376} kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C_{1-4}
 10 alkilas); R_{372} yra vandenilis arba C_{1-6} alkilas; R_{373} ir R_{374} kiekvienas atskirai yra vandenilis, C_{1-4} alkilas arba $-(\text{CH}_2)_{0-4}$ fenilo formulės grupė; o n yra O arba sveikas skaičius nuo 1 iki 4.

15 Prioritetiniuose formulės V junginiuose B_{60} yra 1,4-fenilenas, galintis turėti pakaitus, kaip apibrėžta anksčiau.

20 Prioritetiniai formulės V junginiai yra pavaizduoti formule VI:



VI,

kurioje R_{330} , A_{200} , R_{331} , R_{332} , A_{201} ir R_{333} kiekvienas atskirai yra kaip apibrėžta anksčiau, o R_{400} ir R_{401}
 35 kiekvienas atskirai yra vandenilis, halogenas, fluoras, C_{1-4} alkilas, nitro, hidroksilas, C_{1-4} alkoksilas, C_{1-4} alkilsulfonilas, C_{1-3} perfluoralkilas, nitrilas arba

-SO₂NHR₄₀₂, -NHSO₂R₄₀₂ arba -CONR₄₀₂R₄₀₃ formulės grupė (kurioje R₄₀₂ ir R₄₀₃ kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas); o kiti pakaitai yra kaip apibrėžta anksčiau.

5

Ten, kur nėra kitų nuorodų, anksčiau naudoti terminai "alkilas", "alkenilas" ir "alkinilas" reiškia linijinius arba šakotus radikalus, turinčius nuo 1 iki 10 anglies atomų, geriau nuo 1 iki 6 anglies atomų, o dar geriau nuo 1 iki 4 anglies atomų.

10

Ten, kur nėra kitų nuorodų, anksčiau naudotas terminas "arilas" reiškia fenilą arba naftilą, galinčius turėti halogeno, fluoro, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi, nitro, tri-
fluormetilo, C₁₋₄ alkiltio, hidroksi, amino, di(C₁₋₄ al-
kil)amino, karboksilo arba esterifikuotą C₁₋₄ alkilu karboksilo grupes kaip pakaitus.

15

Ten, kur nėra kitų nuorodų, anksčiau naudotas terminas "heteroarilas" reiškia penkių arba šešių narių aro-
matinį žiedą, turintį iki 3 deguonies, azoto ir/arba
sieros atomų, ir galintį turėti hidroksilo, sulfhid-
rilo, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksilo, trifluormetilo, ha-
logeno, fluoro, nitro, karboksilo, esterifikuotą C₁₋₄
alkilu karboksilo, amino, C₁₋₄ alkilamino arba di(C₁₋₄
alkil)amino pakaitus.

20

25

Savaime suprantama, kad grupė, turinti 3 ar daugiau anglies atomų grandinę, gali būti linijinė arba šakota, pavyzdžiui, propilas apima n-propilą ir izopropilą, o
butilas - n-butilą, antrini-butilą, izobutilą ir treti-
ni-butilą. Čia naudojamas terminas "halogenas" reiškia bromą, chlorą arba jodą.

30

Specifiniai šio išradimo junginiai yra šie:

- 5 3- [4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-il-
metil)bifenil-2-il] -4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-
dionas;
- 3- [4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-il-
metil)bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-dionas;
- 10 3- amino-4-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pi-
rid-3-ilmetil)bifenil-2-il] ciklobut-3-en-1,2-dionas;
- 3- [4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-
ilmetil)bifenil-2-il] -4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-
15 dionas;
- 3- [4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-
ilmetil)bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-
dionas;
- 20 2-etil-3-[2'-(izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-
il)bifenil-4-ilmetil] -5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo-
[4,5-b] piridin-6-sulfonamidas;
- 25 2- etil-3- [2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-
il)bifenil-4-ilmetil] -5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo-
[4,5-b] piridin-6-sulfonamidas;
- 3- [4'-(6-chloro-2etil-5,7-dimetil-3H-imidazo-[4,5-b] pi-
rid-3-ilmetil)bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-
30 1,2-dionas;
- 2[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo-[4,5-b] pirid-3-il-
metil)bifenil-2-il] -3,4-dioksociklobut-1-en-1-iloksime-
35 til pivalatas;

- 4-etil-1-[2'-(3,4-diokso-2-izopropoksiciklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil] -2-propil-1H-imidazol-5-karboks-
aldehidas;
- 5 4-etil-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)
bifenil-4-ilmetil] -2-propil-1H-imidazol-5-karboksalde-
hidas;
- 10 3-dimetilamino-4-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo-
[4,5-b] pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il] ciklobut-3-en-1,2-
dionas;
- 15 1-[2-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-
ilmetil)bifenil-2-il] -3,4-dioksociklobut-1-en-1-ilok-
si] -etil pivalatas;
- 20 etil 4- [N-butyl-N-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklo-
but-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil] amino] pirimidin-5-kar-
boksilatas;
- 25 etil 4- [N-butyl-N-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-
1-en-1-il)bifenil-4-ilmetilamino] pirimidin-5-
karboksilatas;
- 30 4-[N-butyl-N-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-
il)-bi-fenil-4-ilmetilamino] pirimidin-5-karboksilinė
rūgštis;
- 35 3-[4'-(2-butyl-5-okso-2-imidazolin-4-spirociklopent-1-
ilmetil)bifenil-2-il] -4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-
dionas;
- 3-[4'-(2-butyl-5-okso-2-imidazolin-4-spirociklopent-1-
ilmetil)bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-dionas;

- 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]] -1H-imidazol-5-karboksialdehidas;
- 5 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]] -1H-imidazol-5-karboksialdehidas;
- 10 3-[4'-(2-butil-4-chlor-5-hidroksimetil-1H-imidazol-1-ilmetil)bifenil-2-il] -4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas;
- 15 metil 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]] -1H-imidazol-5-karboksilatas;
- 20 metil 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]] -1H-imidazol-5-karboksilatas;
- 25 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]] -1H-imidazol-5-karboksilinė rūgštis; ir
- (E)-2-benzil-3-[2-butil-4-chlor-1-[4-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)benzil]] -1H-imidazol-5-il]] -propenoinė rūgštis;
- 30 ir, kur galima, farmaciškai priimtinos jų druskos ir/arba tirpalai, tokios kaip šarminių metalų druskos, geriau natrio druskos, ir hidrochloridai.
- 35 Šiame išradime taip pat pateikiami formulės I-VI junginiai, kuriuose A₅₁, A₁₉₀ ir A₂₀₁ kiekvienas yra modifikuotas deguonimi, kuriuose R₅₀, R₃₁₀ ir R₃₃₃ yra kiekviena grupė, kurią galima būtų hidrolizuoti in vivo, jai paliekant formulės I-VI junginius, kuriuose R₅₀, R₃₁₀ ir

R₃₃₃ yra vandenilis, tokios grupės, įskaitant formulės xxxv grupės

5



10

kuriose R₄₁₀ yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas, o R₄₁₁ yra C₁₋₄ alkilas arba C₃₋₆ cikloalkilas; xxxvi formulės grupės

15



20

kurioje R₄₁₂ ir R₄₁₃ kiekvienas atskirai yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas; ir xxxvii formulės grupės

25



30

kurioje R₄₁₄ yra vandenilis arba C₁₋₄ alkilas.

35

Junginiai, turintys tokias grupes paprastai yra apibūdinami kaip "pro-vaistai". Mokslininkams turėtų būti žinoma, kad šiuose "pro-vaistuose" gali būti naudojama

daug kitų grupių, kurios yra pašalinamos in vivo. Šių grupių pavyzdžius ir jų įvedimo metodus galima rasti H. Bundgaard'o straipsnyje (Drugs of the Future (1991), 16, 443) ir knygoje "Design of Prodrugs" (redaktorius H. Bundgaard, 1985 Elsevier Science Publishers BV, Biomedical Division) bei "Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems" (leidėjai T. Higuchi ir V. Stella, 1975, ACS Symposium Series 14, American Chemical Society, Washington DC). Išskyrus tai, kas buvo išdėstyta kitaip, visos anksčiau pateiktos nuorodos apie "formulės I-VI junginius", kur tai yra įmanoma, apima ir šiuos formulės I-VI junginių "pro-vaistus".

Formulės I-VI junginiai su rūgštimis ir šarmais sudaro druskas. Toliau esančios nuorodos apie formulės I-VI junginius apima visas šias formulės I-VI junginių farmaciškai priimtinas druskas. Ypač tinkamos formulės I-VI junginių druskos yra, pavyzdžiui, šarminių metalų druskos (tokios kaip natrio ir kalio druskos), žemės šarminių metalų druskos, (tokios kaip magnio ir kalcio druskos), aliuminio ir amonio druskos, druskos su tinkančiomis organinėmis bazėmis, tokiomis kaip alkilaminai, N-metil-D-glutaminas ir druskos su amino rūgštimis, tokiomis kaip argininas ir lizinas. Taip pat tinkamos yra neorganinių rūgščių druskos, pavyzdžiui, hidrochloridai, hidrobromidai, sulfatai ir fosfatai bei organinių rūgščių druskos, pavyzdžiui maleatai ir fumaratai.

Mokslininkams turėtų būti žinoma, kad tam tikri formulės I-VI junginiai arba jų druskos turi vieną ar daugiau chiralinių centrų. Kai formulės I-VI junginys turi vieną chiralinį centrą, jis gali egzistuoti dviejose enantiomerinėse formose, kurios gali būti gaunamos atskirai mokslininkams žinomais metodais. Šie metodai paprastai apima diastereoizomerinių druskų arba kompleksų atskyrimą performavimusi, jie gali būti atskirti,

pavyzdžiui, kristalizacija; susidarant diastereomeriniams dariniams, kurie gali būti atskirti, pavyzdžiui, kristalizacija, dujų-skysčių arba skysčių chromatografija; selektyviniu vieno enantiomero išskyrimu, reaguojant su specifiniu enantiomerui reagentu, pavyzdžiui fermentine oksidacija arba redukcija; arba dujų-skysčių ar skysčių chromatografija chiralinėje aplinkoje, pavyzdžiui ant chiralinio pagrindo arba, esant chiraliniam tirpikliui. Pasirinktinai, specifiniai enantiomerai gali būti susintetinti asimetrinės sintezės būdu, naudojant optiškai aktyvius reagentus, substratus, katalizatorius arba tirpiklius arba paverčiant vieną enantiomerą kitu asimetrinės transformacijos būdu. Šiam išradimui priskiriami visi formulės I-VI enantiomerai ir jų mišiniai. Kai formulės I-VI junginys, turi daugiau negu vieną chiralinį centrą, jis gali egzistuoti diastereoizomerinių formų pavidalu. Diastereoizomerai gali būti atskiriami mokslininkams žinomais metodais, pavyzdžiui chromatografija arba kristalizacija. Šiam išradimui priskiriami visi formulės I-VI junginių diastereoizomerai ir jų mišiniai. Suprantama, kad ten, kur aktyvi fazė yra transformuojama, naudojant anksčiau aprašytas atskyrimo procedūras, tolesnis žingsnis yra reikalingas tam, kad paversti produktą aktyvia faze.

Tam tikri formulės I-VI junginiai arba jų druskos gali turėti daugiau negu vieną kristalinę formą, ir šis išradimas apima visas kristalines formas ir jų mišinius.

Tam tikri formulės I-VI junginiai gali turėti cvi-terjonų formą, ir šis išradimas apima cviterjonų formas ir jų mišinius.

Tam tikri formulės I-VI junginiai arba jų druskos taip pat gali egzistuoti solvatų pavidalu, pavyzdžiui, hid-

ratų, ir šis išradimas apima visus solvatus ir jų mišinius.

5 Šiame išradime taip pat yra pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias įeina formulės I-VI junginiai arba jų druskos kartu su farmaciškai priimtiniu skiedikliu arba nešikliu. Specifiniai junginiai, kurie gali būti įtraukti į šiam išradimui priskiriamas kompozicijas yra anksčiau aprašyti nauji junginiai.

10

Anksčiau naudotas terminas "aktyvus junginys" reiškia formulės I-VI junginį, dar geriau formulės II. Naudojant terapeutiškai, aktyvus junginys gali būti vartojamas peroraliai, rektaliai, parenteraliai arba lokaliai, geriau oraliai. Tuo būdu, šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti bet kokios žinomos farmacinių kompozicijų formos oraliniam, rektaliniam, parenteraliniam arba vietiniam vartojimui. Kompozicijos gali būti ruošiamos mokslininkams žinomais būdais taip, kad 15 būtų galima kontroliuoti šio išradimo junginių įvedimą. Farmaciškai priimtini nešikliai, tinkantys naudoti šiose kompozicijose, yra gerai žinomi farmacijoje. Išradimui priskiriamose kompozicijose atitinkamai yra 0.1-20 90 svorio % aktyvaus junginio. Išradimui priskiriamos kompozicijos paprastai yra ruošiamos vienetinių dozių pavidalu. 25

Kompozicijos oraliniam vartojimui yra prioritetinės išradimui priskiriamos kompozicijos ir jos yra įprasto 30 šiam vartojimui pavidalo, pavyzdžiui, tabletės, kapsulės, sirupai ir vandeninės arba aliejinės suspensijos. Užpildai, naudojami ruošiant šias farmacines kompozicijas, yra žinomi farmacijoje.

35 Tabletės gali būti ruošiamos, maišant aktyvų junginį su inertiniu skiedikliu, tokiu kaip laktoze arba kalcio fosfatu, esant skaidantiesiems agentams, pavyzdžiui,

magnio stearatui, ir ruošiant iš mišinio tabletes žinomais metodais. Jeigu norima, šios tabletės gali būti padengtos enterotirpiais apvalkalais žinomais metodais, pavyzdžiui, naudojant celiuliozės acetato ftalalata.

5 Paprastai kapsulės, pavyzdžiui kietos arba minkštos želatino kapsulės, turinčios aktyvų junginį su pridėtais užpildais arba be jų, gali būti ruošiamos įprastais būdais ir, jeigu norima, padengiamos enterotirpiais apvalkalais žinomu būdu. Enterotirpiais apvalkalais padengtos šio išradimo kompozicijos gali būti pranašesnės, priklausomai nuo aktyvaus junginio prigimties. Tabletės ir kapsulės kiekviena atitinkamai gali turėti 1-500 mg aktyvaus junginio. Prie kitų kompozicijų, skirtų oraliniam vartojimui priskiriamos, pavyzdžiui,

10 vandeninės suspensijos, į kurias įeina formulės I-VI junginys vandeninėje terpėje, esant netoksiškam suspensduojančiam agentui, tokiam kaip natrio karboksimetilceliuliozei, ir aliejinės suspensijos, į kurias įeina šiam išradimui priskiriamas junginys tinkamame daržovių aliejuje, pavyzdžiui, arachisų aliejuje.

15

20

Šiam išradimui priskiriamos kompozicijos, skirtos rektaliniam vartojimui yra žinomų šiam vartojimui skirtų farmacinių formų, pavyzdžiui, žvakutės su semisintetiniais gliceridais arba polietilen glikolio pagrindu.

25

Šiam išradimui priskiriamos kompozicijos, skirtos parenteraliniam vartojimui yra žinomų šiam vartojimui skirtų farmacinių formų, pavyzdžiui, sterilios suspensijos vandeninėje arba aliejinėje terpėje arba sterilūs tirpalai tinkamame tirpiklyje.

30

Kompozicijos vietiniam vartojimui gali būti sudarytos iš surišančios medžiagos, kurioje aktyvus junginys disperguojamas taip, kad jis galėtų kontaktuoti su oda tam, kad formulės I-VI junginys veiktų transdermaliai.

35

Aktyvus junginys gali būti disperguojamas pasirinktinai kremo arba tepalo pagrindu.

5 Kai kuriose technologijose būtų pravartu naudoti šiam išradimui priskiriamus junginius labai smulkių dalelių pavidalu, pavyzdžiui, gaunamų energingai malant skysčius.

10 Šiam išradimui priskiriamose kompozicijose aktyvus junginys, jeigu norima, gali būti asocijuotas su kitais panašiais farmakologiškai aktyviais ingredientais, pavyzdžiui, β -adrenoceptoriaus antagonistu, tokiu kaip atenololis, propranolis, oksoprenololis, nadololis arba timololis ir/arba diuretiku, tokiu kaip bendrofluzidas, etakrino rūgštis arba frusemidas ir/arba angiotenzino konvertinio baltymo inhibitoriumi, tokiu kaip kaptoprilas arba enalaprilas ir/arba vazodilatoriais, tokiais kaip hidralazino hidrochloridas, flosechinonas, natrio nitroprusidas, gliceriltrinitratas arba molzidominas ir/arba kalio kanaliniiais aktyvatoriais, tokiais kaip lemakalinas arba pinacidilas, ir/arba α -adrenoceptoriaus antagonistu, tokiu kaip prazosinas arba labetalolis, ir/arba kitais hipotenzyvais, tokiais kaip chloridinas, diazoksidas, α -metildopa arba ketanserinas, ir/arba pozityviais inotropais, tokiais kaip milrinonas, digitalis arba dobutaminas, ir/arba PDE inhibitoriais, tokiais kaip zaprinastas, ir/arba specifiniais bradikardiniais agentais, tokiais kaip alinidinas arba falipamilas, endotelino antagonistas ir/arba endotelino konvertinio baltymo inhibitorius, ir/arba renino inhibitorius, ir/arba trombolitinis agentas, toks kaip streptokinazė.

35 Terapinis formulės I-VI junginių aktyvumas buvo pademonstruotas tiriant su standartiniais laboratoriniais gyvūnais. Šiam testui priskiriamas, pavyzdžiui, peroralinis junginių vartojimas savaimingai hipertenziškoms

žiurkėms. Tuo būdu, formulės I-VI junginius galima naudoti hipertenzinių žinduolių kraujo spaudimui sumažinti. Nežiūrint į tikslų suvartoto aktyvaus junginio kiekį, jo vartojimas priklauso nuo daugelio faktorių, pavyzdžiui nuo paciento amžiaus, nuo buvusios medicininės istorijos sąlygų griežtumo ir jo vartojimo ribas turi teisingai nustatyti prirašantis gydytojas. Žinduoliams, įskaitant žmones, vartojimui per plonąsias žarnas tinkanti dozė paprastai yra 0.01-25 mg/kg/į dieną ribose, labiau įprasta 0.2-10 mg/kg/į dieną, duodant vienkartinę arba suskaidytomis dozėmis. Parenteraliniam vartojimui tinkanti dozė paprastai yra 0.001-2.5 mg/kg/į dieną ribose, labiau įprasta 0.005-1 mg/kg/į dieną, duodant vienkartinę arba suskaidytomis dozėmis arba esant nepertraukiamam įvedimui. Prioritetinis yra peroralinis vartojimas.

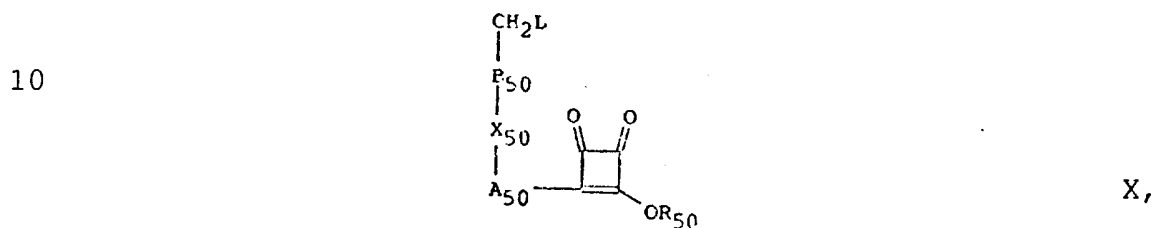
Formulės I-VI junginiai ir jų druskos yra angiotenzino II antagonistai, todėl yra naudojami, gydant žinduolių, įskaitant žmones, hipertenziją. Formulės I-VI junginiai taip pat yra nurodomi, kaip tinkantys ūmaus ir lėtinio nuolatinio širdies nepakankamumo, glaukomos, pirminio ir antrinio hiperaldosteronizmo, pirminės ir antrinės plaučių hipertenzijos, kor pulmonale, inkstų nepakankamumo, inkstų vazohipertenzijos, anginos, migrenos, kairiosios ventrikuliarinės disfunkcijos, periferinių kraujo indų susirgimų (pvz., Raynaud'o ligos), sklerodermos, diabetinės nefropatijos gydymui ir koronarinio nepakankamumo po miokardo infarkto profilaktikai.

Atitinkamai, toliau šiame išradime pateikiamas bet kurių formulės I-VI junginių naudojimas minėtų susirgimų gydymui ir bet kurių formulės I-VI junginių naudojimas, gaminant medikamentus minėtų susirgimų gydymui.

Dabar bus aprašomi formulės I-VI junginių gavimo būdai.

Šie būdai sudaro tolimesnį šio išradimo aspektą.

- 5 Formulės I junginiai, kuriuose R_{50} yra C_{1-4} alkilas, A_{51} yra deguonis, o r yra 1, gali būti gaunami, reaguojant formulės X junginiui



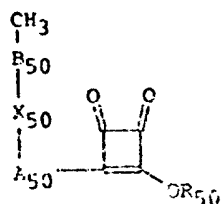
- 15 kurioje L yra nueinanti grupė, tokia kaip halogenas (pvz., bromas); o R_{50} yra C_{1-4} alkilas; su atitinkamu formulės Het-H junginiu, kur Het yra toks, kaip buvo apibrėžta anksčiau pateiktuose struktūrinių formulių
- 20 sąrašuose; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau, esant bazei.

- Formulės Het-H junginiai gali būti gaunami anksčiau pateiktose atitinkamose patentinėse publikacijose nu-
- 25 rodytais būdais. Ypač, formulės Het-H junginiai, kuriuose Het yra xxv, xxvi ir xxvii formulės grupė, gali būti gaunami, kaip aprašyta EP-A-0400974 (Merck), WO-A-9114679 (Sanofi) ir EP-A-0475206 (Abbott), atitinkamai.

- 30 Formulės Het-H junginiai, kur Het yra formulės xxvi grupė, gali būti gaunami Schunack [Arch. Pharmaz. (1974) Vol. 307, p 46] aprašytais būdais (junginiams, kuriuose R_8 yra vandenilis), EP-A-0253310 (junginiams, kuriuose R_8 yra chloras arba trifluormetilas), EP-A-
- 35 0324337 (junginiams, kuriuose R_8 yra pentafluoretilas), WO-A-9200977 (junginiams, kuriuose R_8 yra C_{1-4} alkilas) ir EP-A-0465368 (junginiams, kuriuose R_8 yra C_{1-4}

alkilsulfinilas, C_{1-4} alkilsulfonilas, C_{1-4} alkiltio, arilsulfinilas, arilsulfonilas, ariltio, arilmetilsulfinilas, arilmetilsulfonilas arba arilmetiltio grupė [kur "aril" reiškia fenilą, galintį būti C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi arba fluoro, chloro arba bromo pakeistu].

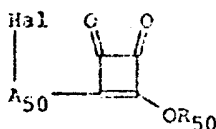
Formulės X junginiai, kuriuose L yra halogenas, pavyzdžiui, chloras arba bromas, gali būti gaunami, reaguojant formulės XI junginiui



XI

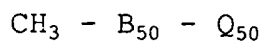
su chlorinančiu agentu, pavyzdžiui benztrietilamonio tetrachlorjodatu arba su brominančiu agentu, pavyzdžiui, N-bromsukcinimidu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

Formulės XI junginiai, kuriuose X_{50} yra jungtis, tokia kad A_{50} ir B_{50} yra tiesiogiai prisijungę per anglis-anglis jungtį (pvz., kai A_{50} yra ii, iii, iv arba v formulės grupė, kaip nurodyta anksčiau, o B_{50} yra xv, xix, xx, xxi arba xxii formulės grupė) gali būti gaunami, reaguojant junginiui XII



XII,

kur Hal yra halogenas, atitinkamai bromas arba jodas;
su formulės XIII junginiu



XIII,

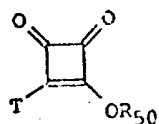
5

kurioje B_{50} yra xv, xix, xx, xxi arba xxii formulės grupė, kaip nurodyta anksčiau; o Q_{50} reiškia žinomą sujungiančią aromatinius žiedus grupę, tokią kaip boro rūgšties grupė, kurios formulė $-\text{B}(\text{OH})_2$ arba boro rūgšties darinys, kurio formulė $-\text{B}(\text{OAlk})_2$ (kur Alk yra C_{1-4} alkilo grupė) arba trialkilalavo grupė, kurios formulė $-\text{Sn}(\text{Alk})_3$ (kur Alk yra C_{1-4} alkil grupė); inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau reaguojant, esant bazei, tokiai kaip natrio karbonatas; atitinkamai, esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui, arba tuo pačiu būdu reaguojant formulės XII ir XIII junginiams, modifikuojant juos taip, kad pakaitai Q_{50} ir Hal yra sukeičiami vietomis.

Formulės XIII junginiai, kuriuose B_{50} yra xv, xix, xx, xxi arba xxii formulės grupė, kaip nurodyta anksčiau, yra arba žinomi iš patentinių publikacijų, pažymėtų raidėmis (m) ir nuo (q) iki (t), kaip nurodyta anksčiau, arba yra lengvai gaunami iš ten aprašytų junginių gerai mokslui žinomais metodais (pavyzdžiui borinimo reakcijos metu, modifikuojant formulės XIII junginį taip, kad Q_{50} yra litis arba MgHal formulės grupė (kur Hal yra halogenas) reaguojant su trialkilboratu (tokiu kaip triizopropilboratas, nuo -100° iki 0°C temperatūroje) inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje (tokiame kaip tetrahidrofuranas). Norint formulės XIII junginyje gauti $-\text{B}(\text{OH})_2$ formulės pakaitą, galima atlikti hidrolizę, esant rūgščiai (tokiai kaip druskos rūgštis).

Formulės XII junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės XIV junginiui

5



XIV,

10

kurioje T yra trialkilalavo grupė, kurios formulė $-\text{Sn}(\text{Alk})_3$, kurioje Alk reiškia C_{1-4} alkilo grupę (geriau butilo grupę); su formulės XV junginiu

Hal - A_{50} - I

XV,

15

kurioje Hal yra bromas arba jodas, geriau bromas; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje, geriau esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui.

20

Formulės XIV junginiai gali būti gaunami taip, kaip aprašė Liebeskind ir Fengl Journal of Organic Chemistry (1990) Vol. 55 pp 5359/5364.

25

Formulės XV junginiai yra arba žinomi iš anksčiau pateiktų patentinių publikacijų, pažymėtų raidėmis nuo (b) iki (e), arba yra nesunkiai gaunami iš ten aprašytų junginių, pavyzdžiui, atitinkamai anksčiau aprašytų halogeninimo reakcijų metu.

30

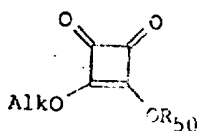
Formulės XI junginius taip pat galima gauti, reaguojant formulės XVI junginiui

35 $\text{CH}_3 - \text{B}_{50} - \text{X}_{50} - \text{A}_{50} - \text{Met}$

XVI,

kurioje Met yra litis arba MgX formulės grupė, kur X yra chloras, bromas arba jodas; su formulės XVII junginiu

5



XVII,

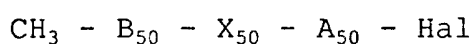
10

kurioje Alk yra C₁₋₄ alkilas; ir po to veikiant acilinančiu agentu, pavyzdžiui, trifluoracto rūgšties anhidridu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

Formulės XVII junginius galima įsigyti Aldrich Chemical Co. (Jungtinėje Karalystėje).

20

Formulės XVI junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės XVIII junginiui



XVIII,

25

kurioje Hal yra halogenas, geriau bromas; su C₁₋₄ alkilo-ličio junginiu arba metaliniu magniu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

Formulės XVIII junginiai, kur X₅₀ yra tokia jungtis, kad A₅₀ ir B₅₀ yra prisijungę per jungtį anglis-anglis (pvz., A₅₀ yra anksčiau pateikta formulės ii, iii, iv arba v grupė, o B₅₀ yra formulės xv, xix, xx, xxi arba xxii grupė) gali būti gaunami, reaguojant anksčiau aprašytam formulės XIII junginiui su formulės XIX junginiu

35

Hal - A₅₀ - I

XIX,

kurioje Hal yra halogenas arba jodas, o A₅₀ yra anksčiau pateiktos formulės ii, iii, iv arba v grupė; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau esant bazei, tokiai kaip natrio karbonatas; geriau reaguojant, esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui; arba tuo pačiu būdu reaguojant formulės XII ir XIX junginiams, modifikuojant juos taip, kad pakaitai Q₅₀ ir Hal yra sukeičiami vietomis.

Formulės XVIII junginiai, kur X₅₀ yra tokia jungtis, kad A₅₀ ir B₅₀ yra prisijungę per anglis-anglis jungtį (pvz., kai A₅₀ yra anksčiau pateiktos formulės ii, iii, iv arba v grupė, o B₅₀ yra formulės xv, xix, xx, xxi arba xxii grupė) taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės XIII junginiui, kuriame Q₅₀ yra -MgHal formulės grupė (kurioje Hal yra bromas arba chloras) su formulės XX junginiu

20

Hal - A₅₀ - Hal

XX,

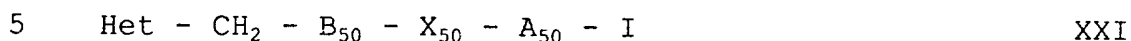
kurioje A₅₀ yra anksčiau aprašyta formulės ii, iii, iv arba v grupė, o kiekvienas Hal atskirai yra chloras, bromas arba jodas; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau reaguojant, esant bazei, tokiai kaip natrio karbonatas; geriau esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui arba tuo pačiu būdu reaguojant formulės XIII ir XX junginiams, modifikuojant juos taip, kad pakaitai Q₅₀ ir Hal juose yra sukeičiami vietomis.

30

Formulės XIX ir XX junginiai yra arba žinomi iš anksčiau pateiktų patentinių publikacijų, pažymėtų raidėmis (b)-(e), arba nesunkiai gaunami iš jose aprašytų junginių.

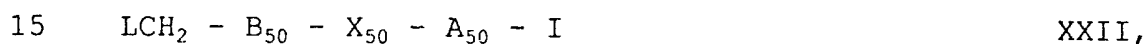
35

Formulės I junginiai, kurioje A_{50} yra deguonis, r yra 1 ir R_{50} yra C_{1-4} alkilas, taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės XXI junginiui



su anksčiau pateiktu formulės XIV junginiu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau, esant metalo katalizatoriui; pavyzdžiui paladžio(O) arba
10 nikelio (O) katalizatoriui.

Formulės XXI junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės XXII junginiui



kurioje L yra nueinanti grupė, geriau halogenas, (pvz., bromas arba chloras) su formulės Het-H junginiu, kaip buvo nurodyta anksčiau; inertiniame reakcijos sąlygų
20 atžvilgiu tirpiklyje; geriau, esant bazei.

Formulės XXI junginiai taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės XXII junginiui (arba atitinkamam junginiui, kuriame L yra aminos) su atitinkamos formulės Het grupės pirmtaku, ir po to generuojant Het
25 liekaną in situ. Tinkami tam metodai yra aprašyti anksčiau nurodytose patentinėse publikacijose.

Formulės XXII junginiai, kuriuose L yra bromas arba
30 chloras, gali būti gaunami, reaguojant formulės XXIII junginiui



35 su chlorinančiu agentu, pavyzdžiui, benziltriethylamonio tetrachlorjodatu, arba su brominančiu agentu, pa-

vyzdžiui, N-bromsukcinimidu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

5 Anksčiau pateikti formulės XXIII junginiai, kuriuose X yra tokia jungtis, kad A_{50} ir B_{50} yra prisijungę per jungtį anglis-anglis (pvz., kai A_{50} yra anksčiau pateikta formulės ii, iii, iv arba v grupė, o B_{50} yra formulės xv, xix, xx, xxi arba xxii grupė) gali būti gaunami, reaguojant anksčiau pateiktam formulės XIII

10 junginiui su anksčiau pateiktu formulės XIX junginiu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau, reaguojant, esant bazei, tokiai kaip natrio karbonatas; geriau esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui, arba

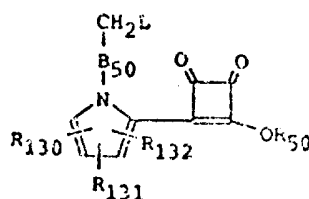
15 tuo pačiu būdu reaguojant formulės XIII ir XIX junginiams, modifikuojant juos taip, kad pakaitai Q_{50} ir Hal yra sukeičiami vietomis.

20 Suprantama, kad tada, kai formulės Het-H junginyje arba formulės Het grupėje yra lengvai reaguojantis pakaitas, toks kaip karboksilas, prieš vykdant tam tikras anksčiau aprašytas reakcijas, yra būtina užblokuoti šį pakaitą (pavyzdžiui, šiuo atveju, esterifikuojant karboksilo grupę). Po tokios reakcijos blokas gali būti

25 nuimamas (pavyzdžiui, vykdant rūgštinę arba šarminę hidrolizę) tam, kad gauti laisvą pakaitą, jeigu reikalaujama.

30 Formulės I junginiai, kuriuose A_{50} yra anksčiau pateikta formulės vii grupė, R_{50} yra C_{1-4} alkilas, X_{50} yra jungtis, r yra 1, o A_{51} yra deguonis, gali būti gaunami, reaguojant formulės XL junginiui

5

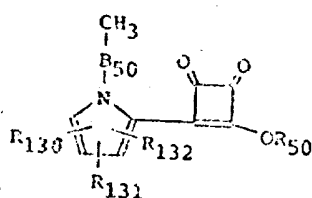


XL,

kurioje L yra nueinanti grupė, tokia kaip halogenas,
 10 (pvz., bromas); o R₅₀ yra C₁₋₄ alkilas; su atitinkamu
 formulės Het-H junginiu, kurioje Het yra toks, kaip
 apibrėžta anksčiau pateiktuose struktūrinių formulių
 sąrašuose; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tir-
 piklyje (tokiame kaip dimetilformamidas); geriau esant
 15 bazei, tokiai kaip natrio hidridas.

Formulės XL junginiai, kuriuose R₅₀ yra C₁₋₄ alkilas, o L
 yra halogenas, pavyzdžiui, chloras arba bromas, gali
 būti gaunami, reaguojant formulės XLI junginiui

20

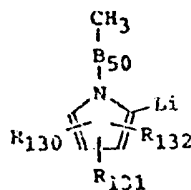


XLI

25

su chlorinančiu agentu, pavyzdžiui, benziltriethylamonio
 30 tetrachlorjodatu, arba su brominančiu agentu, pa-
 vyzdžiui, N-bromsukcinimidu; inertiniame reakcijos są-
 lygų atžvilgiu tirpiklyje.

Formulės XLI junginiai gali būti gaunami, reaguojant
 35 formulės XLII junginiui

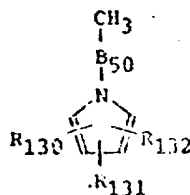


XLII

5

10 su anksčiau pateiktu formulės XVII junginiu ir po to
veikiant acilinančiu agentu, pavyzdžiui trifluoracto
rūgšties anhidridu; inertiniame reakcijos sąlygų at-
žvilgiu tirpiklyje.

15 Formulēs XLII junginiai gali būti gaunami, reaguojant
 formulēs XLIII junginiui



XLIII

20

25

su C_{1-4} alkilinio reagentu (tokiu kaip butillitis);
inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

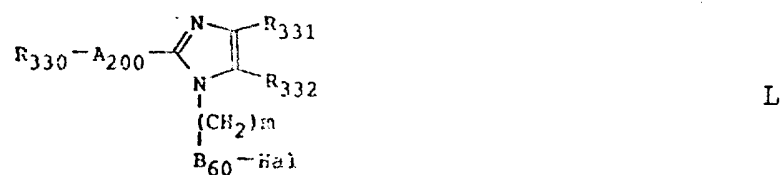
30 Formulės XLIII junginiai yra žinomi iš WO-A-9215577
(Searle).

Formulės I junginiai, kuriuose X_{50} yra ne jungtis, o jungianti grupė, kaip buvo aprašyta anksčiau, gali būti gaunami anksčiau aprašytų reakcijų keliu, modifikuojant atitinkamų alternatyvinių aromatinio arba alifatinio jungimosi reakcijų pagalba, kaip nurodyta FR-A-2669928 (Labs UPSA), EP-A-0323841 (Du Pont), EP-A-0475206 (Abbot),

EP-A-0449699 (Labs UPSA), US-A-5091390 (Du Pont), US-A-4880804 (Du Pont) ir US-A-5043349 (Du Pont) ir ten esančiose nuorodose.

- 5 Formulės V junginiai, kuriuose A_{201} yra deguonis, o R_{333} yra C_{1-4} alkilas, gali būti gaunami, reaguojant formulės L junginiui

10

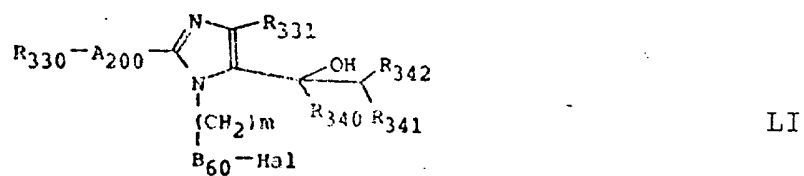


15

- su anksčiau pateiktu formulės XIV junginiu (kurioje R_{50} yra R_{333}) inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio (0) arba nikelio (0) katalizatoriui.

- 20 Formulės L junginiai, kuriuose R_{332} yra formulės xxx grupė, gali būti gaunami, dehidratuojant formulės LI junginį

30

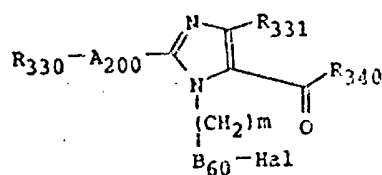


- 35 pavyzdžiui, reakcijoje su acilinančiu agentu, tokiu kaip acto rūgšties anhidridas ir po to veikiant baze,

tokia kaip diazobiciklo[5.4.0]undec-7-enu inertiniame reakcijos salygu atžvilgiu tirpiklyje.

5 Formulės LI junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LII junginiui

10



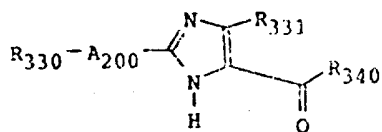
LII

15 su $R_{341}CH_2R_{342}$ formulės junginiu inertiniame reakcijos salygu atžvilgiu tirpiklyje, esant bazei, tokiai kaip ličio diizopropilamidui. Formulės $R_{341}CH_2R_{342}$ junginiai yra gerai žinomi mokslui (pvz., iš EP-A-0425211; Smithkline Beecham).

20

Formulės LII junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LIII junginiui

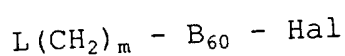
25



LIII

30

su formulės LIV junginiu



LIV,

35

kurioje Hal yra bromas arba jodas, o L yra nueinanti grupė, tokia kaip bromas arba chloras; inertiniame

reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau esant
bazei, tokiai kaip kalio karbonatas. Šios reakcijos
pasekoje susidaro izomerinių produktų mišinys, kuriuos
galima atskirti įprastais būdais, pavyzdžiui staigios
5 chromatografijos kolonėlėje būdu.

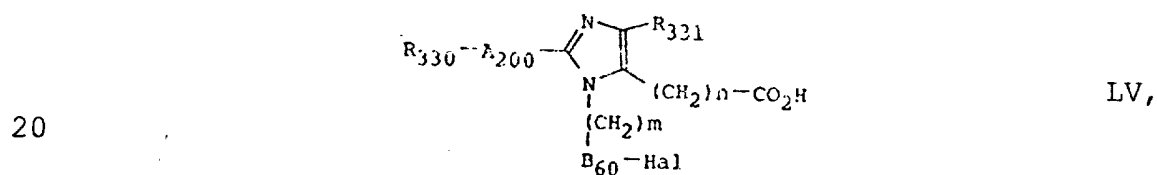
Formulės LIII junginiai yra žinomi iš EP-A-0425211
(Smithkline Beecham) arba yra nesunkiai gaunami iš ten
aprašytų junginių gerai žinomais mokslui būdais.

10

Formulės LIV junginiai yra gerai žinomi.

Formulės L junginiai, kur R_{332} yra formulės xxxi grupė,
gali būti gaunami, reaguojant formulės LV junginiui

15



25 kurioje Hal yra bromas arba jodas su formulės LVI jun-
giniu

30

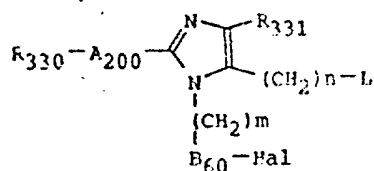


35 inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje;
geriau esant katalizatoriui, tokiam kaip N-hidro-
sukcinimidas.

Formulės LV junginiai gali būti gaunami, kaip aprašyta EP-A-0437103 (Smithkline Beecham).

5 Formulės LVI junginiai gali būti gaunami, kaip aprašyta EP-A-0437103 (Smithkline Beecham).

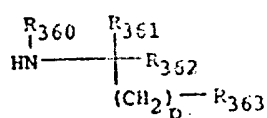
10 Formulės L junginiai, kuriuose R_{332} yra formulės xxxii grupė, gali būti gaunami, reaguojant formulės LVII junginiui



LVII,

15

20 kurioje Hal yra bromas arba chloras, o L yra nueinanti grupė, tokia kaip chloras; su formulės LVIII junginiu



LVIII

25

30 inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje (tokiame kaip dimetilformamidas); geriau esant bazei, tokiai kaip trietilaminas.

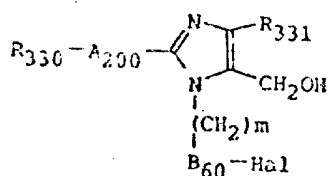
35 Formulės LVIII junginiai gali būti gaunami, kaip aprašyta EP-A-0427463 (Smithkline Beecham).

Formulės LVII junginiai, kuriuose n yra didesnis negu 1, yra žinomi iš US-A-4340598 (Takeda) arba yra nesunkiai gaunami iš ten aprašytų junginių gerai žinomais mokslui metodais.

5

Formulės LVII junginiai, kuriuose L yra halogenas, o n yra 1, gali būti gaunami, reaguojant formulės LIX junginiui

10



LIX,

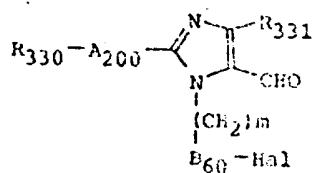
15

kurioje Hal yra bromas arba chloras; su halogeninančiu agentu, tokiu kaip tionilo chloridas; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

20

Formulės LIX junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LX junginiui

25



LX

30

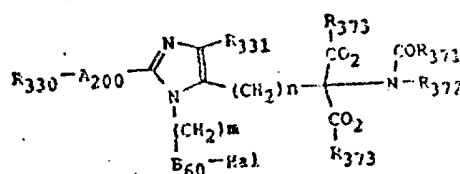
su redukuojančiu agentu, tokiu kaip natrio borhidridas; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

35

Formulės LX junginiai gali būti gaunami, kaip aprašyta EP-A-0427463 (Smithkline Beecham).

5 Formulės L junginiai, kuriuose R_{332} yra formulės xxxiii grupė, kurioje R_{370} yra karboksilas, A_{210} yra karbonilas, o R_{372} yra C_{1-6} alkilas, gali būti gaunami, hidrolizuojant formulės LXI junginį

10



LXI,

15

kurioje R_{372} yra C_{1-6} alkilas, o R_{373} yra kaip apibrėžta anksčiau, bet ne vandenilis; pavyzdžiui su baze, tokia kaip vandeninis natrio karbonato tirpalas; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

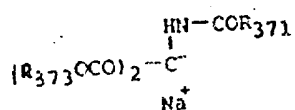
20

Formulės LXI junginiai, kuriuose R_{372} yra C_{1-6} alkilas, gali būti gaunami, reaguojant atitinkamam junginiui, kuriame R_{372} yra vandenilis, su baze, tokia kaip natrio hidridas, po to veikiant C_{1-6} alkilo halogenidu inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

25

Formulės LXI junginiai, kuriuose R_{372} yra vandenilis, gali būti gaunami, reaguojant anksčiau pateiktam formulės LVII junginiui, kuriame L yra chloras, su formulės LXII junginiu

30



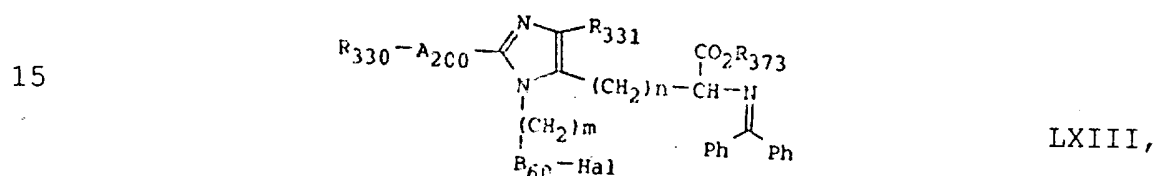
LXII,

35

kurioje R_{373} yra kaip apibrėžta anksčiau, bet ne vandenilis; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje (tokiame kaip dimetilformamidas).

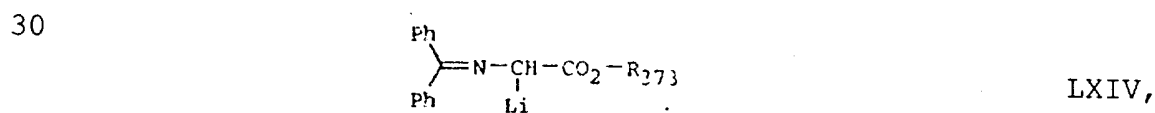
- 5 Formulės LXII junginiai gali būti gaunami, kaip aprašyta WO-A-9200068 (Smithkline Beecham).

10 Formulės L junginiai, kuriuose R_{332} yra formulės xxxiii grupė, kurioje R_{370} yra $-\text{CO}_2R_{373}$ formulės grupė, A_{210} yra jungtis, o R_{371} ir R_{372} abu yra vandeniliai, gali būti gaunami, hidrolizuojant formulės LXIII junginį



- 20 kurioje R_{373} yra kaip apibrėžta anksčiau, bet ne vandenilis, pavyzdžiui atliekant hidrolizę vandeniui praskiesta rūgštimi, tokia kaip druskos rūgštimi; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

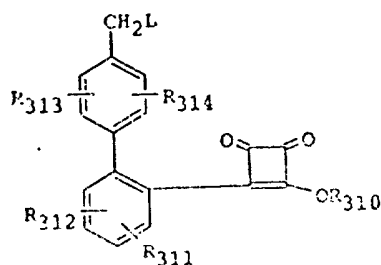
- 25 Formulės LXIII junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LVII junginiui, kuriame L yra chloras, su formulės LXIV junginiu



- 35 kurioje R_{373} yra kaip apibrėžta anksčiau, bet ne vandenilis; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje (tokiame kaip tetrahidrofuranas).

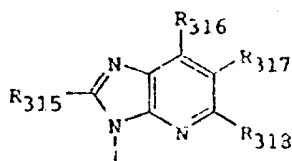
Formulės LXIV junginiai gali būti gaunami, kaip aprašyta WO-A-9200068 (Smithkline Beecham).

Formulės II junginiai (pirmiausia šiam išradimui priskiriami junginiai), kuriuose R_{310} yra C_{1-4} alkilas, o A_{190} yra deguonis, gali būti gaunami, reaguojant formulės LXX junginiui



LXX,

kurioje L yra nueinanti grupė, tokia kaip halogenas, o R_{310} yra C_{1-4} alkilas; su atitinkamu formulės Het-H junginiu, kur Het yra formulės xxxviii grupė

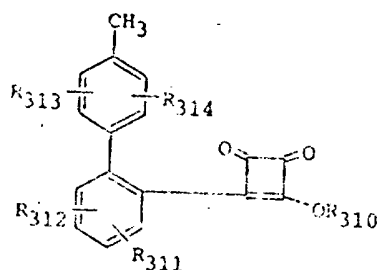


(xxxviii)

inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau esant bazei.

Formulės LXX junginiai, kuriuose L yra halogenas, pavyzdžiui, chloras arba bromas, gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXI junginiui

5



LXXI,

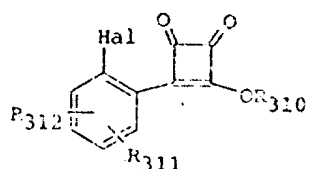
10

kurioje R_{310} yra C_{1-4} alkilas; su halogeninančiu agentu, tokiu kaip chlorinantis agentas, pavyzdžiui, benzil-trietilamonio tetrachlorjodatu, arba su brominančiu agentu, pavyzdžiui N-bromsukcinmidu, inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

20

Formulės LXXI junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXII junginiui

25

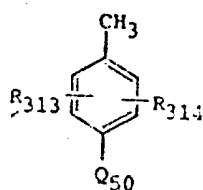


LXXII,

30

kurioje Hal yra halogenas, geriau bromas arba jodas, o R_{310} yra C_{1-4} alkilas; su formulės LXXIII junginiu

35



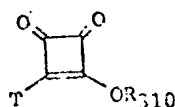
LXXIII,

kurioje Q_{50} reiškia boro rūgšties grupę, kurios formulė $-B(OH)_2$ arba trialkilstanil grupę, kurios formulė $-Sn(Alk)_3$ (kur Alk reiškia C_{1-4} alkilo grupę); inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau reaguojant, esant bazei, tokiai kaip natrio karbonatas; geriau esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui.

Formulės LXXIII junginiai yra gerai žinomi.

Formulės LXXII junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXIV junginiui

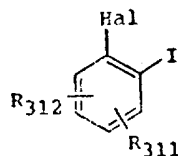
15



LXXIV,

kurioje R_{310} yra C_{1-4} alkilas, o T yra trialkilalavo grupė, kurios formulė $-Sn(Alk)_3$, kurioje Alk reiškia C_{1-4} alkilo grupę (geriau butilo grupę); su formulės LXXV junginiu

25



LXXV,

30

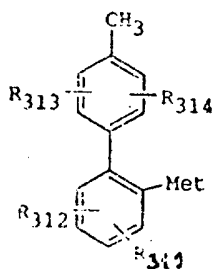
kurioje Hal yra bromas arba jodas, geriau bromas, inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje, geriau esant metalo katalizatoriui, tokiam kaip paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui.

Formulės LXXIV junginiai gali būti gaunami, kaip aprašė Liebeskind ir Fengl, Journal of Organic Chemistry (1990) Vol. 55 pp 5359/5364.

- 5 Formulės LXXV junginiai yra gerai žinomi ir jų galima įsigyti Lancaster Synthesis Ltd arba Aldrich Chemical Co. (Jungtinė Karalystė).

10 Formulės LXXI junginiai taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXVI junginiui

15



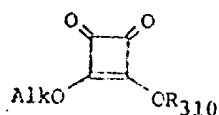
LXXVI,

20

kurioje Met yra litis arba MgX formulės grupė, kur X yra chloras, bromas arba jodas; su formulės LXXVII junginiu

25

30



LXXVII

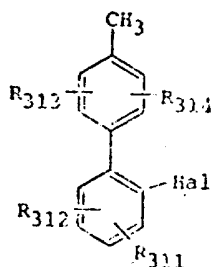
35 kurioje R₃₁₀ yra C₁₋₄ alkilas, o Alk yra C₁₋₄ alkilas; po to vykdoma reakcija su acilinančiu agentu, pavyzdžiui

su trifluoracto rūgšties anhidridu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

5 Formulės LXXVII junginiai yra gerai žinomi ir jų galima išsigyti Aldrich Chemical Co. (Jungtinė Karalystė).

Formulės LXXVI junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXVIII junginiui

10



LXXVIII,

15

20

kurioje Hal yra halogenas, geriau bromas; su C₁₋₄ alkiličio junginiu arba metaliniu magniu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

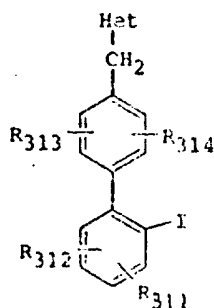
25 Formulės LXXVIII junginiai yra aprašyti Gomberg ir Pernert (J. Am. Chem. Soc. (1926) Vol 48, p 1373) ir gali būti gaunami, kaip ten aprašyta.

30 Jie taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXIII junginiui, modifikuojant jį taip, kad Q₅₀ yra MgHal formulės grupė (kur Hal yra chloras, bromas arba jodas) su 1,2-dijodbenzenu, 1,2-bromjodbenzenu, 1,2-dibrombenzenu arba 1,2-bromchlorbenzenu (pakeistu atitinkamai R₃₁₁ ir/arba R₃₁₂ grupėmis) inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje, esant paladžio(O) arba nikelio(O) katalizatoriui.

35

Formulės LXXIII junginiai modifikuojant juos taip, kad Q_{50} yra $MgHal$ formulės grupė, gali būti gaunami, reaguojant atitinkamiems junginiams, kuriuose Q_{50} yra chloras, bromas arba jodas, su metaliniu magniu; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

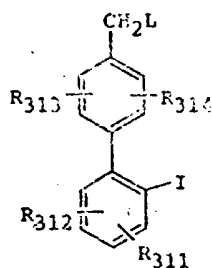
Formulės II junginiai, kuriuose A_{190} yra deguonis, o R_{310} yra žemesnysis alkilas, taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXIX junginiui



LXXIX,

kurioje Het yra anksčiau pateikta formulės xxxviii grupė; su anksčiau pateiktu formulės LXXIV junginiu inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje, geriau esant metalo katalizatoriui, pavyzdžiui paladžio(0) arba nikelio(0) katalizatoriui.

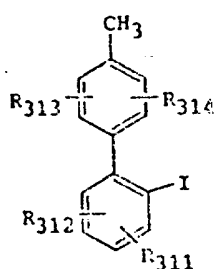
Formulės LXXIX junginiai gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXX junginiui



LXXX,

kurioje L yra nueinanti grupė, geriau halogenas (pvz. bromas arba chloras); su Het-H formulės junginiu (kur Het yra anksčiau pateikta formulės xxxviii grupė), inertiniame reakcijos sąlygu atžvilgiu tirpiklyje, geriau esant bazei.

Formulės LXXX junginiai, kuriuose L yra bromas arba chloras, gali būti gaunami, reaguojant formulės LXXXI junginiui



LXXXI

su chlorinančiu agentu, pavyzdžiui, benziltriethylamonio tetrachlorjodatu, arba su brominančiu agentu, pavyzdžiui, N-bromsukcinimidu.

Formulės LXXXI junginiai yra žinomi iš Hammerschmidt ir Vogtle (Chem. Ber. (1979) Vol. 112 p 1785) ir gali būti gaunami, kaip ten aprašyta.

Formulės Het-H junginiai, kuriuose Het yra anksčiau aprašyta formulės xxxviii grupė, kur R_{316} , R_{317} ir R_{318} kiekvienas atskirai yra vandenilio, C_{1-4} alkilo, nitro, fluoro, chloro, bromo, ciano arba formilo grupė, gali būti gaunami EP-A-0400974 (merck) aprašytais būdais.

Formulės Het-H junginiai, kuriuose Het yra anksčiau pateikta formulės xxxviii grupė, kur R_{317} yra $-SO_2NR_{320}R_{321}$ formulės grupė, gali būti gaunami, reaguojant atitin-

kamam formulės Het-H junginiui, modifikuojant jį taip, kad R_{317} yra sulfonilo chlorido grupė; su $HNR_{320}R_{321}$ formulės aminu arba jo druska; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

5

Formulės Het-H junginiai, kuriuose Het yra formulės xxxviii grupė, modifikuojant juos taip, kad R_{317} yra sulfonilo chlorido grupė, gali būti gaunami, reaguojant atitinkamam Het-H formulės junginiui, kur R_{317} yra amino grupė; su diazotinančiu agentu, tokiu kaip šarminio metalo nitritas, atitinkamomis sąlygomis (pvz., esant koncentruotai druskos rūgščiai, žemesnėje negu 5°C temperatūroje); pridedant vario (I) jonų šaltinį (pvz., pridedant vario chlorido) ir sieros dioksida inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

15

Formulės Het-H junginiai, kuriuose Het yra formulės xxxviii grupė, kur R_{317} yra amino grupė, gali būti gaunami, redukuojant atitinkamą junginį, kur R_{317} yra nitro grupė, atitinkamu redukciniu agentu, pavyzdžiui, vandenilio dujomis su katalizatoriumi, tokiu kaip metalinio paladžio katalizatorius.

20

Formulės I junginiai, modifikuojant juos taip, kad R_{50} yra anksčiau pateiktos formulės xxxv, xxxvi arba xxxvii grupė (pvz., taip vadinami "pro-vaistai") gali būti gaunami, reaguojant anksčiau pateikto formulės I junginio šarminio metalo druskai, kur A_{51} yra deguonis, o R_{50} yra vandenilis, su anksčiau pateiktais junginiais, kurių struktūrinės formulės yra xxxv, xxxvi arba xxxvii, kur kiekvienoje atskirai pateiktoje struktūroje laisvas valentingumas yra sujungtas su halogenu, geriau chloru, inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje; geriau esant šarminio metalo jodidui, pavyzdžiui kalio jodidui.

30

35

Formulės I junginiai, kuriuose A_{51} yra deguonis, o R_{50} yra vandenilis, gali būti gaunami, hidrolizuojant formulės I junginį, kuriame A_{51} yra deguonis, o R_{50} yra žemesnysis alkilas (gaunamas kaip buvo aprašyta anksčiau), pavyzdžiui, kaitinant rūgštinėmis arba šarminėmis sąlygomis.

Be to, formulės I junginiai, kuriuose A_{51} yra deguonis, o R_{50} yra vandenilis, gali būti gaunami, nuimant blokus nuo formulės I junginių, kuriuose A_{51} yra deguonis, modifikuojant juos taip, kad R_{50} yra apsauginė grupė, pavyzdžiui:

1) aralkilo grupė, vykstant eterio skilimui, pavyzdžiui, naudojant bromo vandenilio rūgštį, inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu skystyje;

2) aralkilo grupė (pavyzdžiui benzilas arba tritilas), pavyzdžiui, vykstant hidrogenolizei, pvz., su vandeniliu virš paladžio ant anglies; arba

3) trialkilsililo grupė (pavyzdžiui, t-butildimetilsililas) žinomais silicio šalinimo metodais, pavyzdžiui reaguojant su fluorida šaltiniu; pvz., tetrabutilamonio fluoridu).

Patyrusiems turėtų būti žinoma daug apsauginių grupių, kurios gali būti naudojamos. Šių apsauginių grupių pavyzdžius ir jų prijungimo bei pašalinimo metodus galima rasti T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 vadovėlyje "Protective Groups in Organic Synthesis".

Taip pat turėtų būti žinoma, kad anksčiau aprašytos reakcijos su junginiais, kuriuose R_{50} yra C_{1-4} alkilas, taip pat gali būti vykdomos, naudojant atitinkamus junginius, modifikuojant juos taip, kad R_{50} juose yra anksčiau aprašyta apsauginė grupė.

Dėl to, iš kitos pusės, šiame išradime pateikiami nauji tarpiniai formulės XC junginiai.

5



10

kurioje Z yra anksčiau aprašyto tipo apsauginė grupė.

Formulės I junginiai, kuriuose A_{51} yra siera arba $-\text{NR}_{52}-$ formulės grupė, gali būti gaunami, reaguojant formulės XCI junginiui

20



25

kurioje Hal yra halogenas, geriau bromas arba chloras; atitinkamai su HSR_{50} arba $\text{HNR}_{50}\text{R}_{52}$ formulės junginiu (arba jo šarminių metalų druskomis); inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje (tokiame kaip piridinas). Kai A_{51} yra siera, po šios reakcijos vykdoma sąveika su stipria rūgštimi, tokia kaip koncentruota druskos rūgštis. Tam, kad gauti atitinkamą laisvą rūgštį, bet kokia susidaranti druska, jeigu norima, turi būti neutralizuojama.

35

Formulės I junginiai, kuriuose A_{51} yra siera arba $-\text{NR}_{52}-$ formulės grupė, o R_{51} yra C_{1-4} alkilas taip pat gali būti

gaunami, reaguojant formulės XCI junginiui su vandenilio sulfidu arba atitinkamai su amoniaku, ir po to veikiant alkilinančiu agentu, jeigu reikia.

5 Formulės XCI junginiai taip pat gali būti gaunami, reaguojant formulės I junginio, druskai, geriau šarminio metalo druskai, kuriame A_{51} yra deguonis, o R_{50} yra vandenilis; su halogeninančiu agentu, geriau chlorinančiu agentu, tokiu kaip oksalilo chloridas; inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

10 Formulės I junginiai, kuriuose A_{51} yra $-NR_{52}-$, kur R_{52} yra, kaip aprašyta anksčiau, taip pat gali būti gaunami vykdant formulės I junginio, kuriame A_{51} yra deguonis, o R_{50} yra C_{1-4} alkilas, sąveiką su $HNR_{50}R_{52}$ formulės junginiu arba jo šarminių metalų druskomis inertiniame reakcijos sąlygų atžvilgiu tirpiklyje.

20 Visi čia aprašyti nauji tarpiniai junginiai, turintys ciklobutendiono žiedą šiame išradime yra pagrindiniai mediatoriai ir sudaro papildomą išradimo aspektą.

25 Taip pat pateikiami nauji tarpiniai junginiai, atitinkantys anksčiau pateiktas formulės I struktūras (pvz., formulės II, III ir IV struktūras, modifikuojant jas taip, kad R_{310} yra apsauginė grupė, kaip aprašyta anksčiau).

30 Formulės I junginių druskos, kurios taip pat įeina į šį išradimą, gali būti gaunamos įprastais būdais, tokiais kaip, reaguojant laisvai rūgštinei arba laisvai bazinei formulės I junginio formai su vienu arba daugiau atitinkamos rūgšties arba bazės ekvivalentų.

35 Terapinis formulės I junginių aktyvumas buvo pademonstruotas šiais bandymais. Bandyme A junginių užsilaikymo ant antinksčio membranos angiotenzino II re-

ceptoriaus trauka buvo nustatoma in vitro, o bandymuose B ir C antihipertenzinis junginių efektas buvo matuojamas in vivo. Toliau bandymai aprašomi smulkiau.

5 Bandymas A

1) Membranų paruošimas

Naujosios Zelandijos baltojo triušio patino antinksčio liaukos buvo homogenizuojamos ant ledo 20 mM vandeniame natrio bikarbonato tirpale, turinčiame 50 μ M PMSF (fenilmetansulfonil fluorido) (2 ml/g šlapio svorio), naudojant Polytron (prekės ženklas) homogenizatorių, 3x15 sekundžių, nuregulius ties 8. Homogenatas buvo centrifuguojamas prie 900 g 10 minučių, esant 4°C, o nuosėdos buvo pašalintos. Supernatantas buvo centrifuguojamas dar kartą prie 30000 g 30 minučių, esant 4°C, o gautos nuosėdos buvo suspenduojamos tiriamajame buferyje (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, turinčiame 1mM EDTA, 6.5 mM $MgCl_2$, 125 mM NaCl, 50 μ M PMSF, 5 μ g/ml pepstatino ir 50 μ g/ml kiekvieno leupeptino, antipaino, aprotinino ir chimostatino): 10 ml pradinio šlapio audinio gramui. Kaip krioprezervantas buvo pridedamas polietilenglikolis (galutinė koncentracija 30 %), o membranos preparatas buvo padalintas į mėginius, laikomus prie -80°C tiek, kiek yra reikalinga. Baltymas buvo nustatomas modifikuotu Lowry metodu. (Markwell et al, (1978) Anal. Biochem., 87:206-210).

30 2) Surišimo tyrimas

Triušio antinksčio membranų pavyzdžiai, turintys 10-30 μ g baltymo buvo inkubuojami su 0.05 nM [125 I]-angiotenzinu II, esant arba nesant potencialiam angiotenzino II antagonistui, 1 ml poliamidiniuose mėgintuvėliuose 200 μ l bendrame tiriamojo buferio tūryje. Po 60 minučių inkubavimo prie 25°C, reakcija buvo sustabdyta, pri-

dedant atšaldyto ledu tiriamojo buferio, o surištas ir laisvas radioaktyvumas buvo atskirtas per Skatron (prekės ženklas) receptorių surišimo filtrus, prieš tai sudrėkinus tiriamuoju buferiu, naudojant Skatron ląstelių pjovėją. Filtrai buvo praplaunami atšaldytu ledu fosfatu buferintu fiziologiniu tirpalu, išdžiovinami, o radioaktyvumas buvo nustatomas, naudojant gama skaitiklį. Nespecifinis surišimas, išmatuotas, esant 2 μM nežymėto angiotenzino II, buvo atimtas iš bendro surišimo tam, kad gauti specifinį surišimą. Radioligandų surišimo kreivės buvo tiriamos, naudojant EBDA ir LIGAND (Cambridge Biosoft). Surišimo traukos dydžiai buvo gauti netransformuotų duomenų nelinijinės regresijos analizės būdu.

15

Čia pateiktuose pavyzdžiuose aprašytų junginių aktyvumai yra pateikti toliau esančios A lentelės 1 stulpelyje.

20

Bandyamas B

Buvo naudojamas Aoki-Okamoto padermės savaime hipertenzinių žiurkių patelės, svorio intervalas 180-240 g. Prieš priimant tiriamą junginį, žiurkių grupės po keturias buvo laikomos alkanos per naktį. Kraujo spaudimas buvo nustatomas šiuo būdu. Žiurkės buvo patalpintos į dėžę, laikomą prie 38°C, o jų uodegos buvo išsikišusios pro dėžėje esančias skylės. Po 30 min kraujo spaudimas dėžėje buvo matuojamas, naudojant išsipučiantį rankogalį, patalpintą aplink uodegos pagrindą, o arterinės pulsacijos kontroliuojamos pneumatinio pulso keitikliu. Spaudimas, didesnis negu tikėtinas kraujo spaudimas, buvo nukreipiamas į rankogalį, ir šis spaudimas pamažu buvo sumažinamas. Spaudimas rankogalyje, kuriam esant vėl atsirasdavo arterinės pulsacijos, buvo imamas kaip kraujo spaudimas. Žiurkės buvo išimtos iš dėžės, ir kiekvienai grupei oraliai

35

buvo duodama nustatyta tiriamo junginio dozė tirpalo arba suspensijos 0.25 % vandeninėje karboksimetilceliuliozėje pavidalu. Priedo be matavimo prieš priimant dozę, kraujo spaudimas dar buvo išmatuotas prieš 1.5 ir 5.0 valandas po dozės priėmimo. Kraujo spaudimo sumažinimo laipsnis reikalingas tam, kad pasiekti reikšmingą $p < 0.01$ lygį, sulyginamą su kontrole, buvo 9 % po kontrolinių pakitimų korekcijos tam tikrais laiko intervalais. Tuo būdu, šiame bandyme junginiai buvo laikomi aktyviais, jeigu po 9 % arba didesnės nei 9 % korekcijos, jie sukeldavo kraujo spaudimo sumažėjimą.

Ribinės antihipertenzinės formulės I junginių dozės buvo nustatomos tokiu būdu. Junginiai buvo testuojami iš pradžių skirtingais dozių lygiais, pavyzdžiui 90 mg/kg. Jeigu junginys buvo laikomas pakankamai aktyviu (po korekcijos duodantis kraujo spaudimo sumažėjimą, lygu arba didesnę nei 16 %), jis buvo pertestuojamas, esant žemesniam dozės lygiui, pavyzdžiui 30 mg/kg. Testuojant, esant tolesniems žemiems dozės lygiams, buvo nustatoma ribinė antihipertenzinė dozė (dozė po korekcijos sukelianti kraujo spaudimo sumažėjimą tarp 9 % ir 16 %). Neaktyvūs tam tikrame dozės lygyje junginiai, sukeliantys kraujo spaudimo sumažėjimą lygu arba didesnę nei 16 % po korekcijos, kitame aukštesniame dozės lygyje buvo priskirti prie turinčių ribinę antihipertenzinę dozę dviejų dozių lygių ribose.

Toliau pateikiamuose pavyzdžiuose aprašytų junginių aktyvumas yra nurodytas toliau, A lentelės 2 stulpelyje.

Bandymas C

Modifikacijos dingstimi buvo atliekama anksčiau pateikta bandymo B procedūra, prieš tai paveikiant žiurkes bendrofluazidu 10 mg/kg (perorališkai vartojamas diuretikas), tam, kad užtikrinti reninangiotenzino sis-

temos aktyvavimą, 16 ir 2 valandas prieš priimant tiriamojo junginio dozę.

5 Toliau pateikiamuose pavyzdžiuose aprašytų junginių aktyvumas yra nurodytas toliau esančios A lentelės 3 stulpelyje.

10 Šiam išradimui priskiriamų junginių antihipertenzinis aktyvumas taip pat gali būti demonstruojamas žiurkėse, kurių renin-angiotenzino sistema buvo aktyvuota chirurginio išikišimo būdu.

A LENTELĖ

GALUTINIS PAVYZDŽIO PRODUKTAS	1 STULPELIS (Ki bandyme A) ($\times 10^{-3} M$)	2 STULPELIS (Ribinė antihiper- tenzinė dozė ban- dyme B) (mg/kg)	3 STULPELIS (Ribinė antihiper- tenzinė dozė ban- dyme C) (mg/kg)
1	97.6	-	30
2	97.6	-	30
4	5	0.1	0.1
5	1.78	1	1
6	400	-	-
8	3.19	10	<10
9	3.71	10	0.1
11	393	-	-
12	13.3	-	-
13	19	10	<10
15	13.5	-	3
16	1890	-	-
17	21.5	-	-

A LENTELE (tesinys)

GALUTINIS PAVYZDŽIO PRODUKTAS	1 STULPELIS (Ki bandyme A) ($\times 10^{-9} \text{M}$)	2 STULPELIS (Ribinė antihiper- tenzinė dozė ban- dyme B) (mg/kg)	3 STULPELIS (Ribinė antihiper- tenzinė dozė ban- dyme C) (mg/kg)
20	81.7	3	1
22	3.68	-	30
24	31.1	-	3
28	27.7	-	10
29	13.7	>3	3
30	77.9	-	≤ 10

5 Išradimas yra iliustruojamas tolesniais neribojančiais pavyzdžiais, kuriuose sumaišytų tirpiklių kompozicijos yra pateikiamos pagal tūrį. Nauji junginiai buvo charakterizuojami vienu arba daugiau toliau pateikiamų būdų: elementine analize, branduolių magnetinio rezonanso ir infra-raudonąja spektroskopija.

10 Staigi chromatografija buvo atliekama pagal metodą, aprašyta Still et al., J. Org. Chem. (1978), Vol. 43, pp 2923-5.

15 **1 Pavyzdys**

a)

20 Mišinys, susidedantis iš 3- izopropoksi-4- tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (4.68 g; geriau kaip aprašyta Liebeskind ir Fengl, Journal of Organic Chemistry (1990), Vol. 55, pp 5359/5364), 1-bromo-2-jodbenzolo (3.54 g), sauso dimetilformamido (15 ml), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0,606 g) ir vario

jodido (0.196 g), buvo maišomas azoto atmosferoje kambario temperatūroje maždaug 2.5 valandas, o po to laikomas kambario temperatūroje 3 dienas. Buvo pridėta dietilo eterio (225 ml), ir gautas mišinys pirmiausia
5 praplautas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (225 ml), o po to - 10 % vandeniniu kalio fluorida tirpalu (3x225 ml). Organinė fazė filtruojama pro silicio sluoksnį (5 cm diametras x 1 cm aukštis), o surinkta sausa liekana buvo plaunama dietilo eteriu (50 ml).
10 Gautas oranžinis filtratas ir išplovos buvo apjungti ir išgarinti. Gauta pusiau skysta ruda alyva, kuri buvo gryninama staigia chromatografija ant silikagelio būdu (užnešant dichlormetanę, o plaunant 20 % dietilo eteriu petrolio eterio (vir. t. 40-60°C)). Gautas tarpinis
15 junginys - 3-(2-bromfenil)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas - geltona alyva (2.16 g).

b)

20 Anksčiau pateikto pavyzdžio 1 produktas (2.16 g) buvo ištirpintas toluene (170 ml) ir į tirpalą pridėta 4-metilbenzenboro rūgšties (1.94 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0.53 g), etanolio (8.3 ml) ir vandeninio natrio karbonato tirpalo (2M; 8.3 ml). Gautas
25 mišinys kaitinamas kolboje su rektifikacine kolonėle azoto atmosferoje 3.5 valandas. Gautas tamsus reakcijos mišinys buvo paliktas, kad atvėstų iki kambario temperatūros, o po to praplautas vandeniu (2x50 ml). Organinė fazė buvo džiovinama magnio sulfatu, o po to
30 išgarinta. Gauta ruda alyva (3.37 g), kuri buvo gryninama staigia chromatografija ant silikagelio (plaunant dichlormetanu). Gauta geltona alyva (1.48 g). Ši alyva buvo maišoma su petrolio eterio (vir. t. 40-60°C): dietilo, eterio mišiniu, santykis 1:1. Gauta geltona
35 suspensija. Tirpalas nufiltruotas, o gauta kieta liekana praplauta petrolio eteriu (vir. t. 40-60°C) ir išdžiovinta vakuumė. Gautas tolesnis tarpinis junginys

3-izopropoksi-4-(4'-metilbifenil-2-il)ciklobut-3-en-1,2-dionas-blyškiai geltona kieta medžiaga (0.96 g; lyd. t. 120-130°C).

5 c)

3- Izopropoksi-4-(4'-metilbifenil-2-il)ciklobut-3- en-1,2-dionas (1.24 g; geriau kaip aprašyta pavyzdyje 1(b)), anglies tetrachloridas (40 ml), perkristalintas
10 N-bromsukcinimidas (0.79 g) ir AIBN (azobis(izobutironitrilas)) (40 mg) kaitinami kolboje su rektifikacine kolonėle 4.5 valandas. Po to pridėta AIBN (23 mg) ir toliau kaitinama dar 4.5 valandas. Mišinys laikomas kambario temperatūroje maždaug 16 valandų, o po to
15 staigiai atšaldomas vandeniu su ledu. Buvo atskirtas geltonas supernatantas. Gauta beveik balta kieta medžiaga praplaunama šaltu anglies tetrachloridu (apie 3 ml). Gautas geltonas supernatantas ir praplovimo vandenys buvo apjungti ir išgarinti. Gauta geltona der-
20 va džiovinama vakuume. Gautas tarpinis junginys - 3-(4'-brommetilbifenil-2-il)-4-izopropoksi-ciklobut-3-en-1,2-dionas (1.74 g).

d)

25

2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4.5-b]piridinas (0.66 g; gautas kaip aprašyta Mantio et al, J. Med. Chem. 34, (1991), pp 2910/2922 ir EP-A-0400974; Merck) ir bevandenis kalio karbonatas (1.02 g) buvo pridedami į 3-
30 (4'-brommetilbifenil-2-il)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dioną (1.88 g geriau kaip aprašyta pavyzdyje 1 (c)) sausame dimetilformamide (910 ml), o gautas mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje maždaug 16 valandų. Į gautą tamsų reakcijos mišinį buvo pridedama dar 2-etil-
35 5,7-dimetil-3H-imidazo[4.5-b]piridino (0.33 g) ir jis buvo maišomas dar 24 valandas kambario temperatūroje. Gautas tamsus mišinys padalintas tarp etilo acetato

(100 ml) ir vandens (50 ml). Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas vandeniu (50 ml) ir išdžiovintas magnio sulfatu. Gautas tirpalas buvo išgarintas. Gauta tamsi alyva, kuri buvo gryninama staigia chromatografija ant silikagelio (plaunant 1 % techniniu spiritu dichlormetane), pakartota chromatografija ant silikagelio (praplaunant etilo acetatu) ir dar kartą chromatografija ant silikagelio (praplaunant nuo 0 % iki 2 % metanolio dichlormetane). Buvo gautas aktyvus šiam išradimui priskiriamas junginys 3-[4'-2(etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4.5-b] pirid-3-ilmetil)-bifenil-2-il]-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas - geltonos, lėtai besilydančių prie 60°C arba žemesnėje temperatūroje, putos.

2 Pavyzdys

a)

Mišinys, susidedantis iš 1,2-dijodbenzeno (6.6 g) ir tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0.34 g) kambario temperatūroje buvo maišomas AR toluene azoto atmosferoje. Buvo pridėtas vandeninis natrio karbonato (2 g) tirpalas (15 ml). Gautas oranžinis mišinys maišant kaitinamas kolboje su rektifikacine kolonėle, o po 40 minučių dalimis pridedama 4-metilbenzenboro rūgšties (1.36 g) tirpalas techniniame metilo spirite. Gautas mišinys kaitinamas kolboje su rektifikacine kolonėle dar 4 valandas, po to ataušintas iki kambario temperatūros. Buvo pridėta vandeninio vandenilio peroksido (30 %; 1 ml), ir gautas mišinys 1 valandą maišomas kambario temperatūroje. Buvo pridėtas sotaus natrio chlorido tirpalas, ir atskirta organinė fazė. Vandeninė fazė ekstrahuojama etilo acetatu (2X50 ml), o apjungtos organinės fazės plaunamos sotaus natrio chlorido tirpalu (1X70 ml), džiovinamos magnio sulfatu. Gauta oranžinė derva. Ši derva buvo sumaišyta su petrolio

eteriu (vir. t. 40-60°C) (200 ml). Gauta derva dalinai buvo gryninama staigia chromatografija ant silikagelio (plaunant petrolio eteriu (vir. t. 40-60°C): etil acetatu (4:1)) ir toliau gryninama staigia skysčių chromatografija silikagelio kolonėlėje (praplaunant petrolio eteriu (vir. t. 60-80°C) 200 ml/min). Gautas tarpinis junginys 2'-jod-4-metilbifenilas - bespalvė alyva (1.3 g).

10 b)

Anksčiau pateikto pavyzdžio 2 (a) produktas (1.23 g) ištirpintas anglies tetrachloride (30 ml). Buvo pridėta N-bromsukcinimido (0.82 g), o po to - AIBN (33 mg). Gautas mišinys kaitinamas kolboje su rektifikacine kolonėle 4.5 valandas, o po to maždaug 16 valandų laikomas kambario temperatūroje. Gautas ryškiai rožinis supernatanto tirpalas buvo atskirtas, o gauta kieta balta liekana sumaišyta su papildomu anglies tetrachlorido kiekiu (apie 3 ml). Supernatantas ir tolesni praplovimo vandenys buvo apjungti, o po to išgarinti. Gautas tolesnis tarpinis junginys 4-(brommetil)-2'-jodbifenilas - ryškiai rožinė/raudona alyva (1.69 g).

25 c)

2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4.5-b]piridinas (0.731 g) ir bevandenis kalio karbonatas (1.15 g) 10 minučių buvo maišomi sausame dimetilformamide (10 ml). Maždaug per 5 minutes dalimis buvo pridedamas pavyzdžio 2(b) produkto (1.65 g) tirpalas sausame dimetilformamide (10 ml). Gauta suspensija buvo maišoma kambario temperatūroje maždaug 16 valandų, o po to padalinta tarp dietilo eterio (50 ml) ir vandens (50 ml). Sluoksniai buvo atskirti, o vandeninė fazė dar ekstrahuojama dietilo eteriu (25 ml). Apjungtos organinės fazės džiovinamos magnio sulfatu ir išgarintos. Gauta ruda alyva. Ši

alyva gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (atplaunant eil acetatu), o po to džiovinant vakuume. Gautas tarpinis junginys 2-etil-3-(2'-jodbifenil-4-ilmetil)-5,7-dimetil-3H-imidazo[4.5-b]piridinas - ruda alyva (1.07 g).

d)

Dalis pavyzdžio 2 (c) produkto (97 mg) ištirpinta sausaime dimetilformamide (1 ml). Buvo pridėta 3-izopropoksi-4-tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (91 mg), po to - tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(O) (20 mg), po to - vario jodido (8 mg) ir maišoma azoto atmosferoje 70 minučių. Po to papildomai pridėta tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(O) (16 mg) ir vario jodido (9 mg) ir maišymas buvo tęsiamas kambario temperatūroje dar 50 minučių. Po to papildomai buvo pridėta 3-izopropoksi-4-tributilalavo-ciklobut-3-en-1,2-diono (41 mg), o maišymas tęsiamas dar maždaug 72 valandas. Po to tirpalas buvo kombinuotai apdorojamas (žr. "f" toliau).

e)

Pavyzdžio 2(c) produkto liekana (0.94 g) ištirpinta sausaime dimetilformamide (4 ml), o gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje, azoto atmosferoje, kol buvo pridėta 3-izopropoksi-4-tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (1.29 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(O) (0,143 mg) ir vario jodido (40 mg). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje 5.5 valandas. Tada buvo papildomai pridėta tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(O) (0.14 g) ir vario jodido (0.12 g). Buvo maišoma azoto atmosferoje dar 72 valandas, o gautas tirpalas buvo kombinuotai apdorojamas (žr. "f" toliau).

35

f)

Du raudonai rudi reakcijos tirpalai iš anksčiau pateiktų (d) ir (e) buvo apjungti, praskiesti dietilo eteriu (75 ml) ir praplauti sotaus vandeninio amonio chlorido tirpalu (50 ml), o po to - 10 % vandeniniu kalio fluorida tirpalu (3x30 ml). Gauta pilka kieta netirpstanti abiejose fazėse medžiaga. Organinė fazė buvo nufiltruota per diatomitinę žemę (komercinis pavadinimas "Celite"), atskiriant nedidelę vandeninę fazę. Organinė fazė išgarinta. Gauta oranžinė alyva, kuri dalinai buvo gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant metanoliu dichlorometane nuo 0 iki 4 % didėjančia tvarka). Tolesnis gryninimas buvo atliekamas chromatografija ant silikagelio (plaunant dietilo eteriu). Gautos pusiau skystos putos, kurios buvo suardytos ir išdžiovintos vakuumė. Gautas aktyvus šiam išradimui priskiriamas junginys - 3-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4.5-b]pirid-3-ilmetil)bi-fenil-2-il)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas geltona kieta medžiaga (0.42 g) iš esmės identiška pavyzdžio 1(d) produktui.

3 Pavyzdys

25

a)

I 1-brom-2-jodbenzeno (200 g) ir 4-metilbenzeno boro rūgšties (105 g) tirpalą toluene (1 l) pridėta natrio karbonato (164.8 g), techninio metilo spirito (165 ml), vandens (165 ml) ir galų gale - tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (40.8 g). Gautas mišinys buvo maišomas, kaitinant 95-100°C temperatūroje azoto atmosferoje 18 valandų. Atšaldžius jį iki kambario temperatūros, buvo pridėta vandens (1 l), o gautas mišinys maišomas 10 minučių. Organinis sluoksnius atskirtas ir išdžio-

vintas magnio sulfatu. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui ir gautas negrynas produktas.

5 Anksčiau aprašyta reakcija buvo kartojama x0.45 ribose, o abiejų reakcijų neišgryninti produktai buvo apjungti ir 30 minučių maišomi heksane (1 l). Netirpi medžiaga atskirta filtruojant, o tirpiklis buvo išgarintas, esant sumažintam slėgiui per frakcionavimo kolonėlę, pripildytą stiklinių spiralių. Gautas tarpinis junginys
10 2-brom-4'-metilbifenilas (241.7 g) bespalvės alyvos pavidalu (vir. t. 98-102°C prie 0.8 mmHg).

b)

15 Į 2-brom-4'-metilbifenilo tirpalą (9.0 g; gautą kaip aprašyta pavyzdyje 3(a) bei Gomberg ir Pernert, J. Am. Chem. Soc. (1926) Vol 48 p 1373) tetrahidrofurane (60 ml), esant -70°C temperatūrai azoto atmosferoje per 3 minutes dalimis buvo pridedamas butillitis (2.5M heksane,
20 15.3 ml). Mišinys 10 minučių buvo maišomas -70°C temperatūroje, o po to per 1 minutę, esant -70°C, azoto atmosferoje buvo pridėtas 3,4-diizopropoksiciklobut-3-en-1,2-diono (7.6 g) tirpalas tetrahidrofurane (100 ml). Gautas tirpalas buvo maišomas dar 30 minučių -70°C
25 temperatūroje, o po to veikiamas trifluoracto rūgšties anhidridu (6.4 ml), ir sočiu vandeniniu amonio chloridu (40 ml). Gautam mišiniui buvo leista sušilti iki kambario temperatūros, tada jis buvo padalintas tarp dietilo eterio (300 ml) ir vandeninio natrio bikarbonato
30 (5 %, 300 ml). Vandeninis sluoksnis dar kartą buvo ekstrahuojamas dietilo eteriu (200 ml), o apjungti organiniai sluoksniai buvo plaunami druskos tirpalu, džiovinami magnio sulfatu ir išgarinti. Gauta geltona aliejinga kieta medžiaga, kuri buvo gryninama staigia
35 skysčio chromatografijos ant silikagelio (plaunant etilo acetato nuo 10 % iki 20 % gradientu petrolio eteri (vir. t. 60-80°C)). Gautas tarpinis junginys 3-izopro-

5 poksi-4- (4'-metibifenil-2-il)ciklobut-3-en-1,2-dionas -
geltona kieta medžiaga, iš esmės identiška pavyz-
džio 1(b) produktui. Anksčiau pateiktas metodas yra
aprašytas Reed et al, Journal of Organic Chemistry
(1988) Vol. 53, p 2477.

10 Suprantama, kad šis tarpinis junginys gali reaguoti
kaip aprašyta, pavyzdžiui, pavyzdžiuose 1(c) ir 1(d),
susidarant aktyviems šio išradimo junginiams, kaip
antai pavyzdžio 1 aktyviam junginiui.

4 Pavyzdys

15 Galutiniai pavyzdžių 1 ir 2 produktai (0.35 g), ledinė
acto rūgštis (7.5 ml) ir vanduo (7.5 ml) buvo 5 va-
landas kaitinami 95-100°C temperatūroje azoto atmosfe-
roje. Gautas geltonas tirpalas buvo filtruojamas per
vata ir išgarintas. Gauta stikliška ruda alyva. Maišant
20 šią alyvą su etilo acetatu (5 ml), gauta geltona kieta
medžiaga, kuri buvo džiovinama vakuume, 70°C. Gautas
aktyvus šio išradimo junginys 3-[4'-(2-etil-5,7-
dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]-
4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-dionas (0.23 g; lyd. t.
245-247°C).

25

5 Pavyzdys

30 3-[4'-(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-il-
metil)bifenil-2-il]-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-dionas
(1.3 g; geriau kaip aprašyta 4 pavyzdyje) buvo su-
spenduotas distiliuotame vandenyje (10 ml) ir, šaldant
hidroksido tirpalo (0.1M; 29 ml). Gautas mišinys iš-
garintas, esant sumažintam slėgiui (vonios temperatūra
35 50 °C arba žemesnė). Gauta ruda alyva, kuri sumaišyta
su dietilo eteriu (50 ml). Gauta geltona kieta me-
džiaga. Ši kieta medžiaga buvo surinkta ir išdžiovinta

vakuume, esant 60°C. Po to išdžiovinata medžiaga maišoma su dietilo eteriu (100 ml) ir vėl džiovinama vakuume, esant 70°C. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 3-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-diono natrio druska (1.18 g). Junginys lėtai lydosi prie 180°C arba žemesnėje temperatūroje.

6 Pavyzdys

10

3-[4'-(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)-bifenil-2-il]-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas (0.44 g; geriau kaip pavyzdyje 2) buvo maišomas sočiame amoniako etanoliniame tirpale (10 ml) 3 valandas kambario temperatūroje, o po to paliktas kambario temperatūroje dar 16 valandų. Tirpiklis išgarintas, o gauta liekana sumaišyta su dietilo eteriu. Gauta beveik balta kieta medžiaga, kuri džiovinama vakuume. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 3-amino-4-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]ciklobut-3-en-1,2-dionas (0.25 g; lyd. t. 217°C).

20

7 Pavyzdys

25

I maišomą azoto atmosferoje natrio hidrido suspensiją (0.15 g; 60 % mineraliniame aliejuje) sausame dimetilformamide (10 ml) per 15 minučių buvo pridedamas 5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridinas (0.69 g) (geriau kaip aprašyta Mantio *et al*, J. Med. Chem. 34, (1991), pp 2919/2922 ir EP-A-0400974; Merck) Maišymas buvo tęsiamas dar 30 minučių. Gautas tirpalas pridėtas į maišomą 3-(4'-brommetilbifenil-2-il)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-diono (1.46 g; geriau kaip aprašyta pavyzdyje 1(c) tirpalą sausame dimetilformamide (10 ml), esant 0-5°C. Maišymas, esant 0-5°C, buvo tęsiamas 1 valandą. Gautas tamsus tirpalas buvo išpiltas į etilo

30

35

acetatą (75 ml), o gautas mišinys plaunamas vandeniu (60 ml). Vandeninė fazė ekstrahuojama etilo acetatu (60 ml), o apjungtos organinės fazės plaunamos vandeniu (3x6 ml) ir džiovinamos magnio sulfatu. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana buvo gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etilo acetatu/petrolio eteriu (vir. t. 40-60°C) (4:1)). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 3-[4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo-[4,5-b]pirid-3-il-metil)-bifenil-2-il]-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas - geltona derva (0.73 g).

8 Pavyzdys

Galutinio 7 pavyzdžio produkto tirpalas acto rūgšties (30 ml) ir vandens (17 ml) mišinyje (0.73 g) 95-100°C temperatūroje azoto atmosferoje maišomas 18 valandų. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana sumaišyta su etilo acetatu (20 ml). Gautas šio išradimo aktyvus junginys 3-(4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-il-metil)bifenil-2-il)-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-dionas - geltona kieta medžiaga (0.44 g; lyd. t. 240°C, skystėja nuo 210°C).

9 Pavyzdys

Galutinis 8 pavyzdžio produktas (0.40 g) ištirpintas vandeninio natrio hidrochlorido tirpalo (2.5M; 15 ml) ir techninio metilo spirito (15 ml) mišinyje, o gautas tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu (2x15 ml). Apjungti ekstraktai išdžiovinti magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas. Gauta 3-(4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-il-metil)-bifenil-2-il)-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-diono natrio druska (0.4 g; lyd. t. 182°C, su nežymiu skilimu) - aktyvus šio išradimo junginys.

10 Pavyzdys

a)

5 Į maišomą rūkstančiąją sieros rūgštį (2.17 g) pri-
dedamas 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridinas,
o gautas tirpalas kaitinamas iki 80°C. Per 10 minučių
dalimis pridedamas kalio nitratas (3.0 g), o gautas
10 mišinys 10 minučių kaitinamas 95-100°C temperatūroje,
atšaldytas, o po to išpiltas ant ledo (apie 25 g). Mi-
šinys neutralizuotas koncentruotu amoniako tirpalu, o
po to ekstrahuojamas dichlormetanu (2X50 ml). Apjungti
ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, o po to tirpiklis
išgarintas. Gautą liekaną perkristalinus iš etilo ace-
15 tato (15 ml), buvo gautas tarpinis junginys - 2-etil-
5,7-dimetil-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridinas (1.01 g;
lyd. t. 146-149°C).

20 10(a) pavyzdžio produkto (1.01 g) tirpalas techniniame
metanolyje (75 ml) purtomas kambario temperatūroje van-
denilio atmosferoje, esant paladžiui ant anglies (10 %;
120 mg) ir slėgiui, 7 valandas. Gautas mišinys fil-
truojamas per diatomitinę žemę (komercinis pavadinimas
'Celite'), o filtratas išgarintas. Gauta klampi blyš-
25 kiai ruda alyva. Trinant šią alyvą dietilo eteri
(30 ml), buvo gautas tarpinis junginys 6-amino-2-etil-
5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridinas (0.88 g; lyd. t.
153-155°C).

30 c)

6-Amino-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridinas
(1.89 g; geriau kaip 10(b)) pavyzdyje maišant iš-
tirpintas koncentruotos druskos rūgšties (2.6 ml) ir
35 vandens (2.6 ml) mišinyje, ir mišinys atšaldytas iki
žemesnės, negu 5°C temperatūros. Palaikant žemesnę, ne-

gu 5°C temperatūrą, dalimis pridedamas natrio nitrito (0.76 g) tirpalas vandenyje (2.2 ml). Gautas tirpalas (A).

5 Vario jodidas (0.26 g) ištirpintas sočiame sieros dioksido acto rūgštyje (10 ml) tirpale, o gautas tirpalas (B) atšaldytas iki 10°C. Į maišomą atšaldytą tirpalą (B), esant 0-10°C, per 10 minučių porcijomis pridedamas tirpalas (A). Gautas mišinys maišomas 3.5 valandas, esant 10-15°C, pridedama ledo (100 g), o po to ekstrahuojama dichlormetanu (3X50 ml). Apjungti ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas. Gau-
10 ta blyškiai geltona kieta medžiaga, kuri kambario temperatūroje dalimis pridedama į vandeninį dimetilamino tirpalą (30 %; 20 ml). Tirpiklis išgarintas, esant
15 sumažintam slėgiui, o gauta liekana maišoma su vandeniu (5 ml). Gautas tarpinis junginys 2-etil-5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonamidas (0.21 g; lyd. t. 179-182°C).

20 d)

Į 10(c) pavyzdžio produkto (0.19 g) tirpalą sausame dimetilformamide (2 ml) azoto atmosferoje pridedamas natrio hidridas (60 % dispersija mineraliniame aliejuje; 25 mg), o gautas mišinys maišomas 10 minučių. Gautas tirpalas, esant 0-5°C, sulašinamas į maišomą 3-(4'-brommetil-bifenil-2-il)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-diono (0.289 g; geriau kaip pavyzdyje 1(c)) tirpalą sausame dimetilformamide (2 ml). Gautas mišinys 1.5 valandos maišomas kambario temperatūroje, išpiltas į etilo acetatą (50 ml), o po to praplautas vandeniu (2x25 ml). Po to plovimo vandenys ekstrahuojami etilo acetatu (40 ml). Apjungti organiniai tirpalai džiovinami magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas, esant
35 sumažintam slėgiui. Gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etilo acetatu/petrolio eteriu (vir. t. 40-60°C) (4:1)). Gau-

tas aktyvus šio išradimo junginys 2-etil-3-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksiciklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonamidas (0.2 g; lyd. t. 80°C, lėtai skylant).

5

11 Pavyzdys

10 pavyzdžio galutinio produkto (0.19 g) tirpalas acto rūgšties (8.3 ml) ir vandens (3.7 ml) mišinyje 15 valandų kaitinamas, esant 95-100°C temperatūrai. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana sumaišyta su etilo acetatu (5 ml). Gauta kieta medžiaga surinkta ir išdžiovinta vakuume, esant 70°C. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 2-etil-3-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-sulfonamido mono-etil acetato solvatas (0.15 g; lyd. t. 195-197°C (skylant)).

20 a)

6-Amino-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridinas (0.85 g; geriau kaip pavyzdyje 10(b)) maišant ištirpintas koncentruotos druskos rūgšties (1.15 ml) ir vandens (1.15 ml) mišinyje, o gautas tirpalas atšaldytas iki 0°C. Palaikant vidinę temperatūrą žemesnę, negu 5°C, dalimis pridedamas natrio nitrito (0.34 g) tirpalas vandenyje (1 ml). Gautas tirpalas, esant šiai temperatūrai maišomas 10 minučių, o po to pridėtas į maišomą vario chlorido (0.48 g) tirpalą koncentruotoje druskos rūgštyje (1.7 ml), palaikant žemesnę, negu 10°C temperatūrą. Gautas mišinys, esant 70°C, maišomas 2 valandas, po to ataušintas iki kambario temperatūros. Nuosėdos surinktos ir praplautos vandeniu (5 ml). Perkristalinius šias nuosėdas iš metanolio, buvo gauta antra anksčiau identifikuoto tarpinio junginio porcija (70 mg).

b)

Į 12(a) pavyzdžio produkto (0.28 g) suspensiją sausame
dimetilformamide (4 ml) pridėta natrio hidrido (60 %
5 dispersija mineraliniame aliejuje; 91 mg), o gautas
mišinys maišomas kambario temperatūroje azoto atmosfere
30 minučių. Gautas mišinys kambario temperatūroje
dalimis pridėtas į 3-(4'-brommetilbifenil-2-il)-4-izo-
propoksiciklobut-3-en-1,2-diono (0.548 g; geriau kaip
10 aprašyta pavyzdyje 1(c)) tirpalą sausame dimetil-
formamide (5 ml). Gautas mišinys 5 valandas maišomas
kambario temperatūroje, o po to išpiltas į etilo ace-
tata (70 ml). Gautas mišinys plaunamas vandeniu (2x25 ml),
o praplovimo vandenys ekstrahuojami etilo acetatu (20 ml).
15 Apjungtos organinės fazės džiovinamos magnio sulfatu, o
tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui. Gautas
tarpinis junginys 3-[4'-(6-chloro-2-etil-5,7-dimetil-
3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]-4-izo-
propoksiciklobut-3-en-1,2-dionas - klampi alyva (0.65 g).

20

c)

Pavyzdžio 12(b) produktas (0.65 g) 18 valandų kaiti-
namas acto rūgšties (7 ml) ir vandens (2.5 ml) mišinyje
25 95-100°C temperatūroje azoto atmosferoje. Tirpikliai
išgarinti, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana
sumaišyta su etilo acetatu (20 ml). Susidarė derva. Į
dervą pridėtas vandeninis natrio šarmo tirpalas (5 ml).
Gauta suspensija parūgštinta koncentruota druskos rūgš-
30 timi. Gauta geltona kieta medžiaga, kuri surinkta ant
filtro ir gryninama staigia skysčių chromatografija ant
silikagelio (plaunant etilo acetatu/techniniu metilo
spiritu (7:3)). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 3-
35 [4'-(6-chloro-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-
3-ilmetil)bifenil-2-il]-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-di-
ono hidrochloridas - geltona kieta medžiaga (70 mg;
lyd. t. 205°C, skylant).

13 Pavyzdys

I maišomą 3-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-diono (4.21 g; geriau kaip pavyzdyje 4) suspensija sausame N,N-dimetilacetamide (40 ml) kambario temperatūroje dalimis pridedamas chlormetilpivalatas (3.22 g). I gautą mišinį pridėta kalio jodido (2.5 g) ir jis buvo maišomas kambario temperatūroje dar 2 dienas. Buvo pridėta dar chlormetilpivalato (3.7 g) ir maišoma dar 2 dienas. Gautas mišinys išpiltas į dietilo eterį (500 ml). Gauta derva, kuri atskirta ir ištirpinta acetonu (100 ml) ir etilo acetato (300 ml) mišinyje. Gautas tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (2x400 ml), po to - vandeniu (2x400 ml) ir džiovinamas magnio sulfatu. Tirpikliai išgarinti, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etil acetatu). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 2-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]-3,4-dioksociklobut-1-en-1-iloksimetil] pivalatas geltonų putų pavidalo (0.54 g) lėtai besilydanti prie 60-80°C medžiaga.

14 Pavyzdys

I maišomą 4-etil-2-propil-1H-imidazol-5-karboksaldehido (0.15 g; geriau kaip aprašyta WO92/00977; Dupont) tirpalą sausame dimetilformamide (3 ml) pridedamas natrio hidridas (60 % dispersija mineraliniame aliejuje; 36 mg) ir maišoma dar 45 minutes. Tada gautas tirpalas pridedamas į maišomą 3-(4-brommetilbifenil-2-il)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-diono (0.35 g; geriau kaip pavyzdyje 1(c)) tirpalą sausame dimetilformamide (3 ml). Pamaišius 1 valandą, pridėta 2-propanolio (0.1 ml). Gautas mišinys išpiltas į etilo acetatą (20 ml), o po to praplautas vandeniu (15 ml). Plovimo vandenys ekst-

rahuojami etilo acetatu (10 ml), o organinės fazės praplautos vandeniu (5x15 ml) ir išdžiovintos magnio sulfatu. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (atplaunant etilo acetatu/petrolinio eteriu (vir. t. 60-80°C) (75:25)). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 4-etil-1-[2'-(3,4-diokso-2-izopropoksiciklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksialdehidas putų pavidalu (0.194 g).

10

15 Pavyzdys

14 pavyzdžio produktas (0.19 g), acto rūgštis (2 ml) ir vanduo (2 ml) šildomi 95-100°C temperatūroje azoto atmosferoje apie 5 valandas, o po to palikti kambario temperatūroje dar apie 17 valandų. Tirpikliai išgarinti, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana sumaišyta su etilo acetatu (2x15 ml) ir išdžiovinta vakuumu, esant 80°C. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 4-etil-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-2-propil-1H-imidazol-5-karboksialdehidas geltona kieta medžiaga (0.12 g; lyd. t. 241-245°C).

25

16 Pavyzdys

Galutinis 5 pavyzdžio produktas (0.463 g; prieš naudojant išdžiovintas vakuumu, kadangi tai yra higroskopiškas junginys) ištirpintas sausame dimetilformamide (3 ml). Gautas tirpalas pridedamas į chlormetilpivalato (0.19 g) tirpalą sausame dimetilformamide (3 ml). Gautas mišinys maišomas apie 17 valandų, o po to pridėta kalio jodido (21 mg) ir maišoma dar apie 3 dienas. Buvo pridėta dar chlormetilpivalato (98 mg) ir maišoma dar 4 dienas. Gautas tirpalas padalintas tarp vandens (25 ml) ir dietilo eterio (25 ml). Vandeninis sluoksnis atskirtas ir ekstrahuojamas dietilo eteriu (2x25 ml).

35

Apjungti organiniai sluoksniai džiovinami magnio sulfatu, tirpiklis nudistiliuotas, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etilo acetatu, o po to - etilo acetatu/techniniu metilo spiritu (9:1)). Frakcijos, kuriose buvo didesnis dviejų pagrindinių produktų kiekis, buvo apjungtos ir išgarintos, esant sumažintam slėgiui. Gauta liekana sumaišyta su dietilo eteriu (2 ml). Gauta kieta medžiaga surinkta ir praplauta dietilo eteriu (1 ml), o po to išdžiovinta. Gautas aktyvus šio išradimo junginys [4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]ciklobut-3-en-1,2-dionas - bespalvė kieta medžiaga (34 mg; lyd. t. 140-142°C).

15

17 Pavyzdys

Galutinis 4 pavyzdžio produktas (1.01 g; prieš naudojant išdžiovintas vakuume, kadangi tai yra higroskopiškas junginys) suspenduotas sausame N,N-dimetilacetamide (10 ml). Maišant gautą suspensiją, pridedama 1-chloretilpivalato (0.9 g; geriau kaip aprašyta J. Med. Chem. (1978), Vol. 21, p 753), o po to - kalio jodido (0.77 g). Maišymas tęsiamas, esant kambario temperatūrai, dar apie 3 dienas. Gauta suspensija buvo praskiesta etilo acetatu (50 ml) ir praplauta natrio bikarbonato tirpalu (5 %; 50 ml), o po to - vandeniu (4X50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, organiniai tirpikliai išgarinti, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etilo acetatu). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 1-[2-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il]-3,4-ciklobut-1-en-1-ilo]etilpivalato 0.22 etilo acetato solvatas (0.55 g) geltonų putų pavidalo medžiaga, skystėjanti ir lėtai besilydanti, esant apie 80°C.

18 Pavyzdys

a)

5 4-Brommetil-2'-jodbifenilo (4.0 g; geriau kaip 2(b))
pavyzdyje ir butilamino (40 ml) tirpalas sausame tetra-
hidrofurane (55 ml) 18 valandų maišomas kolboje su
rektifikacine kolonėle kambario temperatūroje 45 mi-
10 nutes. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui,
o gauta liekana ištirpinta dichlormetane 100 ml). Gau-
tas tirpalas plaunamas vandeniniu kalio hidroksido tir-
palu (1M; 2X50 ml), vandeniu (50 ml), o po to - druskos
rūgštimi (5M; 2X50 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas
15 magnio sulfatu, o organinis tirpiklis išgarintas. Gauta
liekana buvo gryninama staigia skysčių chromatografija
ant silikagelio (plaunant dichlormetanu/metanolium (9:1)).
Gautas tarpinis junginys N-(2'-jodbifenil-4-ilmetil)bu-
tilaminas (1.9 g; lyd. t. 134-136°C).

20 b)

I 18(a) pavyzdžio produkto (1.9 g) ir trietilamino
(2.5 ml) tirpalą sausame tetrahidrofurane (10 ml) pri-
dėtas etilo 4-chlorpirimidin-5-karboksilato (0.9 g; ge-
25 riausiai kaip aprašyta Brederick et al., Chem. Ber. (1962),
Vol, 95, p 803) tirpalas sausame tetrahidrofurane (2 ml),
o gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje maž-
daug 1.5 valandą. Tirpiklis išgarintas, esant suma-
žintam slėgiui, o gauta liekana ištirpinta dichlor-
30 metane (50 ml), praplauta sočiu natrio bikarbonato
tirpalu (2x25 ml) ir po to džiovinama magnio sulfatu.
Tirpiklis išgarintas, o gauta liekana gryninama staigia
skysčių chromatografija ant silikagelio (atplaunant
etil acetatu). Gautas tarpinis junginys 4-[N-butil-N-
35 (2'-jodbifenil-4-ilmetil)amino]pirimidin-5-karboksila-
tas - klampi alyva (1.5 g).

c)

3-Izopropoksi-4-tributilstanilciklobut-3-en-1,2-dionas
(1.626 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladis(O) (0.348 g),
5 vario jodidas (0.138 g) ir pavyzdžio 18(b) produktas
23.5 valandas kambario temperatūroje azoto atmosferoje
maišomi sausame dimetilformamide (20 ml). Praskiedus
eteriu (100 ml), mišinys plaunamas sočiu amonio chlo-
rido tirpalu (2x25 ml), vandeniniu kalio fluorida
10 tirpalu (10 %; 2x25 ml) ir vandeni (2x25 ml). Organinė
fazė džiovinama magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas,
esant sumažintam slėgiui. Gauta ruda kieta medžiaga. Ši
kieta medžiaga gryninama staigia skysčių chroma-
tografija ant silikagelio (plaunant petrolio eteriu
15 (vir. t. 40-60°C)/etilo acetatu (1:1). Gautas aktyvus
šio išradimo junginys etil 4-[N-butyl-N-[2'-(2-izo-
propoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilme-
til] amino]-pirimidin-5-karboksilatas - geltona alyva
(0.77 g).

20

19 Pavyzdys

18(c) pavyzdžio produktas (0.67 g) šildomas 96-100°C
temperatūroje acto rūgšties (30 ml) ir vandens (15 ml)
25 mišinyje azoto atmosferoje 22 valandas. Gautas tirpalas
atšaldytas ir nufiltruotas. Tirpikliai išgarinti, esant
sumažintam slėgiui. Gautas aktyvus šio išradimo jun-
ginys etil 4-[N-butyl-N-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksoc-
iklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil] amino]-pirimidin-5-
30 karboksilatas - ruda kieta medžiaga (0.59 g; lyd. t.
95°C (skylant)).

20 Pavyzdys

35 19 pavyzdžio galutinio produkto (0.59 g) tirpalas ir
natrio hidroksidas (0.51 g) 7 valandas maišomi kambario
temperatūroje metanolio (20 ml) ir vandens mišinyje

(6 ml). Maišomas tirpalas paliktas kambario temperatūroje dar 18 valandų, o po to parūgštintas iki pH 2, pridedant koncentruotos druskos rūgštis. Gautas mišinys praskiestas vandeniu (20 ml) ir nufiltruotas.

5 Gautas kietas produktas (400 mg), kuris po to maišomas natrio hidroksido (0.5 g) ir vandens (10 ml) tirpale kambario temperatūroje 6 valandas, o gautas mišinys parūgštintas iki pH 2 koncentruota druskos rūgštimi. Gautos blyškiai rudos nuosėdos. Šios nuosėdos surinktos

10 ir išdžiovintos. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 4-[N- butil-N-[2'-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il]bifenil-4-ilmetil]amino]-pirimidin-5-karboksilinės rūgštis 0.6 hidrochloridas (0.2 g; lyd. t. 172-175°C (skylant)).

15

21 Pavyzdys

I maišomą 2-butil-2-imidazolin-4-spirociklopentan-5(1H)-ono (3.9 g; geriau kaip aprašyta WO 91/14679; Sanofi) tirpalą sausame dimetilformamide (68.5 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje per 15 minučių pridedamas natrio hidridas (60 % dispersija mineraliniame aliejuje; 0.804 g). Maišymas buvo tęsiamas dar 45 minutes. Tada gautas tirpalas pridėtas į maišomą 3-(4'-brommetilbifenil-2-il)-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-diono (11.17 g; geriau kaip aprašyta 1(c)) pavyzdyje tirpalą sausame dimetilformamide, ir maišymas buvo tęsiamas dar 2 valandas. Pridėta 2-propanolio (2.6 ml), o gautas mišinys išpiltas į etilo acetatą (450 ml) ir praplautas vandeniu (250 ml). Vandeninis sluoksnis atskirtas ir ekstrahuojamas etilo acetatu (300 ml). Apjungti organiniai sluoksniai praplauti druskos tirpalu (5x200 ml) ir išdžiovinti magnio sulfatu. Organinis tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etilo acetatu/petrolinio eteriu (vir. t. 60-80°C) (7:3)). Gautas ak-

20

25

30

35

tyvus šio išradimo junginys 3-[4'-(2-butil-5-okso-2-imidazolin-4-spirociklopent-1-ilmetil)bifenil-2-il]-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas - geltona derva (3.6 g).

5

22 Pavyzdys

21 pavyzdžio produkto (3.6 g) acto rūgšties (35.2 ml) ir vandens (35.2 ml) mišinys šildomas 95-100°C temperatūroje azoto atmosferoje maždaug 4,5 valandas. Tirpikliai išgarinti, esant sumažintam slėgiui. Gauta derva sumaišyta su etilo acetatu (2x90 ml) ir išdžiovinata vakuumė, esant 60°C temperatūrai. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 3-[4'-(2-butil-5-okso-2-imidazolin-4-spirociklopent-1-ilmetil)bifenil-2-il]-4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-dionas (1.91 g; lyd. t. 197-199°C).

15

23 Pavyzdys

20

a)

I maišomą 2-butil-4-chlor-1H-imidazol-5-karboksaldehido (geriau kaip aprašyta Drugs of the Future (1991), Vol. 16, p 305), bevandenio kalio karbonato (6.9 g) ir sauso dimetilformamido (100 ml) mišinį kambario temperatūroje pridėdamas 4-(brommetil)-2'-jodbifenilo (9.23 g; geriau kaip aprašyta 2(b)) pavyzdyje tirpalas sausame dimetilformamide (50 ml). Buvo maišoma kambario temperatūroje dar 24 valandas. Po to pridėta vandens (200 ml), ir gautas mišinys ekstrahuojamas dietilo eteriu (500 ml, po to - 200 ml). Apjungti ekstraktai plaunami vandeniu (2x100 ml) ir džiovinami magnio sulfatu. Organinis tirpiklis išgarintas, o likusi oranžinė alyva gryninama plonasluoksnės chromatografijos ant silikagelio būdu (atplaunant 5 %, po to 30 % etilo acetatu petrolio eteriye (vir. t. 60-80°C).

35

Gautas tarpinis junginys 2-butil-4-chlor-1-(2'-jodbifenil-4-ilmetil)-1H-imidazol-5-karboksaldehidas - geltona alyva (8.06 g).

5 b)

10 Į 23(a) pavyzdžio (0.5 g) tirpalą sausame dimetilformamide (5 ml) buvo pridedama 3-izopropoksi-4-tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (0.67 g; geriau kaip aprašyta Liebeskind & Fengl, Journal of Organic Chemistry (1990), Vol. 55, pp 5359/5364)), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0.145 g) ir vario jodido (48 mg). Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje, azoto atmosferoje 24 valandas. Po to pridėta 15 dietilo eterio (50 ml), ir gautas mišinys buvo plaunamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (35 ml), o po to - vandeniniu kalio fluorida tirpalu (10 %; 3x20 ml), ir organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu. Organiniai tirpikliai išgarinti vakuume, o likusi oranžinė/ruda alyva gryninama staigia skysčių chromatografija 20 ant silikagelio (plaunant 20 % etilo acetatu petrolio eteryje (vir. t. 60-80°C). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]]-1H-imidazol-5-karboksaldehidas - pusiau kieta geltona alyva (0.22 g). 25

24 Pavyzdys

23 pavyzdžio galutinio produkto (0.20 g) tirpalas ledinės acto rūgšties (5 ml) ir vandens (5 ml) mišinyje 30 4.5 valandas šildomas 95-100°C temperatūroje. Po to pridėta dar ledinės acto rūgšties (2 ml) ir vandens (2 ml), ir šildoma dar 5 valandas. Gautas tirpalas ataušintas iki kambario temperatūros ir nufiltruotas. Tirpikliai 35 išgarinti vakuume. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]]-1H-imidazol-5-karboksalde-

hidas - geltona kieta medžiaga, skystėjanti ir besilydanti, esant 50°C arba žemesnėje temperatūroje.

25 Pavyzdys

5

a)

Į 23(a) pavyzdžio produkto (0.5 g) tirpalą metanolyje (5 ml) kambario temperatūroje pridedamas natrio borhidridas (39 mg), ir gautas tirpalas maišomas 1,5 valandos. Tirpiklis išgarintas vakuume, o į gautą liekaną pridėta vandens (50 ml). Gautas mišinys ekstrahuojamas etilo acetatu (2X50 ml), o apjungti ekstraktai džiovinami magnio sulfatu. Tirpiklis išgarintas vakuume. Gautas tarpinis junginys 2-butyl-4-chlor-5-hidroksimetil-1-[2'-jodbifenil-4-ilmetil]-1H-imidazolas - geltona alyva (0.33 g).

15

b)

20

Į anksčiau pateikto 25(a) pavyzdžio produkto (0.30 g) tirpalą sausame dimetilformamide (5 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama 3-izopropoksi-4-tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (0.402 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (86 mg) ir vario jodido (28 mg). Gautas mišinys maišomas 40 valandų. Po to pridėta dietilo eterio (50 ml), ir gautas mišinys plaukamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (30 ml), po to - vandeniniu kalio fluorida tirpalu (10 %; 2x20 ml). Organinis tirpalas džiovinamas magnio sulfatu, o tirpikliai išgarinami vakuume. Gauta liekana ištirpinta dietilo eterioje (10 ml), netirpi medžiaga atskirta nufiltruojant, o tirpiklis vėl išgarintas vakuume. Gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant etilo acetatu/petrolinio eterio (vir. t. 60-80°C) (1:1)). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 3-[4'-(2-butyl-4-chlor-5-hidroksimetil-1H-imidazolo-2-yl)-2,6-dichlor-4-iodofenil]-1H-imidazolas.

25

30

35

dazol-1-ilmetil)-bifenil-2-il]-4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-dionas - geltona alyva (80 mg).

26 Pavyzdys

5 Į maišomą natrio hidrido (60 % dispersija mineraliniame aliejuje; 35 mg) suspensiją sausame dimetilformamide (2 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridama metilo 2-butil-4-chlor-1H-imidazol-5-karboksila-
10 lato, ir maišymas buvo tęsiamas dar 30 minučių. Po to pridėta 3-(4'-brommetilbifenil-2-il)-4-izopro-poksiciklobut-3-en-1,2-diono (0.64 g; geriau kaip 1(c)) pavyzdyje sausame dimetilformamide (3 ml) ir maišoma dar
15 24 valandas. Reakcijos mišinys padalintas tarp vandens (20 ml) ir dietilo eterio (20 ml). Vandeninis sluoksnis atskirtas ir ekstrahuojamas dietilo eteriu (20 ml). Apjungti eteriniai tirpalai džiovinami magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas vakuume. Gauta liekana gryninama
20 staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plau-
nant 20 % etilo acetatu petrolio eteriye (vir. t. 40-60°C) (1:1)). Gautas aktyvus šio išradimo junginys 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-imidazol-5-karboksila-
tas - geltona alyva (0.17 g).

25

27 Pavyzdys

a)

30 Į natrio chlorito (1.02 g) ir natrio dihidrofosfato (1.02 g) tirpalą vandenyje (24 ml) kambario temperatūroje pridedamas 23(a) pavyzdžio produkto (0.5 g) tirpalas t-butanolyje, ir gautas mišinys energingai maišomas 40 valandų. Po to pridama tiek natrio metabisulfito, kad išnyktų tirpalo geltona spalva. Tada pagrindinė tirpiklių dalis išgarinta vakuume. Į gautą liekaną pridėta vandens (75 ml), o gautas mišinys
35

ekstrahuojamas dichlormetanu (2X50 ml). Apjungti ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, o organinis tirpiklis buvo išgarintas vakuume. Sumaišius gautą liekaną su dietilo eteriu (5 ml), buvo gautas tarpinis junginys 2-
5 butil-4-chlor-1-(2'-jodbifenil-4-ilmetil)-1H-imidazol-5-karboksilinė rūgštis - bespalvė kieta medžiaga (0.27 g; lyd. t. 175°C).

b)

10

I maišomą natrio hidrido (60 % dispersija mineraliniame aliejuje; 41 mg) suspensiją sausame dimetilformamide (5 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėdama metilo 2-butil-4-chlor-1-(2'-jodbifenil-4-ilmetil)-1-imidazol-5-karboksilinės rūgšties (0.43 g; geriau kaip aprašyta 27(a)) pavyzdyje, ir maišymas tęsiamas dar 30 minučių. Po to pridėta jodmetano (0.06 ml), ir maišoma dar 2 valandas. Tada pridėta dietilo eterio (20 ml), ir gautas mišinys buvo plaunamas vandeniu (20 ml). Plovimo vandenys ekstrahuojami dietilo eteriu (2x20 ml), o apjungtos organinės fazės išdžiovintos magnio sulfatu. Organinis tirpiklis išgarintas. Gautas kitas tarpinis junginys metil 2-butil-4-chlor-1-(2'-jodbifenil-4-ilmetil)-1H-imidazol-5-karboksilatas - alyva
25 (0.43 g).

c)

I 27(b) pavyzdžio produkto (0.42 g) tirpalą sausame dimetilformamide kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridėdama 3-izopropoksi-4-tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (0.53 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0.12 g) ir vario jodido (38 mg). Mišinys maišomas 18 valandų. Po to pridėta dietilo eterio (30 ml), ir gautas mišinys plaunamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (20 ml), o po to - vandeniniu kalio fluorida tirpalu (10 %; 2x20 ml). Or-
35

ganinė fazė džiovinama magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas vakuume. Gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant nuo 20 % iki 50 % etilo acetato gradientu petrolio etereteryje (vir. t. 40-60°C). Gautas aktyvus šio išradimo junginys (iš esmės identiškas pavyzdžio 26 produktui) metil 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-imidazol-5-karboksilatas - geltona alyva (0.1 g).

10

28 Pavyzdys

Metil 2-butil-4-chlor-1-[2'-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-imidazol-5-karboksilatas (0.26 g; geriau kaip aprašyta 27(c)) pavyzdyje šildomas ledinės acto rūgšties (5 ml) ir vandens (5 ml) mišinyje 95-100°C temperatūroje 5 valandas. Tirpikliai išgarinti vakuume, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant nuo 10 % iki 30 % didėjančia tvarka techniniu metilo spiritu etilo acetate). Gautas aktyvus šio išradimo junginys metil 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-imidazol-5-karboksilatas - geltona alyva (0.1 g).

25

29 Pavyzdys

Į 28 pavyzdžio produkto (90 mg) tirpalą metanolyje (3 ml) kambario temperatūroje pridedamas vandeninis natrio hidroksido tirpalas (2M; 1 ml). Gautas mišinys maišomas 2 valandas. Tirpiklis buvo išgarintas vakuume, ir į gautą liekaną pridėta vandens (2 ml) ir gautas tirpalas parūgštintas druskos rūgštimi (5M) iki pH 1. Gautos geltonos nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir išdžiovintos. Gautas aktyvus šio išradimo junginys 2-butil-4-chlor-1-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)bifenil-4-ilmetil]-1H-imidazol-5-kar-

35

boksilinės rūgšties 0.4 hidrochloridas - blyškiai geltona kieta medžiaga (70 mg; lyd. t. 168°C).

30 Pavyzdys

5

a)

2-Butil-4-chlor-1H-imidazol-5-karboksaldehido (4.0 g; geriau kaip aprašyta Drugs of the Future (1991), Vol. 16, p 305), kalio karbonato ir sauso dimetilformamido (50 ml) mišinys 15 minučių maišomas kambario temperatūroje. Į gautą mišinį pridėtas 4-jodbenzilbromidas (6.34 g), ir maišymas tęsiamas dar maždaug 17 valandų. Tada tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui prie 80°C. Į gautą liekaną pridėta vandens (200 ml), ir po to ji ekstrahuojama dietilo eteriu (2x100 ml). Apjungti ekstraktai plaunami vandenių (50 ml) ir džiovinami magnio sulfatu. Tirpiklis išgarintas. Gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant dichlormetanu/metanolium (80:1)). Gautas tarpinis junginys 2-butil-4-chlor-(4-jodbenzil)-1H-imidazol-5-karboksaldehidas - alyva (6.9 g).

b)

25

Į maišomą ličio diizopropilamido tetrahidrofurano adukto (16.4 ml; 1.5M tirpalas cikloheksane) tirpalą sausame tetrahidrofurane (50 ml), esant -70°C, azoto atmosferoje per 15 minučių pridedamas metil 3-fenilpropanoato (4.03 g) tirpalas sausame tetrahidrofurane (50 ml). Maišymas prie -70°C tęsiamas maždaug 1 valandą. Tada per 15 minučių pridėtas 30(a) pavyzdžio produkto (6.6 g) tirpalas sausame tetrahidrofurane (50 ml), ir gautas mišinys maišomas, esant -70°C, 4 valandas. Mišiniui buvo leista atšilti iki 0°C, ir jis išpiltas į sotų vandeninį amonio chlorido tirpalą (250 ml) ir ekstrahuojamas etilo acetatu (3x150 ml). Apjungti

35

ekstraktai plaunami druskos tirpalų (50 ml), džiovinami magnio sulfatu ir išgarinti iki sausumo, esant sumažintam slėgiui. Gauta liekana sumaišyta su petrolio eteriu (vir. t. 60-80°C; 2x100 ml) ir toliau gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plau-
nant dichlormetanu/metanolium (50:1)). Gautas tarpinis junginys metil 2-benzil-3-[2-butil-4-chlor-(4-jodbenzil)-1H-imidazol-5-il]-3-karboksipropenoatas (5.7 g; lyd. t. 155-159°C) - kietas diastereomerų mišinys.

10

c)

30(a) pavyzdžio produkto (5.7 g), acto rūgšties anhidrido (11 ml) ir 4-dimetilaminopiridino (0.5 g) tirpalas dichlormetane (250 ml) kambario temperatūroje maišomas apie 17 valandų, o po to praplautas sočiu natrio bikarbonato tirpalu (2x300 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu, o tirpiklis išgarintas. Gauta liekana ištirpinta sausame toluene (300 ml), ir pridėta 1,8-diazabiciklo[5.4.0]andek-7-eno (6 ml). Gautas mišinys šildomas prie 95-100°C azoto atmosferoje maždaug 8 valandas, o po to atšaldytas. Tada tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant dichlormetanu/metanolium (60:1)). Gautas tarpinis junginys (E)-metil 2-benzil-3-[2-butil-4-chlor-1-(4-jodbenzil)-1H-imidazol-5-il]propenoatas - alyva (3.5 g).

20

25

d)

30

Mišinys, susidedantis iš 30(c) pavyzdžio produkto (0.8 g), 3-izopropoksi-4-tributilalavo ciklobut-3-en-1,2-diono (0.9 g), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio(0) (0.2 g), vario jodido (0.1 g) ir sauso dimetilformamido (5 ml) kambario temperatūroje azoto atmosferoje maišomas maždaug 17 valandų. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana ištirpinta dietilo eteryje

35

(150 ml). Gautas tirpalas plaunamas sočiu vandeniniu amonio chlorido tirpalu (50 ml), po to - sočiu vandeniniu kalio fluorida tirpalu (2X50 ml) ir išdžiovintas magnio sulfatu. Tirpiklis išgarintas, o gauta
5 liekana gryninama staigia skysčių chromatografija ant silikagelio (plaunant dichlormetanu/metanolium (50:1)). Gautas tarpinis junginys (E)-metil 2-benzil-3-[2-butil-4-chlor-1-[4-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)benzil]-1H-imidazol-5-il]propenoatas - alyva (0.4 g).

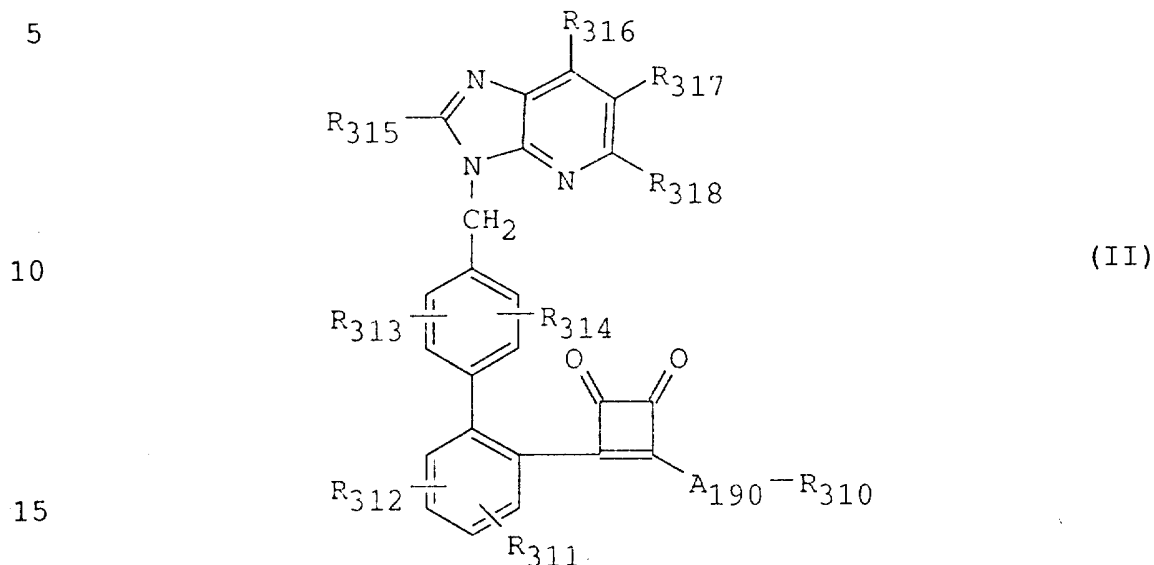
10

e)

(E)-metil 2-benzil-3-[2-butil-4-chlor-1-[4-(2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)benzil]-1H-imidazol-
15 5-il]propenoato (1.2 g; geriau kaip aprašyta 30(d)) pavyzdyje ir vandeninės acto rūgšties (50 %; 20 ml) mišinys šildomas 95-100°C temperatūroje 6 valandas. Tirpikliai išgarinti, esant sumažintam slėgiui, o gauta liekana sumaišyta su dietilo eteriu (2x20 ml). Gauta
20 kieta medžiaga ištirpinta techniniame metilo spirite (20 ml). Po to pridėta vandeninio natrio hidroksido tirpalo (0.5M, 22 ml), ir gautas mišinys 1 valandą maišomas kambario temperatūroje, o po to neutralizuotas druskos rūgštimi (5 M). Tirpiklis išgarintas, esant su-
25 mažintam slėgiui, o gauta liekana buvo ekstrahuojama vandeniniu natrio hidroksido tirpalu (1M; 60 ml) ir po to parūgštinta druskos rūgštimi (5M). Gautos nuosėdos buvo surinktos, praplautos vandeniu (2x10 ml) ir išdžiovintos. Gautas aktyvus šio išradimo junginys (E)-
30 metil 2-benzil-3-[2-butil-4-chlor-1-[4-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il)benzil]-1H-imidazol-5-il]propenoinė rūgštis - kieta medžiaga (0.54 g; lyd. t. 155-160°C).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio struktūrinė formulė II:



arba jo farmaciškai tinkama druska:

20 kur

R_{310} yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas;

25 A_{190} yra deguonis, siera arba grupė, kurios formulė $-NR_{319}-$, kurioje R_{319} yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas;

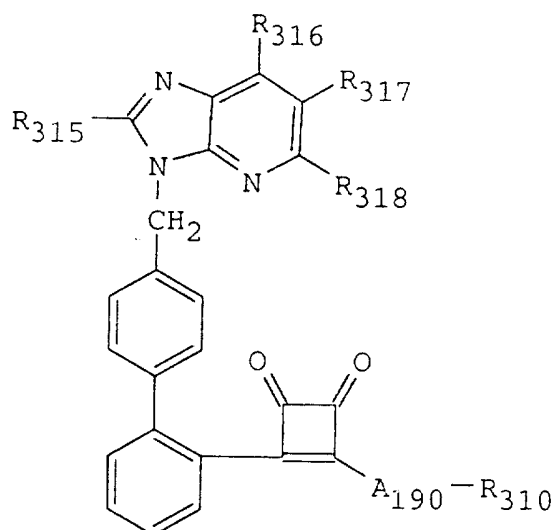
30 R_{311} , R_{312} , R_{313} ir R_{314} yra, nepriklausomai vienas nuo kito, vandenilis, fluoras, chloras, bromas, C_{1-4} -alkilas, C_{1-4} -alkoksigrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, C_{2-4} -alkoksikarbonilas, C_{1-4} -alkiltiogrupė, C_{1-4} -alkilsulfinilogrupė, C_{1-4} -alkilsulfonilogrupė, fenilas (kuriame, kaip pakaitai, gali būti C_{1-4} -alkilas, C_{1-4} -alkoksigrupė, fluoras, chloras arba bromas), C_{1-4} -alkilsulfonilaminogrupė, arba C_{1-4} -alkilaminosulfonilo grupė;

35

R_{315} yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas; ir

R_{316} , R_{317} ir R_{318} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas, nitrogrupė, fluoras, chloras, bromas, cianogrupė, formilas arba grupė, kurios formulė $-SO_2R_{320}$, $-SO_2NR_{321}R_{322}$ arba $-COR_{323}$ (kuriose R_{320} , R_{321} , R_{322} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas, g yra 1 arba 2, o R_{323} yra C_{1-4} -alkilas arba grupė, kurios formulė $-OR_{324}$ arba $-NR_{325}R_{326}$, kuriose R_{324} , R_{325} ir R_{326} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas).

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo struktūrinė formulė yra III:



(III),

kurioje

A_{190} , R_{310} , R_{315} , R_{316} , R_{317} ir R_{318} yra tokie, kaip ir 1 punkte;

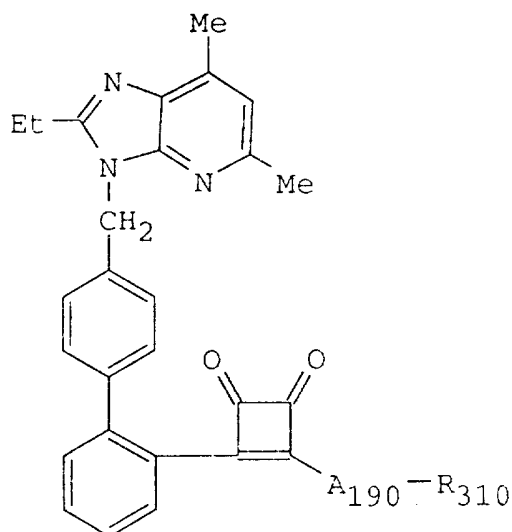
arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo struktūrinė formulė yra IV:

120

5

10



(IV),

kurioje

15

A₁₉₀ ir R₃₁₀ yra tokie, kaip ir 2 punkte;

arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

20

4. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 3 punktų, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame A₁₉₀ yra de-
guonis, o R₃₁₀ yra vandenilis.

5. Junginys, pasirinktas iš:

25

3-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-il-
metil)-bifenil-2-il] -4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-
diono;

30

3-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-il-
metil)-bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-diono;

3-amino-4-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pi-
rid-3-ilmetil)bifenil-2-il] ciklobut-3-en-1,2-diono;

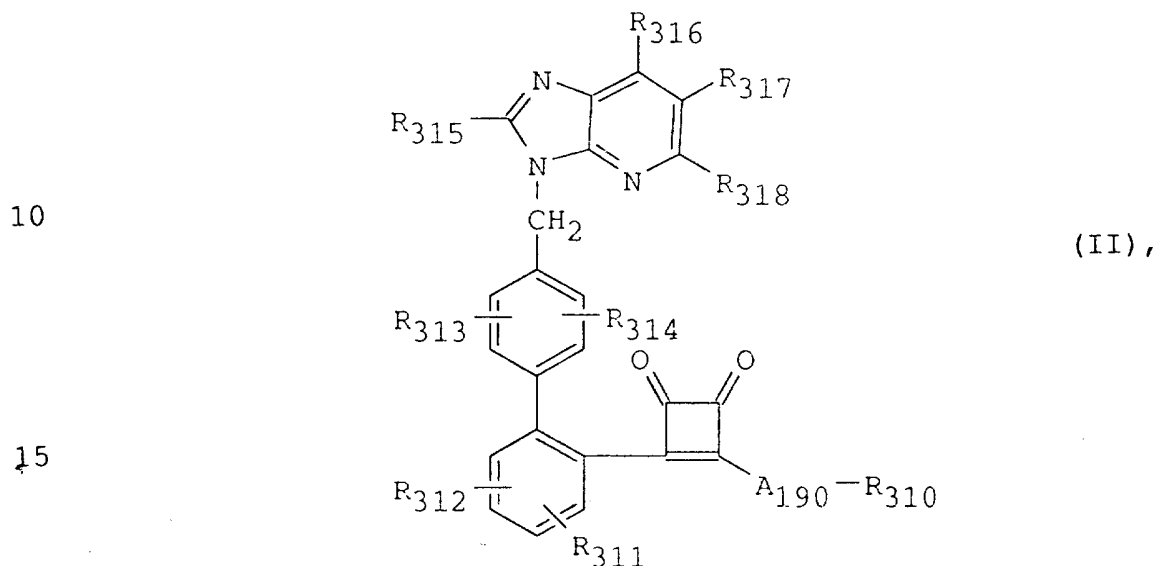
35

3-[4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-
ilmetil)-bifenil-2-il] -4-izopropoksiciklobut-3-en-1,2-
diono;

- 3-[4'-(5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-ilmetil)-bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-diono;
- 5 2-etil-3-[2-izopropoksi-3,4-dioksociklobut-1-en-il) bifenil-4-ilmetil] -5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo[4,5-b] piridin-6-sulfamido;
- 10 2-etil-3-[2'-(2-hidroksi-3,4-dioksociklobut-1-en-1-il) bifenil-4-ilmetil) -5,7,N,N-tetrametil-3H-imidazo[4,5-b] piridin-6-sulfamido;
- 15 3-[4'-(6-chlor-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-il-metil)bifenil-2-il] -4-hidroksiciklobut-3-en-1,2-diono;
- 20 2-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-il-metil)-bifenil-2-il] -3,4-dioksociklobut-1-en-1-il-oksimetilpivalato;
- 25 3-dimetilamino-4-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-ilmetil)bifenil-2-il] ciklobut-3-en-1,2-diono;
- 1-[2-[4'-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] pirid-3-ilmetil)-bifenil-2-il] -3,4-dioksociklobut-1-en-1-iloksi]-etilpivalato;
- arba jų farmaciškai tinkamų druskų.
- 30 6. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina II, III arba IV formulės junginys pagal bet kurį iš ankstesnio punkto kartu su farmaciškai tinkamu nešikliu arba skiedikliu.
- 35 7. Junginys, kurio formulė II, III arba IV, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 5 punktų, skirtas naudoti padidinto kraujospūdžio gydymui.

8. Junginio, kurio formulė II, III arba IV, pagal bet kurį iš nuo 1 iki 5 punktų, panaudojimas vaisto nuo padidinto kraujospūdžio gamybai.

5 9. Junginio, kurio formulė II:



kurioje

20

R_{310} yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas;

A_{190} yra deguonis, siera arba grupė, kurios formulė $-NR_{319}-$, kurioje R_{319} yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas;

25

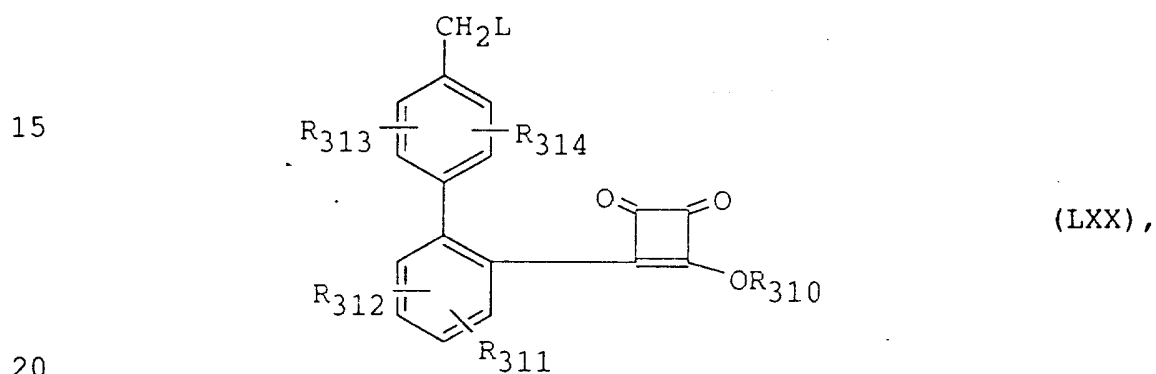
R_{311} , R_{312} , R_{313} ir R_{314} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, fluoras, chloras, bromas, C_{1-4} -alkilas, C_{1-4} -alkoksigrupė, nitrogrupė, cianogrupė, karboksilas, C_{2-4} -alkoksikarbonilas, C_{1-4} -alkiltiogrupė, C_{1-4} -alkilsulfonilo grupė, C_{1-4} -alkilsulfonilo grupė, fenilas (kuriam, kaip pakaitai, gali būti C_{1-4} -alkilas, C_{1-4} -alkoksigrupė, fluoras, chloras arba bromas), C_{1-4} -alkilsulfonilaminogrupė arba C_{1-4} -alkilaminosulfonilo grupė; R_{315} yra vandenilis arba C_{1-4} -alkilas; ir

35

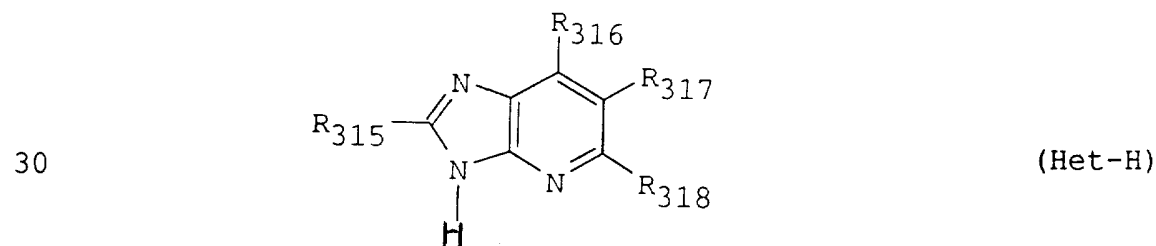
R_{316} , R_{317} ir R_{318} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, C_{1-4} -alkilas, nitrogrupė, fluoras, chloras,

bromas, cianogrupė, formilas arba grupė, kurios formulė
 $-\text{SO}_2\text{R}_{320}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{321}\text{R}_{322}$ arba $-\text{COR}_{323}$ (kur R_{320} , R_{321} , R_{322} , ne-
 priklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba C_{1-4} -
 alkilas, g yra 1 arba 2, o R_{323} yra C_{1-4} -alkilas arba
 5 grupė, kurios formulė $-\text{OR}_{324}$ arba $-\text{NR}_{325}\text{R}_{326}$, kur R_{324} , R_{325}
 ir R_{326} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis
 arba C_{1-4} -alkilas);

arba jo farmaciškai tinkamos druskos gavimo būdas, b e-
 10 s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kurio
 formulė LXX:



kurioje L yra atskylanti grupė,
 25 veikia junginiu, kurio formulė Het-H:



35 atliekant reakciją tirpiklyje, kuris yra inertiškas
 reakcijos sąlygoms.