



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

214 575 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 3418/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 10. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/606,631 1990. 10. 31. US

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 403/14
C 07 D 403/06
A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1992. 06. 29.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 04. 28.

(72) Feltaláló:

Poss, Michael Anthony, Lawrenceville, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

E. R. Squibb and Sons Inc., Princeton, New Jersey (US)

(74) Képvisező:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás indol- és benzimidazol-szubsztituált imidazolszármazékok, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új vegyületek és bázisokkal alkotott sóik, valamint ezeket tartalmazó, elsősorban magas vérnyomást csökkentő hatású gyógyszerkészítmények előállítására.

A képletben

X jelentése nitrogénatom vagy $\equiv C-R_4$ általános képletű csoport,

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport,

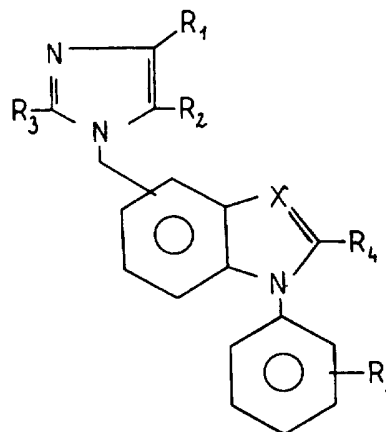
R_2 jelentése egy vagy több fluoratommal vagy egy hidroxicsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, formilcsoport vagy $-COOR_{11}$ általános képletű csoport, amelyben

R_{11} jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy 1-6 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy dihidroindenilcsoport,

R_3 jelentése 2-7 szénatomos alkilcsoport

R_4 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, egy vagy több halogénatommal

szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, karboxi- vagy 1-6 szénatomos alkojikarbonilcsoport és R_5 jelentése hidrogénatom, ciano-, karboxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 5-tetrazolil-csoport.



(I)

HU 214 575 B

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű, új, az angiotenzin II hormon hatását gátló, ennélfogva antihipertenzív gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosítható, szubsztituált imidazolok – beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat – előállítására. Az I általános képletben

X jelentése nitrogénatom vagy $\equiv\text{C}-\text{R}'_4$ általános képletű csoport,

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése egy vagy több fluoratommal vagy egy hidroxicsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, formilcsoport vagy $-\text{COOR}_{11}$ általános képletű csoport, amelyben

R₁₁ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy 1–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy di(1–4 szénatomos alkil)-karbamoilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy dihidroindenilcsoport,

R₃ jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport

R₄ és R'₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, karboxi- vagy 1–6 szénatomos alkoxikarbonilcsoport és

R₅ jelentése hidrogénatom, ciano-, karboxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 5-tetrazolil-csoport.

Az EP–A 429 257 számú leírás az I általános képletnek megfelelő, olyan indol-szubsztituált imidazol-származékot ismert, amelyekben az indolgyűrű 1-helyzetében kapcsolódó fenilcsoport 5-tetrazolil- vagy karboxicsoporttal szubsztituált.

Az I általános képletű vegyületeket a következő eljárásokkal állíthatjuk elő:

a) Egy II általános képletű vegyületet – a képletben R₁ és R₃ a fenti jelentésűek és R₂ a fenti jelentésű a hidroxil-metilcsoport kivételével – egy III általános képletű vegyülettel – a képletben X, R₄ és R₅ a fenti jelentésűek és L kilépő csoportot, előnyösen halogénatomot jelent – reagáltatunk, és/vagy

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ hidroxil-metilcsoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ formilcsoport, redukálunk, vagy

c) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ karboxicsoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ formilcsoport, oxidálunk, és/vagy

d) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂–COOR₁₁ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ karboxicsoport, észterezünk, és/vagy

e) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ karboxicsoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂–COOR₁₁ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, hidrolizálunk, és/vagy

f) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R'₄ és/vagy R₅ jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R'₄ és/vagy R₅ jelentése karboxicsoport, észterezünk, és/vagy

g) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R'₄ és/vagy R₅ jelentése karboxicsoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R'₄ és/vagy R₅ jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidrolizálunk, és/vagy

h) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ 5-tetrazolilcsoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₅ cianocsoport, szerves fémazidvegyülettel reagáltatunk, és/vagy

i) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R'₄ hidrogénatom, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R'₄ halogénatom, redukálunk.

Kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületet bázissal gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk.

A II általános képletű imidazolokat, amelyek képletében R₁ jelentése halogén-alkil-csoporttól különböző, egy V általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, ha azt piridinben valamilyen oxidálószerrel, például mangán-dioxiddal oxidáljuk.

A III általános képletű vegyületek előállítása úgy történhet, hogy egy VI általános képletű vegyületet, például piridinben, réz-oxid jelenlétében összekapcsolunk egy VII általános képletű vegyülettel, amelynek képletében X halogénatomot, elsősorban brómatomot jelent, majd az így kapott VIII általános képletű vegyület metilcsoportjára ismert módon egy kilépő csoportot, például brómatomot viszünk. Az így nyert termék a IIIa általános képlettel írható le, ahol a képletben L kilépő csoportot jelent.

A VI általános képletű vegyületek előállítására a szakirodalomból ismerünk eljárásokat, ilyet írnak le például az alábbi közleményben: J. Heterocyclic Chem. 25, 1 (1988).

Ha az előállítandó I általános képletű vegyület képletében X nitrogénatomot jelent, akkor úgy járhatunk el, hogy valamilyen bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, alkalmas oldószerben, például N,N-dimetil formamidban a IX képletű, Mathias és munkatársai szerint [Synthetic Communications 5, 461–469 (1975)] előállított vegyület egy X általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A reagáltatás eredményeképpen kapott XI általános képletű vegyületet ezt követően alkalmas oldószerben, például szén-tetrakloridban, valamilyen gyökös iniciátor, például 2,2'-azo-bisz(izobutironitril) jelenlétében N-bróm-szukcinimiddal bromozzuk, ily módon a megfelelő XII általános képletű vegyületet állítva elő, majd ezt összekapcsoljuk egy II általános képletű aldehiddel. Az így nyert XIII általános képletű aldehyd az ismert módon alakítható át a megfelelő XIV általános képletű vegyületté.

Egy XIV általános képletű vegyületből tributil-ón-aziddal állíthatjuk elő azokat az I általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X nitrogénatomot, R₅ tetrazolilcsoportot jelent. Ha viszont az előállítani kívánt I általános képletű vegyület képletében X nitrogénatomot jelent, de R₅ jelentése a tetrazolilcsoporttól különbözik, akkor a fenti szintézisúton haladva, a X általános képletű vegyület helyett a megfelelő VII általános képletű vegyületet reagáltatjuk.

A II általános képletű imidazolok, amelyek képletében R₁ jelentése halogén-alkil-csoport, a következő reakciólépéseken keresztül állíthatók elő: Egy XV általános képletű vegyületből indulunk ki, amelyet valamilyen sav, például ecetsav jelenlétében nátrium-nitrattal reagáltatva először a megfelelő XVI általános képletű köztiterméké alakítunk át, majd ezt ammónium-hidroxid jelenlétében reagáltatjuk egy XVII általános képletű aldehiddel. A keletkezett XVIII általános képletű vegyületet azután redukáljuk, például titán(III)-kloriddal, valamilyen puffer, célszerűen nátrium-acetát jelenlétében, ami a kívánt II általános képletű vegyületet eredményezi.

Azokat az I általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése nitrogénatom, előállíthatjuk egy IIIb általános képletű vegyület és egy II általános képletű vegyület összekapcsolásával. A reakció kivitelezése során a II és III általános képletű vegyületek kapcsolási reakciójával összefüggésben megadottak szerint járunk el.

A IIIb általános képletű vegyületek ismert eljárásokkal állíthatók elő. Például egy olyan IIIb általános képletű vegyület esetében, ahol a képletben R₄ halogén-alkilcsoportot jelent, úgy járunk el, hogy először egy XIX általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például dioxánban vagy piridinben egy XX általános képletű vegyülettel, például trifluor-ecetsavanhidriddel reagáltatunk, majd az így kapott XXI általános képletű köztitermékét redukáljuk. A redukálást végezhetjük például cinkkel, valamilyen sav, így kénsav jelenlétében, oldószerként vizet vagy metanolt alkalmazva, amikor is a megfelelő XXII általános képletű vegyület keletkezik. Ezt azután a fentebb leírtakkal összhangban, a IX, XI, XII, XIII és XIV általános képletű vegyületekkel kapcsolatban megadottakkal azonos módon eljárva alakíthatjuk át a kívánt I általános képletű terméké.

Ha egy olyan IIIb általános képletű vegyületet akarunk előállítani, amelynek képletében R₄ halogénatomot, például fluor- vagy brómatomot jelent, akkor azt az eljárást követhetjük, miszerint a IX képletű vegyületet először egy megfelelő N-védő csoport bevitelére alkalmas reagenssel, például [2-(klór-metoxi)-etil]-trimetil-szilánnal reagáltatjuk alkalmas oldószerben, például tetrahydrofuranban, valamilyen bázis, célszerűen nátrium-hidrid jelenlétében. Az így kapott XXIII képletű, védett származékot azután butil-lítiummal, majd attól függően, hogy milyen halogénatomot szándékozunk bevinni a molekulába, a XXIV képletű vegyülettel – ennek előállítását W. E. Barnette [J. Amer. Chem. Soc. 106, 452–454 (1984)] írta le – vagy N-brom-szukcinimiddal reagáltatjuk. Az első esetben a XXVa képletű fluorvegyület, az utóbbi esetben pedig a

XXVb képletű brómszármazék keletkezik. Ezek bármelyikéből úgy lépünk tovább, hogy ismert módon, például tetrahydrofuranban tetrabutyl-ammonium-fluoriddal lehasítjuk a védőcsoportot, ami a megfelelő XXVIa vagy XXVIb képletű köztitermékét eredményezi, és az így kapott köztitermékét a fentebb már tárgyalt módon, a kívánt I általános képletű vegyületté alakítjuk át.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületeket általában két nagy csoportba sorolhatjuk, amelyek az I' vagy I'' általános képletekkel – a képletekben az R₁–R₅ szimbólumok jelentése az I általános képlettel kapcsolatban megadottakkal azonos – írhatók le.

Különösen kiemelkedő jelentőségűek azok az I' általános képletű vegyületek, amelyek képletében R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, illetve trifluor-metil-csoport;

R₂ jelentése hidroxil-metil- vagy formilcsoport, illetve R₁₁–O–CO– általános képletű csoport;

R₃ jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport;

R₄ és R₄' jelentése hidrogénatom vagy karboxilcsoport; és

R₅ jelentése ortohelyzetű tetrazolilcsoport; továbbá azok az I'' általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, illetve halogénalkil-csoport;

R₂ jelentése hidroxil-metil- vagy formilcsoport, illetve R₁₁–O–CO– általános képletű csoport;

R₃ jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport;

R₄ jelentése hidrogénatom- vagy halogénatom, előnyösen bróm-, vagy fluoratom, illetve halogén-alkil-, előnyösen trifluor-metil-csoport; és

R₅ jelentése ortohelyzetű tetrazolilcsoport.

Az I általános képletű vegyületek az angiotenzin II hormon hatását gátló tulajdonságuknál fogva antihipertenzív gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként használhatók.

A renin néven ismert enzim hatására az angiotenzinogénből – ez egy, a vérplazmában található, úgynevezett pszeudoglobulin – angiotenzin I termelődik, majd ezt egy másik enzim, az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) alakítja át angiotenzin II-vé. Ez utóbbi egy rendkívül hatékony vérnyomásnövelő anyag, amelynek különböző emlős fajoknál, így az embernél is, a magasvérnyomás-betegség néhány formájának kialakulásában betöltött szerepe már általánosan elfogadott. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek megakadályozzák, hogy az angiotenzin II a célsejtek receptorain kifejtsa a hatását, miáltal gátolják ezen hormonreceptor kölcsönhatás következtében kialakuló vérnyomás-növekedést. Így tehát, ha a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek egyikét vagy ilyen vegyületek kombinációját tartalmazó gyógyszert adunk az angiotenzinfüggő magasvérnyomás-betegségben szenvedő, valamely emlős fajhoz tartozó egyednek, például embernek, akkor a beteg állapotát tekintve jelentős javulást érhetünk el. Akár egyetlen adagban, akár – célszerűen – 2–4 részletben adva, naponta és testtömegkilogrammonként mintegy 0,1–100 mg, előnyösen 1–15 mg hatóanyag elegendő a

vérnyomás csökkentéséhez. A hatóanyagot előnyösen orálisan juttatjuk a beteg szervezetébe, de teljesen megfelelő lehet az intranazális, a bőrön keresztül vagy parenterális úton, azaz az emésztőrendszer megkerülésével történő alkalmazás is, például a bőr alá, az izomba vagy a vénába adott, illetve intraperitoneális injekció formájában. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek azonfelül ugyancsak jó szolgálatot tehetnek vértulajásos szívelégtelenség, valamint a szívmegegyesülés gyógyszeres terápiája során.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket a magasvérnyomás-betegség kezelésére vizelethajtókkal kombinálva is alkalmazhatjuk gyógyszerkészítmények hatóanyagaként. Ezek a kombinált készítmények, amelyek mindkét hatóanyagot a kívánt hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségben tartalmazzák, és emlős fajok ilyen kezelést igénylő egyedeinek gyógykezelésére alkalmasak, a napi dózishoz megfelelő, azaz mintegy 30–600 mg, előnyösen 30–330 mg valamely I általános képletű vegyületből, és mintegy 15 és 300 mg, előnyösen 15 és 200 mg közötti mennyiségű vizelethajtóból állnak. A találmány szerinti hatóanyagokkal kombinálható vizelethajtóként például a következők vehetők számításba: a tiazid típusú diuretikumok, így klorotiazid, hidroklorotiazid, flumetiazid, hidroflumetiazid, bendroflumetiazid, metilklotiazid, triklórmotiazid, politiazid vagy benzotiazid, továbbá az etakrinsav, tikrinaftén, klórtalidon, furoszemid, muzolimin, bumetanid, triamterén, amilorid és a spironalakton, valamint mindezen vegyületek sói.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók. Ezeknek a gyógyszerkészítményeknek a formája lehet orális alkalmazásra szánt tabletta, kapszula vagy elixír, parenterális vagy intranazális alkalmazásra megfelelő steril oldat vagy szuszpenzió, valamint bőrön át felszívódó tapasz. A találmány szerint ezeket gyógyszerkészítményeket úgy állítjuk elő, hogy valamely I általános képletű vegyület 10 és 500 mg közötti mennyiségét fiziológiásan elfogadható hígító-, vivő-, töltő-, kötő- és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyagokkal, valamint tartósító, stabilizáló vagy ízjavító szerekkel összedolgozzuk, és a megfelelő, egységnyi dózist tartalmazó, a gyógyszerészeti általános ismert gyógyszerformák valamelyikévé alakítjuk. Ezekben a készítményekben vagy gyógyszerformákban a hatóanyag mennyisége úgy van megállapítva, hogy lehetővé tegye a fentebb tárgyalt dózishatárok között történő adagolást.

Az itt következő részben a találmány szerinti eljárást kiviteli példákon mutatjuk be.

1. példa

5-[-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil]-1-(2-karboxi-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-dilitium-só

A) 2-(4-Tolil-hidrazono)-propionsav-etil-észter

Bemérünk 1,2024 g (9,84 mmol, 1,0 ekvivalens) 4-tolilhidrazint, 1,08 ml (9,84 mmol, 1,0 ekvivalens) etil-piruvátot, 3,6 g, tömegarányát tekintve 300% 3A molekulaszármazékot és 9,8 ml metilén-dikloridot. A reakció-

elegyet szobahőmérsékleten keverjük 30 percig, majd vízmentes magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 2,095 g, amelyet minden további tisztítás vagy vizsgálat nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

B) 5-Metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

2,095 g (9,51 mmol, 1 ekvivalens) fenti, az A) pontban megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 9,8 ml vízmentes etanolban, majd sósavgázt buborékolatunk az oldaton keresztül mindaddig, amíg a kiindulási vegyület teljesen elreagál, ez mintegy 45 percet vesz igénybe. A reakcióelegyet akkor bepároljuk, a maradékot feloldjuk etil-acetátban és mossuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük, majd bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 60 g szilikagélen tisztítjuk, előbb toluollal, majd kloroform-hexán 1:4 eleggyel, végül dietil-éter és hexán 2:3 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,5187 g termék a címben megnevezett vegyület.

C) Etil-(2-bróm-benzoát)

Bemérünk 2,005 g (9,47 mmol), 1,0 ekvivalens) 2-bróm-benzooesavat, 1,60 ml (19,9 mmol, 2,0 ekvivalens) etil-jodidot, 1,68 g (19,9 mmol, 2,0 ekvivalens) nátrium-hidrogén-karbonátot és 10 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 4 teljes napon át, majd 20 ml vízzel meghígítjuk és háromszor 20 ml 1:1 arányú dietil-éter-hexán eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot mossuk 20 ml 10%-os vizes nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, 20 ml vízzel, valamint 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal, azután nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 50 g szilikagélen tisztítjuk, dietil-éter és hexán 1:6 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 2,17 g.

D) 1-[2-(Etoxi-karbonil)-fenil]-5-metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

603 mg (2,97 mmol, 1,0 ekvivalens), a B) pont címeiben megnevezett vegyület, 1,699 g (7,42 mmol, 2,5 ekvivalens) fenti, a C) pontban leírtak szerint előállított termék, 424 mg (2,97 mmol, 1,0 ekvivalens) réz(I)-oxid és 3,0 ml piridin elegyét 130 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 3 óra hosszáig. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, majd egyesítjük egy korábbi, ugyanezen előírat szerint készült termékkel, és az oldatot celiten átszűrjük. A szűrletet mossuk háromszor 30 ml vízzel, kétszer 30 ml 0,5 M sósavval, és egyszer 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 45 g szilikagélen tisztítjuk, dietil-éter és hexán 1:8 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Ilyen módon 1,0246 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

E) 5-(Bróm-metil)-1-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

Bemérünk 1,0084 g (2,87 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, D) pont szerinti terméket, 531,4 mg (2,96 mmol, 1,03 ekvivalens) N-bróm-szukcinimidet, 20,2 mg, tömegarányát tekintve 2% 2,2'-azo-bisz(izobutironitril)-t és 47,8 ml szén-tetrakloridot, 80 °C-ra melegítjük az elegyet és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszáig. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet 0 °C-ra, szűrjük és bepároljuk, majd a párlási maradékot kromatográfiás eljárással 45 g szilikagélen tisztítjuk, dietil-éter és he-

xán 1:8 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,0524 g termék a címben megnevezett vegyület.

F) *Etil-pentánimidát-hidroklorid*

92,0 g (1,08 mol) valerionitril és 64 ml (1,08 mol) vízmentes etanol elegyét egy literes gömblobbikba töltjük, pontosan lemérjük, majd az elegyet lehűtjük 0 °C-ra és sósavgázt buborékoltatunk át rajta. A lombikot időnként visszamérjük, és mindaddig folytatjuk a sósavgáz átvezetését az elegyen, amíg a tömeggyarapodás meghaladja a 39 g-ot (1,08 mol). Ekkor a lombikot lezárjuk, és a tartalmát 6 napig 0 °C-on állni hagyjuk, majd 650 ml dietil-étert adunk hozzá, lehűtjük -30 °C-ra, és még 24 óra hosszáig ezen a hőmérsékleten tartjuk. A kivált szilárd terméket szűrőre gyűjtjük, majd gyorsan átvisszük egy nagy főzőpohárba, hideg dietil-éterrel eldörzsöljük és ismét szűrjük. A kiszűrt terméket ezután vákuumban megszáritjuk, amikor is pergő, fehér kristályok formájában 95 g cím szerinti vegyületet kapunk.

G) *2-Butil-4-(hidroxi-metil)-imidazol*

Egy 300 ml-es, saválló acélból készült, Parr-féle nyomásálló edénybe bemérünk 5,0 g (55 mmol) 1,3-dihidroxi-aceton dimert, majd szárazjeges fürdőben hűtjük 1 óra hosszat. Ezalatt a készülék fedelét a helyére tesszük és gyenge vákuummal megszívva az autoklávot biztosítjuk, hogy a helyén maradjon, viszont a rögzítő szerkezetet, amelynek az a rendeltetése, hogy nyomás ellenében megtartsa a fedelet, a könnyebb kezelhetőség végett nem hűtjük. Amikor az autokláv megfelelően lehűlt, egy 250 ml-es, szárazjeges hűtővel ellátott, háromnyakú lombikban -78 °C-on ammóniagázt cseppfolyósítunk. Felengedve a vákuumot levesszük az autokláv tetejét, majd behelyezünk 9,1 g (55 mmol) fenti, az F) pontban megadottak szerint előállított vegyületet, valamint haladéktalanul betöltjük a 250 ml-es lombikban összegyűlt, mintegy 55 ml cseppfolyós ammóniát. Az autoklávot lezárjuk, a fedelét megfelelően rögzítjük, majd eltávolítjuk a szárazjeges fürdőt, és a készüléket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután az autoklávot félig belemérítjük egy olajfürdőbe, a fürdőt felmelegítjük 75 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten folytatjuk a reagáltatást 3 órán át, miközben a készülékben a nyomás mintegy 22 barra emelkedik. A reakcióidő leteltével a készüléket hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, ekkor a nyomás 7 bar alá esik, majd óvatosan kissé megnyitjuk a nyomáscsökkentő szelepet és elpárologtatjuk az ammóniát, ami egyben hűti is az autoklávot. A nyomás teljes kiegyenlítését követően az autoklávot felnyitjuk, és a tartalmát áttöltjük egy közönséges lombikba, majd acetonitrillel átöblítjük. Vákuumban bepároljuk a reakcióelegyet, és a párlási maradékot

flash-kromatográfiás eljárással 1500 g szilikagélen tisztítjuk, kloroform, metanol és ammónium-hidroxid 80:20:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A főterméket ($R_f = 0,5$) tartalmazó frakciókat egyesítjük, az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékot 200 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. Az így kapott 5,74 g fehér, kristályos, 92–93 °C olvadáspontú termék a címben megnevezett vegyület.

H) *2-Butil-1H-imidazol-5-karbaldehid*

3,0 g (19,5 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, G) pont szerinti terméket feloldunk 100 ml piridinben, és az oldatot felmelegítjük 100 °C-ra. Beadagolunk 20 g (230 mmol, 11,8 ekvivalens) mangán(IV)-oxidot, és egy óra hosszat 100 °C-ra keverjük az elegyet, majd szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A párlási maradékot dietil-éterrel eldörzsölve 2,0 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja 113,5–114,5 °C.

I) *5-[(2-Butil-5-formil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter*

207,4 mg (1,36 mmol, 1,1 ekvivalens) fenti, a H) pontban megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 3,09 ml tetrahidrofurán és 1,03 ml N,N-dimetil-formamid elegyében, az oldatot lehűtjük 0 °C-ra, majd hozzáadunk 1,90 ml (1,42 mmol, 1,15 ekvivalens) 0,75 M toluolos kálium-hexametil-diszilazán-oldatot. A reakcióelegyet 10 percig 0 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 533 mg (1,24 mmol, 1,0 ekvivalens), az E) pont címében megnevezett vegyület 2,0 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. Négyórányi kevertetés után a reakcióelegyet telített, vizes ammónium-klorid-oldattal megbontjuk, majd háromszor egymást követően etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 20 g szilikagélen tisztítjuk, toluol és acetone 8:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 517 mg, a címben megnevezett észtert kapunk.

J) *5-[(2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il)-metil]-1-[2-(etoxi-karbonil)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter*

10,3 ml vízmentes etanolban feloldunk 517 mg (1,03 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az I) pontban leírtak szerint előállított vegyületet, az oldatot lehűtjük 0 °C-ra és hozzáadjuk 38,8 mg (1,03 mmol, 1,0 ekvivalens) nátrium-(tetrahidrido-borát) 3,9 ml vízmentes etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet 20 percig 0 °C-on keverjük, majd 1 M sósavval 4-es pH-ra savanyítva leállítjuk a reakciót, és az oldatot bepároljuk. A párlási maradékot vízben oldjuk, és háromszor egymást követően etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással 20 g szilikagélen tisztítjuk, kloroform, metanol és ammónium-hidroxid 30:1, 2:0,05 arányú elegyével eluálva az oszlopot; aminek eredményeképpen 345 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

K) 5-*{[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil}-1-(2-karboxi-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-dilitium-só*

345 mg (0,685 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, J) pont szerinti észtert feloldunk 5,0 ml metanolban, majd hozzáadunk 5,0 ml (5,0 mmol, 7,3 ekvivalens) 1 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 20 órán át, majd bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk és kromatográfiás eljárással 20 mg HP-20 gyantán tisztítjuk, 100 ml vízzel, 120 ml 1% acetont tartalmazó vízzel, 120 ml 3% acetont tartalmazó vízzel, valamint 120 ml 5% acetont tartalmazó vizes eleggyel eluálva az oszlopot. Az oszlopról összegyűjtött oldatot mintegy 50 ml-re bepároljuk, majd liofilizáljuk. Az anyagnak ezután felvesszük a ¹³C- és ¹H-NMR-spektrumát, majd ismét feloldjuk vízben, polikarbonát membránszűrőn megsűrjük és újból liofilizáljuk. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 277,4 mg. Olvadáspontja 250 °C felett van.

2. példa

2-*[5-*{[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-monolitium-só**

A) 2-*(5-Metil-1H-indol-1-il)-benzoesav-etil-észter*

Bemérünk 730,6 mg (5,57 mmol, 1,0 ekvivalens) 5-metil-indolt, 3,189 g (13,9 mmol, 2,5 ekvivalens), az 1. példa C) pontjában leírtak szerint előállított vegyületet, 797 mg (5,57 mmol, 1,0 ekvivalens) rész(I)-oxidot és 5,6 ml piridint. A reakcióelegyet 120 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 3 óra hosszáig, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, etil-acetáttal meghigítjük és celitrezegen átsűrjük. A szűrletet kétszer vízzel, majd kétszer egymást követően 1 M vizes sósavval, végül egyszer telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átsűrjük, és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 50 g szilikagélen tisztítjuk, hexán és dietil-éter előbb 40:1, majd 20:1 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 848 mg termék a címben megnevezett vegyület.

B) 2-*[3-(és 2,3-Di)-bróm-5-(bróm-metil)-1H-indol-1-il]-benzoesav-etil-észter*

Bemérünk 834,7 mg (2,99 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, A) pont szerinti terméket, 1,074 g (6,04 mmol, 2,02 ekvivalens) N-bróm-szukcinimidet, 25,0 mg, tömegarányát tekintve 3% 2,2-azo-bisz(izobutironitril)-t és 49,8 ml szén-tetrakloridot.

A reakcióelegyet 80 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 2,5 óra hosszát, majd szobahőmérsékletre hűtjük és bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk 50 ml 1:1 arányú dietil-éter-hexán elegyben, amelyhez még 5 ml kloroformot is adunk, azután az oldatot szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A nyersterméket kromatográfiás eljárással 50 g szilikagélen tisztítjuk, hexán és dietil-éter előbb 30:1, majd 15:1 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott anyag a címben megnevezett dibrom- és tribromszármazék keveréke, amelynek tömege 747,7 mg.

C) 2-*[3- és (2,3-Di)bróm-5-*{[2-butil-5-formil-1H-imidazol-1-il]-metil}-1H-indol-1-il}-benzoesav-etil-észter**

273,7 mg (1,80 mmol, 1,15 ekvivalens), az 1. példa

5 H) pontjában megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 3,90 ml tetrahidrofurán és 1,30 ml N,N-dimetil-formamid elegyében, az oldatot lehűtjük 0 °C-ra, majd 2,68 ml (1,88 mmol, 1,2 ekvivalens) 0,7 M toluolos kálium-hexametil-diszilazán-oldatot adunk hozzá. Szobahőmérsékletre melegítjük a reakcióelegyet, majd 15 perc múlva ismét visszahűtjük 0 °C-ra, és hozzáadunk 607,1 mg (1,56 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, B) pont szerinti keverék 1,56 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A hűtőfürdőben hagyjuk a jeget elolvadni, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 3 teljes napig, majd 15 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adva hozzá megbontjuk, végül háromszor 15 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átsűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 35 g szilikagélen tisztítjuk, először 14:1 arányú, majd 10:1 arányú toluol-aceton eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett di- és tribromvegyület keveréke, a

25 tömege 469,2 mg.

D) 2-*[3-(és 2,3-Di)bróm-5-*{[2-butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-etil-észter**

10,2 ml vízmentes etanolban feloldunk 469,2 mg

30 (1,02 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, C) pont szerinti keverék terméket, majd szobahőmérsékleten hozzáadunk 38,6 mg (1,02 mmol, 1,0 ekvivalens) nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot 3,9 ml vízmentes etanolban oldva. A reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 M sósavval megsavanyítjuk és bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk vízben, háromszor egymást követően extraháljuk etil-acetáttal, és a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átsűrjük, végül az oldószert elpárologtatjuk. 40 A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással 18 g szilikagélen tisztítjuk, kloroform, metanol és ammónium-hidroxid előbb 30:0,8: 0,05, majd 30:1:0,05, végül 30:2:0,05 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett mono- és 45 dibromvegyület keveréke, a tömege 466,1 mg.

E) 2-*[5-*{[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-etil-észter**

Bemérünk 420 mg (0,823 mmol, 1,0 ekvivalens)

50 fenti, a D) pontban leírtak szerint kapott keverék terméket, 0,34 ml (2,47 mmol, 3,0 ekvivalens) trietil-amint, 84 mg, tömegarányát tekintve 20%, csontszénre lecsapott palládium-hidroxidot és 16,4 ml vízmentes etanol. A reakcióelegyet hidrogéngáz atmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük 45 percig, majd etanollal meghigítjük, cellulózzrétegen átsűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 10 g szilikagélen tisztítjuk, az eluens egymást követően hexán, aceton és ammónium-hidroxid 20:10:0,05, 20:20:0,05 és 10:20:0,05 arányú elegye. Az így kapott 321,3 mg 60 termék a címben megnevezett vegyület.

F) 2-[5-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-monolitium-só

252,7 mg (0,586 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az E) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 1 ml metanolban, hozzáadunk 1,0 ml (1,0 mmol, 1,7 ekvivalens) 1 M vizes lítium-hidroxid-oldatot, majd az elegyet 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük, végül bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk és kromatográfiás eljárással HP-20 gyantán tisztítjuk, először 100 ml vízzel, azután 75 ml 2% acetont tartalmazó vízzel, majd 100 ml 10% acetont tartalmazó vizes eleggyel, végül 100 ml 20%-os acetont tartalmazó vizes eleggyel eluálva az oszlopot. Az összegyűjtött frakciókat hozzávetőlegesen 50 ml-re bepároljuk, majd liofilizáljuk. A visszamaradó anyagnak felvesszük a ¹³C- és ¹H-NMR-spektrumát, azután újból feloldjuk 20 ml vízben, polikarbonát membránszűrőn megsűrjük az oldatot és ismét liofilizáljuk. Ilyen módon 184,1 g, a címben megnevezett terméket kapunk. Olvadáspontja 152–166 °C.

3. példa

5-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-monolitium-só

A) 1-Fenil-5-metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

5 ml piridinben feloldunk 1,016 g (5,0 mmol, 1,0 ekvivalens), az 1. példa B) pontjában leírtak szerint előállított indolszármazékot és 1,32 ml (12,5 mmol, 2,5 ekvivalens) bróm-benzolt, 715 mg (5,0 mmol, 1,0 ekvivalens) rész(I)-oxidot adunk az oldathoz, majd felmelegítjük 130 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 5,5 óra hosszáig, miközben 2,5 óra elteltével további 0,4 ml bróm-benzolt és 215 mg rész(I)-oxidot adunk az elegyhez. Lehűlés után a reakcióelegyet etil-acetáttal meghígítjuk és celitrétegen megsűrjük, majd a szűrletet mossuk háromszor 50 ml vízzel, kétszer 50 ml 0,5 M sósavval és 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban oldószermentesre pároljuk. A barna maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 10% dietil-étert tartalmazó hexános oldószer-eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 1,107 g, vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,48 (szilikagél, dietil-éter:hexán = 1:3).

B) 5-(Bróm-metil)-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

1,105 g (3,96 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, A) pont szerinti termék, 726 mg (4,08 mmol, 1,03 ekvivalens) N-bróm-szukcinimid és 22 mg, tömegarányát tekintve 2% 2,2'-azo-bisz(izobutironitril) elegyét 40 ml széntetrakloridban 80-90 °C-os olajfürdőn melegítjük 75 percig. A reakcióelegyet ezután lehűtjük 0 °C-ra, a szilárd csapadékot kiszűrjük és szén-tetrakloriddal mossuk, majd a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 10% dietil-étert tartalmazó hexános oldószer-eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 872 mg, vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,42 (szilikagél, dietil-éter:hexán = 1:3).

C) 5-{{2-Butil-5-formil-1H-imidazol-1-il}-metil}-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

105 mg (0,69 mmol, 1,15 ekvivalens), az 1. példa

H) pontjában megadottak szerint előállított imidazol-karbaldehidet argongáz alatt feloldunk 1,44 ml frissen desztillált tetrahidrofuran és 0,48 ml N,N-dimetil-formamid elegyében. Miközben jeges fürdővel hűtjük az elegyet, cseppenként beadagolunk 1,03 ml (0,72 mmol, 1,2 ekvivalens) 0,7 M toluolos kálium-hexametil-diszilazán-oldatot. Ezt követően eltávolítjuk a hűtő fürdőt, 20 percig keverjük az elegyet, majd ismét jégfürdőbe helyezzük, és hozzáadjuk 215 mg (0,6 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, B) pont szerinti vegyület 1 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet 15 hagyjuk lassan felmelegedni, szobahőmérsékleten keverjük éjszakán át, majd telített ammónium-klorid-oldatot adva hozzá, a reakciót leállítjuk, és a terméket háromszor 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített oldószeres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban oldószermentesre pároljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, kezdetben acetont és toluolt 1:15, majd 1:12, végül 1:10 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 251 mg, vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,30 (szilikagél, acetontoluol = 1:4).

D) 5-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

251 mg (0,58 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, a C)

30 pontban megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 5,8 ml etanolban, és hozzáadunk 22 mg (0,58 mmol, 1,0 ekvivalens) nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot 2 ml etanolban oldva. 75 perc múlva a reakcióelegyet 1 M sósavval pH 4-re savanyítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékhoz vizet adunk, azután az oldatot szilárd nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával meglúgosítjuk, majd a terméket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószeres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szárazra pároljuk, majd a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Az eluálást 0,05% ammónium-hidroxidot tartalmazó hexán-acetont eleggyel végezzük, 1:1 arányú eleggyel kezdve, majd 1:2 arányú eleggyel folytatva, aminek eredményeképpen 219 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f értéke: 0,31 (szilikagél, hexán:acetontoluol = 1:1 + ammónium-hidroxid).

E) 5-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1-fenil-1H-indol-2-karbonsav-monolitium-só

218 mg (0,507 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, D) pont szerinti vegyületet feloldunk 2,5 ml metanolban, hozzáadunk 1,5 ml 1 M lítium-hidroxid-oldatot, aminek következtében csapadék válik ki az oldatból. A zavaros elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot vízben oldjuk. A vizes oldatot felvisszük egy 20 ml-es, HP-20 gyantával töltött oszlopra, az oszlopot olyan mennyiségű (hozzávetőlegesen 250 ml) vízzel mossuk,

hogy az eluátum kémhatása semleges legyen, majd növekvő mennyiségű acetont tartalmazó vizes eleggyel, így 100 ml 5%-os, 100 ml 10%-os és 100 ml 15%-os eleggyel eluáljuk a terméket, amely a 10 és 15% acetont tartalmazó eleggyel jön le. Ezeket a frakciókat egyesítjük, vákuumban egészen kis térfogatra bepároljuk, majd az oldatot liofilizáljuk. Az így kapott anyagnak felvesszük az NMR-spektrumát, majd visszanyerjük, ismét feloldjuk vízben, az oldatot polikarbonát membránszűrőn megsűrjük és újból liofilizáljuk. Ilyen módon 164 mg, a címben megnevezett terméket kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 140–165 °C.

4. példa

2-[4-{{2-Butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-monolítium-só

A) (2-Metil-G-nitro-fenil)-acetaldehid-szemikarbazon 1,77 ml (13,23 mmol, 1,0 ekvivalens) 3-nitro-oxilol, 2,11 ml (15,88 mmol, 1,2 ekvivalens) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál, 7,35 ml N,N-dimetil-formamid és 1,32 ml (15,88 mmol, 1,2 ekvivalens) pirrolidin elegyét 110 °C-on reagáltatjuk 8 órán át, majd szobahőmérsékletre hűtjük és bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk 7,35 ml N,N-dimetil-formamidban, szobahőmérsékleten hozzáadjuk 1,55 g (13,89 mmol, 1,05 ekvivalens) szemikarbazid-hidroklorid 1,2 ml (14,55 mmol, 1,1 ekvivalens) tömény sósav és 16,5 ml víz elegyével készült oldatát, majd az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, azután lehűtjük 0 °C-ra és szűrjük. A szűrőn maradt anyagot mossuk 30 ml vízzel, 15 ml hideg etanollal és 25 ml dietil-éterrel, majd vákuumban megszáritjuk, aminek eredményeképpen 2,44 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) 4-Metil-1H-indol

Egy Parr-féle készülékbe bemérünk 206,6 mg (0,875 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az A) pontban leírtak szerint kapott terméket, 1,75 ml etanolt és 41,3 mg, a tömegarányát tekintve 20%-nak megfelelő mennyiségű, 10%-os csontszén palládiumkatalizátort, majd az elegyet 4,1 bar nyomású hidrogéngáz atmoszférában 5 óra hosszat rázatjuk. Ezután a reakcióelegyet metanollal meghígítjuk, cellulózrétegen megsűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfias eljárással 5 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, kloroform és hexán 4:1 majd később 3:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 101,7 mg.

C) 2-(4-Metil-1H-indol-1-il)-benzoesav-etil-észter

101,5 mg (0,774 mmol, 1,0 ekvivalens), a fenti B) pontban megnevezett vegyület, 433 mg (1,93 mmol, 2,5 ekvivalens), az 1. példa C) pontjában megadottak szerint előállított etil-(2-bróm-benzoát), 132,9 mg (0,928 mmol, 1,2 ekvivalens) réz(I)-oxid és 0,77 ml piridin elegyét 130 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 óra hosszáig. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és celitrétegen átsűrjük. A szűrletet kétszer vízzel, kétszer 1 M sósavval, majd egyszer telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátri-

um-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átsűrjük, végül bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfias eljárással 10 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, kezdetben toluol és hexán 1:2 arányú elegyével, majd ezt követően dietil-éter és hexán 1:10 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az egyszer tisztított terméket 10 g Merck-féle szilikagélen ismételt kromatografáljuk, ekkor az eluens dietil-éter és hexán 1:40, majd 1:10 arányú elegye. Az így kapott 154 mg termék a címben megnevezett vegyület.

D) 2-(3-(és 2,3-Di)bróm-4-(bróm-metil)-1H-indol-1-il)-benzoesav-etil-észter

Bemérünk 146,8 mg (0,526 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, a C) pontban leírtak szerint kapott terméket, 15 188,9 mg (1,06 mmol, 2,02 ekvivalens) N-brómszukcinimidet, 4,4 mg, tömegarányát tekintve 2% 2,2'-azo-bisz(izobutironitril)-t (Chemical Dynamic Corp.) és 8,8 ml szén-tetrakloridot. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, és 30 perc múlva 1 cseppjét keményítővel és kálium-jodiddal átítatott reagens papíron megvizsgáljuk. Ha a próba negatív, akkor az elegyet lehűtjük 0 °C-ra, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A párlási maradékot 10 g Merck-féle szilikagélen kromatográfias eljárással tisztítjuk, kezdetben 1:40, majd 1:10 arányú dietil-éter-hexán eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett di- és tribrómszármazék keveréke, a tömege 112,7 mg.

E) 2-(3-(és 2,3-Di)bróm-4-[(2-butil-5-formil-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-indol-1-il)-benzoesav-etil-észter

112,7 mg (0,258 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, D) pont szerinti terméket és 43,2 mg (0,284 mmol, 1,1 ekvivalens), az 1. példa H) pontjában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 0,52 ml terc-butil-alkohol és 0,26 ml tetrahidrofuran elegyében. Az oldathoz 36,5 mg (0,309 mmol, 1,2 ekvivalens) kálium-(terc-butilát)-ot adunk, majd szobahőmérsékleten keverjük 4 óra hosszáig. Ekkor további 0,26 ml terc-butil-alkoholt adunk a reakcióelegyhez, felmelegítjük 60 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 30 percig, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és telített, vizes ammónium-klorid-oldattal leállítjuk a reakciót. Háromszor egymást követően etil-acetáttal extraháljuk az elegyet, a szerves oldószeres extraktumot azután nátrium-szulfát felett szárítjuk, magnézium-szulfáton átsűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot 5 g Merck-féle szilikagélen kromatográfias eljárással tisztítjuk, toluol és acetón 12:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 128 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

F) 2-(3-(és 2,3-Di)bróm-4-{{2-butil-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1H-indol-1-il)-benzoesav-etil-észter

123,3 mg (0,242 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az E) 55 pontban megnevezett vegyületet feloldunk 2,4 ml etanolban, majd szobahőmérsékleten hozzáadjuk 9,2 g (0,242 mmol, 1,0 ekvivalens) nátrium-[tetrahidrido-borát] 0,92 ml etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet egy óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 60 1 M sósavval megbontjuk és bepároljuk. A maradékhoz

telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, és az így kapott vizes elegyet háromszor egymást követően etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton átszűrjük, majd elpárologtatjuk az oldószert, és a visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással 5 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, kloroform, metanol és ammónium-hidroxid 30:0, 8:0,05 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a cím szerinti vegyület, amelynek a tömege 125,2 mg.

G) 2-[4-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-ill}-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-etil-észter 117,4 mg (0,230 mmol, 1,0 ekvivalens), a fenti H) pontban leírtak szerint előállított vegyülethez 23,5 mg, tömegarányát tekintve 20% csontszénre lecsapott palládium-hidroxidot, 0,10 ml (0,690 mmol, 3,0 ekvivalens) trietil-amint és 4,6 ml etanolt adunk. Az elegyet 45 percig hidrogéngáz atmoszférában keverjük, majd etanollal meghígítjük, cellulózrétegen megsűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot 5 g Merck-féle szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, kloroform, metanol és ammónium-hidroxid 30:0, 7:0,05 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 65,2 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

H) 2-[4-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-1H-imidazol-1-il}-metil}-1H-indol-1-il]-benzoesav-monolítium-só 1 ml metanolban feloldunk 65,2 mg (0,151 mmol, 1,0 ekvivalens), a fenti G) pontban leírtak szerint előállított vegyületet, hozzáadunk 1 ml 1 M vizes lítium-hidroxid-oldatot, majd az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 3 napon át, azután bepároljuk. A párlási maradékot 10 g HP-20 gyantán kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az alábbi sorrendben 100 ml vízzel, 80 ml 5% acetont tartalmazó vízzel, 80 ml 10% acetont tartalmazó vizes eleggyel, 80 ml 20% acetont tartalmazó vizes eleggyel és 80 ml 20%-os aceton-víz eleggyel eluálva az oszlopot. A kívánt terméket a 10% és 35% közötti koncentrációjú eleggyel eluáljuk, és az így összegyűjtött frakciót mintegy 25 ml-re betöményítjük, majd liofilizáljuk. Az NMR-spektrum felvétele után az anyagot újból feloldjuk 15 ml vízben, polikarbonát membránszűrőn megsűrjük, és az oldatot ismét liofilizáljuk, aminek eredményeképpen 64,7 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. Olvadáspontja bomlás közben 154–158 °C.

5. példa

5-{{2-Butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il}-metil}1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-dilitium-só

A) 1-(2-Ciano-fenil)-5-metil-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter Bemérünk 2,027 g (9,975 mmol, 1,0 ekvivalens), az 1. példa B) pontjában megadottak szerint előállított vegyületet, 2,76 g (19,95 mmol, 2,0 ekvivalens) kálium-karbonátot, 2,71 ml (24,9 mmol, 2,5 ekvivalens) 2-fluor-benzonitrilt, 263 mg (0,99 mmol, 0,1 ekvivalens) 18-korona-6-étert és 20 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 150±5 °C-os olajfürdőbe helyezük és kevertetjük, miközben 3,5 óra elteltével további 1,1 ml (9,975 mmol, 1,0 ekvivalens) 2-fluor-benzo-

nitrilt, valamint a reagáltatás kezdetétől számított 18 óra múlva újabb 263 mg (0,1 ekvivalens) 18-korona-6-étert adunk hozzá. Összesen 28 órányi reagáltatás után az elegyet lehűtjük, vízzel meghígítjük, majd háromszor egymást követően 100 ml 1:1 arányú dietil-éter-hexán eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot mossuk egyszer vízzel és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban oldószertmentesre pároljuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással 150 g szilikagélen tisztítjuk, a gyorsabban vándorló szennyezőst toluol és hexán 2:1 arányú elegyével, a kívánt terméket pedig tiszta toluollal eluálva az oszlopról. Az így kapott 1,88 g termék a címben megnevezett vegyület, amelynek a vékonyréteg-kromatográfiás R_F-értéke: 0,41 (szilikagél, 5% etil-acetát toluolban, UV).

B) 5-(Bróm-metil)-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

1,88 g (6,17 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az A) pontban megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 62 ml szén-tetrakloridban, 1,13 g (6,36 mmol, 1,03 ekvivalens) N-bróm-szukcinimidet és 38 mg, tömegarányát tekintve 2% 2,2'-azo-bisz(izobutironitril)-t (Chemical Dynamics Corp.) adunk az oldathoz, majd 5 óra hosszáig visszacsépegő hűtő alatt forraljuk. Keményítővel és kálium-jodiddal átítatott reagens papírral megvizsgáljuk a reakcióelegy egy cseppjét, és negatív próba esetén jeges fürdővel lehűtjük az elegyet, a szilárd anyagot kiszűrjük, hideg szén-tetrakloriddal mossuk, végül a szűrletet szárazra pároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 180 g szilikagélen tisztítjuk, 5% acetont tartalmazó hexános oldószerrel eluálva az oszlopról a kevésbé poláros komponenst, majd 10%-os aceton-hexánnal folytatva az eluálást, aminek eredményeképpen 1,54 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_F-értéke: 0,29 (szilikagél, 20% aceton hexánban, UV).

C) 2-Butil-5-formil-4-klór-imidazol

6,5 g (39,9 mmol), az 1. példa G) pontjában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 40 ml vízmentes etanol és 80 ml tetrahidrofuran elegyében, az oldatot jeges fürdővel hűtjük és kis részletekben, mintegy 60 perc alatt hozzáadunk 5,9 g (44,4 mmol) N-klór-szukcinimidet. A reakcióelegyet még 30 percig jeges hűtés mellett, majd újabb 30 percig 25 °C-on keverjük, amikor is a keményítővel és kálium-jodiddal átítatott reagens papírral elvégzett próbának negatív eredményt kell adnia. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 400 ml dietil-éterrel eldörzsöljük, aminek eredményeképpen sárgásbarna, szilárd anyagot kapunk. Az éteres anyalúgot bepároljuk, és a visszamaradó anyagot megint csak eldörzsöljük, ezuttal 40 ml dietil-éterrel, ily módon további adaggal szaporítva a sárgásbarna, szilárd terméket. Az egyesített szilárd anyagot feloldjuk piridinben, az oldatot felmelegítjük 100 °C-ra és 20 g mangán-dioxidot adunk hozzá, majd az így kapott fekete szuszpenziót 100 °C-on keverjük egy óra hosszáig, azután forrón szűrjük és bepároljuk. A párlási maradé-

kot kromatográfiás eljárással 500 g szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot.

A főtermék ($R_f = 0,4$) petroléterrel eldörzsölve fehér, kristályos anyag, amelynek az olvadáspontja 96–97 °C. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 3,8 g.

D) 5-[(2-Butil-5-formil-4-klór-1H-imidazol-1-il)-metil]-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

15,1 ml N,N-dimetil-formamidban feloldunk 1,16 g 3,026 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, B) pont szerinti terméket, valamint 621 mg (3,33 mmol, 1,1 ekvivalens), a C) pontban megadottak szerint előállított vegyületet. Az oldathoz argongáz alatt 462 mg (3,78 mmol, 125 ekvivalens) kálium-(terc-butilat)-ot és 160 mg (0,6 mmol, 0,2 ekvivalens) 18-korona-6-étert adunk, majd az elegyet 27 órán át szobahőmérsékleten keverjük, azután telített ammónium-klorid-oldattal megbontjuk és vízzel meghígítjuk. A vizes elegyet háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban elpárologtatjuk az oldószert. A visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással 120 g szilikagélen tisztítjuk, melynek során az el nem reagált terméket 10% acetont tartalmazó hexános oldószereleggyel, a kívánt terméket pedig 20%-os aceton-hexán eleggyel eluáljuk az oszlopról. Az így kapott 815 mg termék a címben megnevezett vegyület, amelynek a vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,34 (szilikagél, 30% aceton hexánban, UV).

E) 5-[[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

815 mg (1,67 mmol, 1,0 ekvivalens), a fenti D) pontban megnevezett vegyületet feloldunk 17 ml etanolban, majd hozzáadjuk 63 mg (1,67 mmol, 1,0 ekvivalens) nátrium-[tetrahidrido-borát] 5 ml etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet 1 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 M sósavval pH 4-re savanyítjuk, és folytatjuk a kevertetést szobahőmérsékleten még 30 percig. Ezután vákuumban bepároljuk az elegyet, a maradékhoz hígított nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, majd a maradékot 70 mg szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. A kevésbé poláros szennyező anyagokat először dietil-éter és hexán 1:1, majd 2:1 arányú elegyével eluáljuk az oszlopról, azután dietil-éterrel folytatjuk az eluálást, aminek eredményeképpen 569 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,48 (szilikagél, dietil-éter, UV).

F) 5-[[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter

72,2 mg (0,1429 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az E) pontban leírtak szerint kapott terméket és 71,2 mg (0,214 mmol, 1,5 ekvivalens) tributil-ón-azidot feloldunk 1,4 ml xilolban. A reakcióelegyet 140–150 °C-os

olajfürdőbe merítjük, és 6 óra elteltével további 47,5 mg (0,1429 mmol, 1,0 ekvivalens) tributil-ón-azidot adunk hozzá. Összesen 12 órányi reagáltatás után az elegyet lehűtjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással 13 g szilikagélen tisztítjuk. Az eluálást 0,2% ecetsavat és 3% metanolt tartalmazó metilén-dikloridos oldószereleggyel indítjuk, majd az eluensben a metanol arányát 5%-ra növeljük. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 55 mg, vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,28 (szilikagél, 7% metanol metilén-dikloridban, hozzáadva 10 ml-enként 2 csepp ecetsav, UV).

G) 5-[[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-dilitium-só

55 mg (0,102 mmol, 1,0 ekvivalens), a fenti F) pontban megadottak szerint előállított terméket feloldunk 1 ml metanolban, 1 ml 1 M lítium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot egyesítjük egy másik, ugyanezen előírat 0,04 mmol-os léptékben történt kivitelezése során kapott termékkel, és kromatográfiás eljárással, egy 12 ml-es, HP-20 gyantával töltött oszlopon tisztítjuk. Az eluálást vízzel indítjuk majd víz és 2% acetoneleggyel folytatjuk. A kívánt termék mintegy 50 ml víznek az oszlopon való áthaladása után már megjelenik az eluátumban, akkor adjuk az eluenshez az acetont az eluálás meggyorsítása végett. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, kis térfogatra betöményítjük, majd liofilizáljuk. Ezután felvesszük az anyag NMR-spektrumát, 10 ml vízzel ismét oldatba visszük, átengedjük egy polikarbonát szűrőn, végül újból liofilizáljuk. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 55,0 mg. Olvadáspontja 270 °C felett van.

6. példa

5-[[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter-mononátrium-só

82 mg (0,153 mmol, 1,0 ekvivalens), az 5. példa F) pontjában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml metanolban, 0,31 ml (2,0 ekvivalens) 1 M nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, néhány percig szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd vákuumban szárazra pároljuk. A párlási maradékot felvisszük egy 10 ml-es, HP-20 gyantával töltött oszlopra, és az oszlopot először vízzel, azután 5%-onként növekvő arányban acetont tartalmazó vizes eleggyel eluáljuk. A termék a 15 és 20% közötti töménységű acetoneleggyel jön le az oszlopról. A cím szerinti vegyületet tartalmazó frakciókat összeöntjük és liofilizáljuk, majd felvesszük a termék NMR-spektrumait, azután visszanyerjük a terméket, újból feloldjuk 10 ml vízben, polikarbonát membránszűrőn átengedjük az oldatot, végül ismét liofilizáljuk. Ilyen módon 63,5 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. Olvadáspontja 165–170 °C.

7. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-metanol-monolítium-só

A) 1-(2-ciano-fenil)-4-metil-1H-indol

Bemérünk 1,042 g (7,94 mmol, 1,0 ekvivalens), a 4. példa B) pontjában megadottak szerint előállított vegyületet 1,29 ml (11,91 mmol, 1,5 ekvivalens) 2-fluor-benzonitrilt, 2,195 g (15,88 mmol, 2,0 ekvivalens) kálium-karbonátot és 7,94 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 4 órán át 150 °C-on tartjuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, 20 ml vízzel meghígítjuk és egymást követően háromszor etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot mossuk vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal, nátrium-szulfáton szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot 50 g Merck-féle szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, kloroform és hexán először 1:3, majd 1:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 1,57 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

B) 2-[3-(és 2,3-Di)bróm-4-(bróm-metil)-1H-indol-1-il]-benzonitril

1,557 g (6,70 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, A) pont szerinti terméket feloldunk 134 ml szén-tetraklorid és 26,8 ml benzol elegyében, az oldathoz 3,615 g (20,11 mmol, 3,0 ekvivalens) N-bróm-szukcinimidet adunk, majd az elegyet erős lámpával megvilágított helyre tesszük, és szobahőmérsékleten hagyjuk reagálni 3 óra hosszáig. Ezt követően 134 ml kloroformmal meghígítjuk a reakcióelegyet, lehűtjük 0 °C-ra, megszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot 100 g Merck-féle szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, kezdetben hexán és kloroform 1:1, azután 2:3, majd végül 1:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyületek elegye, a tömege 2,268 g.

C) 2-[3-(és 2,3-Di)bróm-4-[(2-butil-5-formil-4-klór-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-indol-1-il]-benzonitril

2,268 g (4,84 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, B) pont szerinti terméket, valamint 993 mg (5,32 mmol, 1,1 ekvivalens), az 5. példa C) pontjában megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 9,7 ml terc-butil-alkohol és 9,7 N,N-dimetil-formamid elegyében. Az oldathoz 671 mg (5,8 mmol, 1,2 ekvivalens kálium-(terc-butilát)-ot adunk, majd felmelegítjük 60 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 90 percen át, azután szobahőmérsékletre hűtjük 40 ml vízzel meghígítjuk, végül háromszor 30 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot mossuk 20 ml vízzel és 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal, nátrium-szulfáton szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. A visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással 100 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, toluol és etil-acetát 25:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 1,865 g cím szerinti vegyületeket kapunk.

D) 2-[3-(és 2,3-Di)bróm-4-[[2-butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1H-indol-1-il]-benzonitril

1,865 g (3,24 mmol, 1,0 ekvivalens), a C) pontban leírtak szerint kapott terméket feloldunk 32,4 ml etanolban és hozzáadjuk 124 mg (3,24 mmol, 1,0 ekvivalens) nátrium-[tetrahidrido-borát] 12,4 ml etanollal készült oldatát. A reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 M sósav hozzáadásával megbontjuk és bepároljuk. A maradékhoz telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és vizet adunk, háromszor egymás után etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, magnézium-szulfáton átszűrjük és bepároljuk. A visszamaradó anyagot kromatográfiás eljárással 50 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, kloroform és dietil-éter kezdetben 10:1, majd 5:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyületek elegye, a tömege 1,638 g.

E) 2-[4-[[2-Butil-5-(hidroxi-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1H-indol-1-il]-benzonitril

Bemérünk 1,638 g (2,84 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, D) pont szerinti terméket, 328 mg, tömegarányát tekintve 20% csontszénre lecsapott palládium-hidroxidot, 1,19 ml (8,52 mmol, 3,0 ekvivalens) trietil-amint és 56,8 ml etanolt. A reakcióelegyet hidrogéngáz atmoszférában keverjük 45 percig, majd meghígítjuk 60 ml metanollal, cellulózzrétegen megsűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 35 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, kloroform és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 1,188 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

F) 2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-metanol

1,119 g (2,67 mmol, 1,0 ekvivalens), az E) pontban leírtak szerint előállított vegyületet és 2,218 g (6,68 mmol, 2,5 ekvivalens) tributil-ón-azidot feloldunk 10,7 ml xilolban, az oldatot felmelegítjük 150 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 5 óra hosszáig. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, bepároljuk, majd a maradékot kromatográfiás eljárással 75 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, kloroform, metanol és ecetsav előbb 30:1, 5:0,05 arányú elegyével, később ugyanezen oldószerek 30:3:0,05 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 940 mg.

G) 2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-metanol-monolítium-só

940 mg (2,03 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, az F) pontban leírtak szerint kapott terméket feloldunk 10 ml metanolban, hozzáadjuk 10 ml 1 M vizes lítium-hidroxid-oldatot, 30 percig szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 50 g HP-20 gyantán tisztítjuk, előbb 400 ml vízzel, majd 400 ml 5% acetont tartalmazó vizes eleggyel, 400 ml 10% acetont tartalmazó vizes eleggyel, 400 ml 20% acetont tartalmazó vizes eleggyel, végül 400 ml 30%-os aceton-víz eleggyel eluálva az oszlopot. A termék a 20% és 30% közötti töménységű aceton-víz eleggyel jön le az oszlopról. A kapott frakciókat mintegy 50 ml térfogatra betömé-

nyítjuk, majd ezt az oldatot liofilizáljuk. Felvesszük az anyag NMR-spektrumait, majd ismételtelen feloldjuk 50 ml vízben, és az oldatot polikarbonát membránszűrőn megsűrjük. A szűrletet liofilizálva 708 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. Olvadáspontja 218–220 °C.

8. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-metanol-monolítium-só

A) 4-Metil-1H-benzimidazol

10 ml vízmentes tetrahydrofuranban feloldunk 675 mg (5,53 mmol) 2,3-diamino-toluolt, majd hozzáadunk 0,77 ml (5,53 mmol) tritetil-amint. A reakcióelegyet lehűtjük 0 °C-ra, beadagolunk 0,50 ml (5,53 mmol) (diklór-metil)-metil-étert, azután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Hűsórányi reagáltatás után nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával a reakciót leállítjuk, a vizes részt extraháljuk etil-acetáttal, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Barna, szilárd anyag formájában 730 mg, a címben megnevezett termék marad vissza, amelyet minden további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

B) 2-(4-Metil-1H-benzimidazol-1-il)-benzonitril

Bemérünk 133 mg (1,01 mmol) fenti, az A) pontban megadottak szerint előállított vegyületet, 164 µl (1,51 mmol) 2-fluor-benzonitrilt, 279 mg (2,02 mmol) finoman porított kálium-karbonátot és 1 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 80 °C-on keverjük, majd 20 órányi reagáltatás után az N,N-dimetil-formamidot vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot megoszlatjuk telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és etil-acetát között. A vizes részt etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül az oldószert elpárologtatjuk. A párlási maradékot 20 g szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50%-os etil-acetát-hexán eleggyel eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen fehér, szilárd termék formájában 160 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

C) 2-[4-(Bróm-metil)-1H-benzimidazol-1-il]-benzonitril

71 mg (0,30 mmol), a B) pontban leírtak szerint kapott vegyületet feloldunk 5 ml 50%-os szén-tetraklorid-benzol elegyben, az oldathoz 10 mg (0,06 mmol) 2,2'-azo-bisz(izobutironitril)-t és 65 mg (0,36 mmol) N-bróm-szukcinimidet adunk, majd felmelegítjük az elegyet 75 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten hagyjuk reagálni 4 órán át. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással 20 g szilikagélen tisztítjuk, 10% acetont tartalmazó toluolos oldószereleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 79 mg fehér, 135 °C-on bomlás közben olvadó, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület.

D) 2-{4-[(2-Butil-5-formil-4-klór-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-benzimidazol-1-il}-benzonitril

1,296 g (4,15 mmol), fenti, C) pont szerinti terméket, valamint 949 mg (4,15 mmol), az 5. példa C) pont-

5 jában leírtak szerint előállított vegyületet argongáz alatt feloldunk 20 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz 0,621 ml (4,15 mmol) 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk, majd szobahőmérsékleten hagyjuk keveredni 15 órán át. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó narancsszínű olajat flash-kromatográfiás eljárással 145 g szilikagélen tisztítjuk, 10% acetont tartalmazó toluolos oldószereleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,0563 g sárga, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, amelynek az olvadáspontja 117–135 °C.

E) 2-[4-[[2-Butil-5-(hidroxil-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil]-1H-benzimidazol-1-il]-benzonitril

15 757 mg (1,81 mmol) fenti, D) pont szerinti termék 8 ml etanoszuszpenziójához 69 mg (1,81 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát]-ot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 50 percig, miközben az összes szilárd anyag oldatba megy. Ezt követően elpárologtatjuk az etanolt, és a visszamaradó sárga olajat etil-acetát, valamint 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk. A vizes fázist extraháljuk etil-acetáttal, majd az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot 110 g szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 7% izopropil-alkoholt tartalmazó toluollal eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 675 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk fehér szilárd termék formájában.

30 F) 2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-metanol-monolítium-só

600 mg (1,42 mmol), a fenti E) pontban leírtak szerint kapott terméket és 949 mg (2,86 mmol) tributil-ón-azidot argongáz alatt feloldunk 4 ml xilolban, majd az oldatot 110 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 20 óra hosszágig. A reakcióidő leteltével a xilolt vákuumban ledesztilláljuk, és a visszamaradó barna olajat flash-kromatográfiás eljárással 165 g szilikagélen tisztítjuk. Az eluens összetétele: 5% ecetsav, 5% metanol, 50% toluol és 40% etil-acetát. Az így kapott termék olaj, amelyben fehér, oldhatatlan kiválás található. Ezt a terméket feloldjuk metanolban és megsűrjük, majd a szűrletből nyert 494 mg barna olajat 45 2 ml 1 M lítium-hidroxid-oldatban oldjuk és egy 100 ml-es, HP-20 gyantával töltött oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást acetont és víz elegyével végezzük, 100 ml-enként 5%-kal növelve az acetont koncentrációját egészen 45%-ig. A kapott cím szerinti vegyület 240–270 °C-on olvadó, vattaszerű, 50 fehér, szilárd anyag, a tömege 255 mg.

9. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-7-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-dilítium-só

A) 2-[2,3-Dibróm-4-(bróm-metil)-1H-indol-1-il]-benzonitril

2,323 g (0,01 mmol), 1,0 ekvivalens), a 7. példa A) pontjában megadottak szerint előállított 2-(4-metil-1H-

indol-1-il)-benzonitrilt feloldunk 200 ml széntetraklorid és 40 ml benzol elegyében, majd szobahőmérsékleten hozzáadunk 5,340 g (0,03 mol, 3,0 ekvivalens) N-bróm-szukcinimidet. A reakcióelegyet egy erős fényű lámpával közletről megvilágítva 5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, miközben a 3. és 4. óra után további 0,534 g (0,003 mol, 0,3 ekvivalens), illetve 0,277 g (0,0015 mol, 0,15 ekvivalens) N-bróm-szukcinimidet adunk hozzá. A reagáltatás végétével 200 ml metilén-dikloridot adunk az elegyhez, lehűtjük 0 °C-ra és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, majd a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, hexán és metilén-diklorid 1:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 3,28 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke: 0,65 (toluol:etil-acetát=10:1, UV).

B) 2-{2,3-Dibróm-4-[(2-butil-5-formil-4-klór-1H-imidazol-1-il)-metil]-1H-indol-1-il}-benzonitril

679 mg (3,636 mmol, 1,1 ekvivalens), az 5. példa

C) pontjában leírtak szerint előállított 2-butil-4-klór-1H-imidazol-5-karbaldehidet feloldunk 13,2 ml, terc-butil-alkoholt és N,N-dimetil-formamidot 1:1 arányban tartalmazó oldószerkeletben, 445 mg (3,966 mmol, 1,2 ekvivalens) kálium-(terc-butilát)-ot adunk az oldathoz és szobahőmérsékleten keverjük 25 percig. Ezután szilárd formában beadagolunk 1550 mg (3,305 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, A) pont szerinti terméket, az elegyet 5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd 30 ml vízzel meghígítjuk és háromszor 30 ml metiléndikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot mossuk 10 ml vízzel és 10 ml telített nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, metilén-diklorid és etil-acetát 100:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 1335 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,4 (toluol:etil-acetát=10:1 UV).

C) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav

Bemérünk 1455 mg (2,532 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, B) pont szerinti terméket, 860 mg (8,862 mmol, 3,5 ekvivalens) amido-kénsavat és 24 ml tetrahidrofuránt, majd 0 °C-on cseppenként beadagoljuk 801 mg (8,862 mmol, 3,5 ekvivalens) nátrium-klorit 24 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on keverjük, majd 30 ml metilén-dikloriddal összekeverjük, és a vizes réteget még háromszor 30 ml metiléndikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott termék a 2-butil-1-[[2,3-dibróm-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav.

A fenti 2-butil-1-[[2,3-dibróm-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat felvesszük 50,6 ml etanolban, hozzáadunk 8,86 ml (8,86 mmol, 3,5 ekvivalens) 1 M nátrium-hidroxid-oldatot, valamint 299 mg, tömegarányát tekintve 20% csontszénre lecsapott palládium-hidroxidot, majd hid-

rogéngáz atmoszférában keverjük az elegyet 75 percig. A 45. percben további 100 mg, a brómvegyület tömegére vonatkoztatva 6,7% csontszénre lecsapott palládium-hidroxidot adunk az elegyhez, amelyet a reakcióidő leteltével 50 ml vízzel és 200 ml metilén-dikloriddal elkeverünk, majd megsűrünk. A szűrletet 1 M sósavval 4 és 5 közötti pH-értékre savanyítjuk, majd a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, a szerves oldószeres extraktumot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, metilén-diklorid, metanol és ecetsav 100:2:0,1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 940 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,3 (etil-acetát:metanol=5:1, UV).

D) 2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-dilítium-só

20 Bemérünk 916 mg (2,116 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, C) pont szerinti terméket, 2108 mg (6,348 mmol, 3,0 ekvivalens) tributil-ón-azidot és 26,45 ml xilolt. Az elegyet 120 °C-on reagáltatjuk 49 óra hosszáig, majd szobahőmérsékletre hűtjük, 13,2 ml metanolt, valamint 25 0,485 ml (4,0 ekvivalens) ecetsavat adunk hozzá és 3 napon át szobahőmérsékleten hagyjuk keveredni. Ezt követően bepároljuk a reakcióelegyet, a párlási maradékot pedig kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, etil-acetát, piridin, ecetsav és víz 40:1:1:0,5 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen a 2-butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsavat kapunk. A fenti 2-butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsavat 35 feloldjuk 20 ml metanolban, hozzáadunk 5,29 ml (5,29 mmol, 2,5 ekvivalens) 1 M vizes lítium-hidroxid-oldatot, 0,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással 40 HP-20 gyantán tisztítjuk, 5 és 15% közötti arányban acetont tartalmazó vizes eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 472 mg, vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,31 (etil-acetát:piridin:ecetsav:víz=10:1:1:0,5, UV). 280 °C-tól 45 bomlik.

10. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-dilítium-só

50 A) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-benzimidazol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbaldehid

Bemérünk 0,65 g (2,08 mmol), a 8. példa C) pontjában leírtak szerint előállított 2-[4-(bróm-metil)-1H-benzimidazol-1-il]-benzonitrilt, 0,409 g (2,19 mmol), az 5. példa C) pontja szerinti eljárással kapott 2-butil-4-klór-1H-imidazol-5-karbaldehidet és 20,8 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidot, majd 1,02 g (1,02 g (3,12 mmol) frissen elporított cézium-karbonátot adunk az elegyhez és 16 óra hosszat szobahőmérsékleten ke-

verjük. Ezután etil-acetát és víz között megoszlatjuk a reakcióelegyet, a szerves fázist NaCl-oldattal mossuk, majd bepároljuk. A nyersteammékként visszamaradó olajat flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és acetone 8:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 0,68 g fehér, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület.

B) *2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-benzimidazol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav*

0,636 g (1,52 mmol), a fenti A) pont szerinti terméket és 0,369 g (3,80 mmol) amido-kénsavat feloldunk 10,0 ml vízmentes tetrahydrofuranban, majd az oldatot lehűtjük 0 °C-ra. Ezután beadagoljuk 0,361 g (4,0 mmol) nátrium-klorit 4,0 ml vízzel készült oldatát, folytatjuk a keverést 0 °C-on további 45 percig, majd víz és metilén-diklorid között megoszlatjuk a reakcióelegyet. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, majd a visszamaradó olaj flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, acetone, hexán, metanol és ecetsav 60:25:10:5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 0,474 g.

C) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav*

Bemérünk 0,462 g (1,06 mmol) fenti, a B) pont alatt leírtak szerint előállított vegyületet, 1,41 g (4,24 mmol) tributil-ón-azidot, valamint 6,0 ml xilolt. A reakcióelegyet 100 °C-on reagáltatjuk 18 óra hosszai, majd eredeti térfogatának mintegy felére bepároljuk, és folytatjuk a reagáltatást újabb 18 órán át. Végül bepároljuk az elegyet, és a visszamaradó anyagot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, toluol, acetone és ecetsav 70:23:7 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 0,450 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

D) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-benzimidazol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-dilítium-só*

0,435 g (0,912 mmol) fenti, C) pont szerinti termékhez 2,1 ml 1,0 M vizes lítium-hidroxid-oldatot, majd a teljes oldódás végett még 7 ml vizet és 0,5 ml metanolt adunk. Az oldatot ezután kromatográfiás eljárással HP-20 gyantán tisztítjuk, vízzel kezdve, majd metanol-víz eleggyel folytatva az eluálást, amikor is a metanol arányát 500 ml-enként 2%-kal növeljük az elegyben egészen 20%-ig. A terméket tartalmazó eluátumot összeöntjük, egy Millipore-szűrőn megszűrjük és liofilizáljuk. Az így kapott 0,377 mg fehér, szilárd, 280 °C feletti hőmérsékleten olvadó anyag a címben megnevezett vegyület.

11. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-butil-észter-monokálium-só

A) *2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-butil-észter*

Argongáz alatt bemérünk 661 mg (1,527 mmol, 1,0 ekvivalens), a 9. példa C) pontjában megadottak szerint előállított 2-butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-

-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 562 mg (3,054 mmol, 2,0 ekvivalens) butil-jodidot, valamint 3,05 ml N,N-dimetil-formamidot, 1244 mg (3,818 mmol, 2,5 ekvivalens) cézium-karbonátot adunk az elegyhez, majd szobahőmérsékleten keverjük 2,5 órán át. Etil-acetáttal meghígítva a reakcióelegyet megszűrjük, azután a szűrletet hozzávetőlegesen 4-es pH-jú pufferoldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül töményítjük. A maradékot magnézium-szulfáton szárítjuk, végül bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 671 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f-értéke 0,21 (hexán:etil-acetát=3:1).

B) *2 Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-butil-észter-monokálium-só*

693 mg (1,417 mmol, 1,0 ekvivalens), a fenti A) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 2,353 g (7,086 mmol, 5,0 ekvivalens) tributil-ón-azid és 1 ml xilol elegyét éjszakán át 100 °C-on reagáltatjuk. A reakcióelegyet ezután szilikagélen kromatografáljuk, előbb hexán, etil-acetát és ecetsav 100:8-15:1 arányú elegyével, majd hexán etil-acetát és ecetsav 60:40:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a 2-butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav.

A fenti 2-butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsavat feloldjuk 28 ml metanolban, hozzáadunk 1,84 ml (1,84 mmol, 1,3 ekvivalens) IM vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldatot, és 20 percig szobahőmérsékleten keverjük az elegyet. Ezt követően, 10 ml víz hozzáadása után az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással HP-20 gyantán tisztítjuk. Az eluens kezdetben víz, majd később víz és acetone 100:25-40 arányú elegye. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 581 mg. Olvadáspontja 135-137 °C.

12. példa

2-Butil-1-[[2,3-dibróm-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-dilítium-só

0,3 g (0,51 mmol), a 9. példa C) pontjában előírtak szerint előállított 2-butil-1-[[2,3-dibróm-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat és 0,51 g (1,5 mmol) tributil-ón-azidot feloldunk 0,3 ml toluolban. Az elegyet 80 °C-on reagáltatjuk 15 óra hosszai, majd az így kapott nyersteamméket minden egyéb feldolgozás nélkül 80 g Merck-féle szilikagélen kromatografáljuk, hexán, etil-acetát és ecetsav 60:40:0,2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A megfelelő frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, majd a párlási maradékot feloldjuk 4 ml, metanolból és 1 M lítium-hidroxid-oldatból készített, 1:1 arányú elegyben. Ezt az oldatot azután egy 80 ml-es, HP-20 gyantával töltött oszlopon kromatográfiás eljá-

rással tisztítjuk, 15% acetont tartalmazó vizes oldószereleggyel végezve az eluálást. Összeöntjük a megfelelő frakciókat, 100 ml térfogatra bepároljuk, majd egy Millipor-szűrőn megsűrjük és liofilizáljuk. A liofilizátumot foszfor/V/-oxid felett megszáritva, a címben megnevezett vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kapjuk, amelynek a tömege 0,24 g. Olvadáspontja 210 °C felett van.

13. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-(2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[1-(izobutiril-oxi)-2-metil-propil]-észter-monokálium-só

A) (1-Klór-2-metil-propil)-izobutirát

Bemérünk 27,3 mg frissen megömlesztett cink-kloridot, 4,92 ml (46,9 mmol) izobutiril-kloridot és 10 ml metilén-dikloridot, majd 10 °C-on cseppenként beadagolunk 4,26 ml (46,9 mmol) frissen desztillált izobutiraldehidet, az adagolás közben végig 25 °C alatt tartva a reakcióelegy hőmérsékletét. A beadagolás végeztével az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 2,5 óra hosszúra, majd 20%-os nátrium-acetát-oldattal összerázzuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott 6,0 g víztiszta folyadék a címben megnevezett észter.

B) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-[1-(izobutiril-oxi)-2-metil-propil]-észter

Bemérünk 630 mg (1,46 mmol), a 9. példa C) pontjában leírtaknak megfelelően előállított 2-butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 1,04 g (5,84 mmol) fenti, A) pont szerinti terméket, 438 mg (2,92 mmol) nátrium-jodidot, 2,14 g (6,57 mmol) cézium-karbonátot és 3,2 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 60 °C-on keverjük 7 óra hosszúra, majd etil-acetáttal meghígítjuk és szűrjük. A szűrletet kétszer 25 ml-es, 4-es pH-jú pufferoldattal, kétszer 25 ml 7-es pH-jú pufferoldattal, valamint 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A visszamaradó világos olajat 240 ml Merck-féle szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 2:7 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 451 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

C) 2-Butil-4-klór-1-[[1-(2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[1-(izobutiril-oxi)-2-metil-propil]-észter

451 mg (0,784 mmol) fenti, B) pont szerinti vegyület, 1,3 g (3,9 mmol) tributil-ón-azid és 0,45 ml xilol elegyet egy lezárt lombikban 93 °C-on keverjük 17,5 óra hosszúra. Ezután a reakcióelegyet minden előzetes feldolgozás nélkül 46 g Merck-féle szilikagélen kromatografáljuk, etil-acetát, hexán és ecetsav 40:59:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, ismét Merck-féle szilikagéllal töltött oszlopra visszük, ezúttal azonban az eluens etil-acetát, ecetsav és hexán 35:1:64 arányú elegye. Az így kapott cím szerinti vegyület olaj, amelynek a tömege 435 mg.

D) 2-Butil-4-klór-1-[[1-(2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[1-(izobutiril-oxi)-2-metil-propil]-észter-monokálium-só

5 424 mg (0,70 mmol), a fenti C) pont címben megnevezett vegyületet felvesszünk 1 ml acetonban, hozzáadunk 0,75 ml (0,75 mmol) 1 M kálium-hidrogén-karbonát-oldatot, amikor is az elegy gyengén lúgos (pH=8), és a vékonyréteg-kromatográfiás analízis némi bomlást mutat. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással HP-20 gyantán tisztítjuk. A terméket 25 és 35% közötti arányban acetont tartalmazó vizes oldószereleggyel eluáljuk az oszlopról, majd szűrjük, és mintegy 30 ml etanollal liofilizáljuk. Az így kapott 280 mg fehér liofilizátum a címben megnevezett vegyület. Olvadáspontja bomlás közben 138–160 °C.

14. példa

20 2-Butil-4-klór-1-[[1-(2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(pivaloil-oxi)-propil]-észter-monokálium-só

A) (1-Klór-2-metil-propil)-pivalát

27,3 mg frissen megömlesztett cink-klorid, 5,11 ml (41,5 mmol) pivaloil-klorid és 10 ml metilén-diklorid elegyéhez 10 °C-on 3,77 (41,5 mmol) frissen desztillált izobutiraldehidet csepegtetünk, vigyázva arra, hogy az elegy hőmérséklete 25 °C alatt maradjon. Az adagolás végeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 óra hosszúra, majd 20%-os nátrium-acetát-oldattal összerázzuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Az így kapott 3,25 g víztiszta folyadék a címben megnevezett észter.

35 B) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(pivaloil-oxi)-propil]-észter

Bemérünk 550 mg (1,27 mmol), a 9. példa C) pontjában leírtaknak megfelelően előállított 2-butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 979 mg (5,08 mmol) fenti, A/ pont szerinti vegyületet, 381 mg (2,54 mmol) nátrium-jodidot, 1,86 g (5,72 mmol) cézium-karbonátot, valamint 2,5 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, és lezárt lombikban ezen a hőmérsékleten tartjuk 7 óra hosszúra, majd szobahőmérsékletre hűtjük, 110 ml etil-acetáttal meghígítjuk és szűrjük. A szűrletet mossuk háromszor 15 ml 4-es pH-jú pufferoldattal, 20 ml, 1:1 arányban vízzel hígított, telített sóoldattal, valamint 30 ml hígítatlan sóoldattal, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással 75 g szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 567 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

50 C) 2-Butil-4-klór-1-[[1-(2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(pivaloil-oxi)-propil]-észter-monokálium-só

60

553 mg (0,939 mmol) fenti, C pont szerinti vegyület, 1,56 (4,69 mmol) tributil-ón-azid és 1 ml xilol elegyét egy lezárt lombikban 93 °C-on reagáltatjuk 18 óra hosszáig. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet, és minden egyéb feldolgozást mellőzve 100 g szilikagélen kromatografáljuk, etil-acetát, ecetsav és hexán 40:1:80 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, vákuumban elpárologtatjuk az oldószert, majd a maradékot toluollal szárazra pároljuk, aminek eredményeképpen 533 mg (0,843 mmol), a címben megnevezett vegyületnek megfelelő savat kapunk. A sav formát úgy alakítjuk át káliumsóvá, hogy 101 mg (1,01 mmol) kálium-hidrogén-karbonátot, valamint vizet adunk hozzá, azután a lehető legkisebb mennyiségű metanollal oldatba visszük. A tisztítás fordított fázisú kromatográfiával HP-20 gyantán történik, az eluens víz és acetoneleegy. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 0,49 g. Olvadáspontja 144–159 °C.

15. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-(dietyl-amino)-2-oxo-etil]-észter-monokálium-só

A) *N,N-Dietyl-2-klór-acetamid*

10 g (0,11 mol) klór-ecetsav 530 metilén-dikloridral készült oldatához 0 °C-on 15,3 g (0,14 mol) dietyl-ammonium-kloridot, 26,4 g (0,14 mol) 1-[3-(dimetyl-amino)-propil]-3-etyl-karbodiimid-hidrokloridot és 29 ml (0,27 mol) 4-metyl-morfolint adunk. A reakcióelegyet még egy órát 0 °C-on, majd további 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, azután vízzel összerázzuk, addig mossuk 1 M sósavval, valamint telített nátrium-klorid-oldattal, amíg a vizes fázis már nem színeződik el, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. Az így kapott 9,3 g sárga olaj a címben megnevezett vegyület.

B) *2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-(dietyl-amino)-2-oxo-etil]-észter*

Bemérünk 331 mg (0,77 mmol), a 9. példa C) pontjában közölteknek megfelelően előállított 2-butyl-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 229 mg (1,53 mmol) fenti, A) pont szerinti vegyületet, 172 mg (1,15 mmol) nátrium-jodidot, 622 mg (1,91 mmol) cézium-karbonátot és 1,5 ml *N,N*-dimetyl-formamidot. A reakcióelegyet 5,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal meghígítjuk és szűrjük. A szűrletet mossuk háromszor 30 ml 4-es pH-jú pufferoldattal, háromszor 30 ml 7-es pH-jú pufferoldattal és 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A visszamaradó sárga olajat 250 ml Merck-féle szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 40%-os etil-acetát-hexán eleggyel eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 401 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

C) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-(dietyl-amino)-2-oxo-etil]-észter*

401 mg (0,79 mmol), a B) pontban közöltek szerint kapott vegyület, 0,8 g (2,4 mmol) tributil-ón-azid és 0,8 ml xilol elegyét egy lezárt lombikban 100 °C-on keverjük 24 óra hosszáig. A reakcióelegyet ezután minden feldolgozás nélkül, közvetlenül felvisszük egy 46 g Merck-féle szilikagélből készített kromatográfiás oszlopra, és az oszlopot etil-acetát, hexán és ecetsav 70:29:1 arányú elegyével eluáljuk. Két frakciót szedünk, amelyek ismételt kromatográfiás tisztítását Merck-féle szilikagélen külön-külön végezzük, etil-acetát, ecetsav és hexán 60:1:39 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az ilyen módon kapott cím szerinti vegyület sárga, szilárd anyag, amelynek a tömege 484 mg.

D) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-(dietyl-amino)-2-oxo-etil]-észter-monokálium-só*
484 mg (0,82 mmol) fenti, a C) pontban leírtak szerint kapott vegyületet felvesszünk 1 ml metanolban és 0,9 ml (1,1 mmol) 1 M kálium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, amikor is az elegy gyengén lúgos lesz (pH=8). Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot HP-20 gyantán fordított fázisú kromatográfiás eljárással tisztítjuk. A terméke az oszlopról 20 és 30% közötti koncentrációban etanol tartalmazó vizes eleggyel eluáljuk, majd a megfelelő frakciókat szűrjük és liofilizáljuk. A címben megnevezett vegyületet ilyen módon 270 mg világossárga liofilizátum formájában kapjuk. Olvadáspontja bomlás közben 120–158 °C.

30 16. példa

2-Butil-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav

A) *2-Butil-1-[[2,3-dibróm-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbaldehid*

35 161 mg (1,058 mmol, 1,0 ekvivalens), az 1. példa H) pontjában közölt eljárással kapott 2-butyl-1H-imidazol-5-karbaldehid, 546 mg (1,164 mmol, 1,1 ekvivalens), a 9. példa A) pontjában leírtak szerint előállított 2-[2,3-dibróm-4-(bróm-metyl)-1H-indol-1-il]-benzonitril és 40 4,4 ml *N,N*-dimetyl-formamid elegyéhez 862 mg (2,646 mmol, 2,5 ekvivalens) cézium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszat 50 °C-on keverjük, majd metilén-dikloridot adunk hozzá és szűrjük. A szűrletet mossuk vízzel, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, majd a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, toluol és dietyl-éter 4:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 451 mg, a termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke 0,4 (szilikagél, hexán:etil-acetát=2:3).

B) *2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav*

Bemérünk 451 mg (0,835 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, A) pont szerinti terméket, 284 mg (2,922 mmol, 3,5 ekvivalens) amido-kénsavat és 8,4 ml tetrahydrofuránt, majd a 0 °C-ra hűtött elegyhez 264 mg (2,922 mmol, 3,5 ekvivalens) nátrium-klorit 8,4 ml vízzel készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 0 °C-on keverjük 30 percig, azután 15 ml vizet adunk hozzá, majd 60 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloridos oldószert

eleggyel extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, aminek eredményeképpen a 2-butil-1-[[2,3-dibróm-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsavat kapjuk.

A fenti 2-butil-1-[[2,3-dibróm-1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsavat felvesszük 26 ml etanolban, 2,923 ml (2,923 mmol, 3,5 ekvivalens) 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, valamint 186 mg, csontszénre lecsapott palládium-hidroxidot adunk hozzá, majd az elegyet hidrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük. 1,5 óra múlva 20 ml vizet és 40 ml metanolt adunk a reakcióelegyhez, megsűrjük, és a szűrletet hozzávetőlegesen 20 ml térfogatra betöményítjük, majd 1 M sósavval 2-es pH-júra savanyítjuk. Ezt a savas elegyet 10% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal extraháljuk, az extraktumot NaCl-oldattal mossuk, majd bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, etil-acetát, piridin-ecetsav és víz 40:1:1:0,5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 200 mg.

C) 2-Butil-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav

Bemérünk 184 mg (0,462 mmol, 1,0 ekvivalens) fenti, a B) pontban leírtak szerint kapott terméket, 613 mg (1,847 mmol, 4,0 ekvivalens) tributil-ón-azidot és 4,6 ml xilolt. A reakcióelegyet 24 óra hosszat 120 °C-on keverjük, majd lehűtjük, bepároljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk, előbb etil-acetát és ecetsav 100:1 arányú elegyével, majd etil-acetát, piridin, ecetsav és víz 100:10:10:5 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így nyert szilárd termék további tisztítását nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással egy YMC 5–10 ODS oszlopon végezzük, az eluens víz, metanol és trifluor-ecetsav 90:10:0,1 arányú, valamint 90:800:0,9 arányú elegye, amelyeket 50-50%-os mennyiségben keverünk össze. Ilyen módon eljárva 140 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. Olvadáspontja 144–146 °C.

17. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-(1-acetoxi-etil)-észter-monokálium-só

A) (1-Klór-etil)-acetát

Bemérünk 0,25 g frissen megömlesztett cink-kloridot és 11 ml (150,0 mmol) acetyl-kloridot, majd 10 °C-on cseppenként beadagolunk 8,4 ml (150,0 mmol) acetaldehidet, vigyázva arra, hogy a hőmérséklet végig 20 °C alatt maradjon. Az adagolás végeztével a reakcióelegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd metilén-diklorid és 20%-os nátrium-acetát-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist kétszer egymást követően 20%-os nátrium-acetát-oldattal mossuk, majd vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó barna folyadékot vákuumban desztilláljuk. A 28 mmHg-nál 37–39 °C-on forró párlat a címben megnevezett vegyület, amely tiszta, éles folyadék, a tömege 4,2 g.

B) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-(1-acetoxi-etil)-észter

Bemérünk 910 mg (2,1 mmol), a 9. példa C) pontjában közölt eljárással előállított 2-butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 930 mg (7,6 mmol), fenti, A) pont szerinti terméket, 795 mg (5,03 mmol) nátrium-jodidot, 2,5 g (7,98 mmol) cézium-karbonátot és 4,0 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal meghígítjuk és szűrjük. A szűrletet kétszer 4-es pH-jú pufferoldattal, majd egyszer 7-es pH-jú pufferoldattal és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük végül bepároljuk. A visszamaradó sárga olajat kromatográfiás eljárással 250 g Merck-féle szilikagélén tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 1,06 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

C) 2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-(1-acetoxi-etil)-észter

943 mg (1,82 mmol) fenti, B) pont szerinti termék, 2,41 g 7,27 mmol tributil-ón-azid és 0,9 ml xilol elegyét 65 °C-on reagáltatjuk 42 órán át. Ekkor újabb 0,7 g (2,11 mmol) tributil-ón-azidot adunk a reakcióelegyhez, majd folytatjuk a reagáltatást 70 °C-on, további 4 óra hosszáig. 1 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk az elegyet, majd minden további feldolgozás nélkül 130 g Merck-féle szilikagélén flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát, ecetsav és hexán előbb 35:1:65, azután 50:5:50 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

D) 2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-(1-acetoxi-etil)-észter-monokálium-só

783 mg (1,32 mmol), a fenti C) pontban leírtak szerint kapott terméket felvesszük 1 ml vízmentes etanolban, 1,1 ml (1,45 mmol) 1 M kálium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, amikor is az elegy enyhén lúgos lesz (pH=8). Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó anyagot fordított fázisú kromatográfiás eljárással HP-20 gyantán tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó, 25 és 40% közötti töménységű etanol-víz eleggyel eluált frakciókat egyesítjük, megsűrjük, majd liofilizáljuk, aminek eredményeképpen 534 mg fehér, szilárd anyag formájában kapjuk a címben megnevezett vegyületet. Olvadáspontja bomlás közben 160–164 °C.

18. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-(2,3-dihidro-1H-indén-5-il)-észter

A) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-(5-indanil)-észter

Bemérünk 903 mg (2,03 mmol), a 9. példa C) pontjában leírtak szerint előállított 2-butil-1-[[1-(2-ciano-

-fenil)-1H-indol-4-il]-metil}-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 307 mg (2,29 mmol) 5-indanolt, 50,8 mg (0,416 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint, 0,377 ml (2,70 mmol) trietil-amint és 9 ml metilén-dikloridot, az elegyet jeges fürdővel hűtjük, miközben hozzáadunk 519 mg (2,70 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot. A reakcióelegyet lezárt lombikban éjszakára hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd másnap metilén-dikloriddal meghígítjuk és mossuk vízzel, valamint telített, vizes nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó 1,83 g nyersteget 75 g szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Ilyen módon 1,03 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

B) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-(2,3-dihidro-1H-indén-5-il)-észter*

1,03 g (1,88 mmol) fenti, az A) pontban leírtak szerint kapott termék, 1,87 g (5,63 mmol) tributil-ón-azid és 2 ml xilol elegyét egy lezárt lombikban 88 °C-on reagáltatjuk 19 órán át. Ekkor még 0,7 g tributil-ón-azidot adunk az elegyhez, és folytatjuk a reagáltatást további 6 óra hosszat. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és közvetlenül egy 200 g szilikagélből készített kromatográfiás oszlopra visszük, majd az oszlopot etil-acetát, ecetsav és hexán 35:1:65 arányú elegyével eluáljuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot toluollal pároljuk szárazra, aminek eredményeképpen 940 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. Olvadáspontja 220–222 °C.

19. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(propionil-oxi)-propil]-észter-monokálium-só

A) *(1-Klór-2-metil-propil)-propionát*

41 mg frissen megömlesztett cink-klorid, 10 ml metilén-diklorid és 5,0 g (54,0 mmol) propionil-klorid 10 °C-ra hűtött elegyéhez cseppenként 3,89 g (54,0 mmol) izobutiraldehidet adagolunk, ügyelve arra, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 25 °C fölé. Az adagolás végeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük 1 óra hosszáig, majd 20%-os nátrium-acetát-oldattal összerázzuk, és a szerves fázist vákuumban bepároljuk. Az így kapott termék a címben megnevezett vegyület.

B) *2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(propionil-oxi)-propil]-észter*

Bemérünk 870 mg (2,01 mmol), a 9. példa C) pontjában közölt eljárással kapott 2-butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsavat, 1,16 g (7,03 mmol) fenti, az A) pontban leírtak szerint előállított vegyületet, 754 mg (5,03 mmol) nátrium-jodidot, 2,3 g (7,03 mmol) cézium-karbonátot és 4,4 ml N,N-dimetil-formamidot. Az

elegyet 80 °C-on reagáltatjuk 6 óra hosszáig, majd etil-acetáttal meghígítjuk, szűrjük, és a szűrletet 4-es pH-jú pufferoldattal, vízzel, valamint sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó 1,50 g nyersteget flash-kromatográfiás eljárással 70 g szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 0,84 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

10 C) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(propionil-oxi)-propil]-észter*

840 mg (1,50 mmol), a B) pont címében megnevezett vegyület, 1,99 g (6,0 mmol) tributil-ón-azid és 2 ml xilol elegyét egy lezárt lombikban 80 °C-on reagáltatjuk 27 órán át. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd közvetlenül egy 144 g Merck-féle szilikagéllal készített kromatográfiás oszlopra visszük, és az oszlopot etil-acetát, ecetsav és hexán 35:1:65 arányú elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciókból azok egyesítése után 682 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

D) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-[2-metil-1-(propionil-oxi)-propil]-észter-*

monokálium-só

692 mg (1,06 mmol), a C) pontban leírtak szerint kapott terméket felvesszünk 1 ml etanolban, majd hozzáadunk 1,11 ml (1,11 mmol) 1 M kálium-hidrogén-karbonát-oldatot, így módon 8-ra állítva az elegy pH-ját.

30 Ezt követően az oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot HP-20 gyantán fordított fázisú kromatográfiás eljárással tisztítjuk. A 35-40% töménységű etanol-víz eleggyel eluált frakciókat, amelyek a kívánt terméket tartalmazzák, összeöntjük, megsűrjük és liofilizáljuk. Az így kapott 517 mg fehér, szilárd termék a címben megnevezett vegyület.

20. példa

2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter-monokálium-só

A) *2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter*

779,2 mg (1,80 mmol), a 9. példa C) pontjában megadottak szerint előállított 2-butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-klór-1H-imidazol-5-karbonsav 3,72 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 561,5 mg (3,60 mmol) etil-jodidot, valamint 1,5 g (4,5 mmol) cézium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 1,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal meghígítjuk és a cézium-karbonáttól megsűrjük. A szűrletet mossuk kétszer 20 ml 4-es pH-jú pufferoldattal, kétszer 25 ml 7-es pH-jú pufferoldattal és 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó 890 mg sárga olajat flash-kromatográfiás eljárással 83 g Merck-féle szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 8:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 662 mg.

B) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter*

598,8 mg (1,3 mmol) fenti, az A) pontban leírtak szerint előállított vegyület, 1,73 g (5,2 mmol) tributil-ón-azid és 6,64 ml xilol elegyét egy lezárt lombikban 100 °C-on keverjük 30 órán át. Ekkor további 0,65 g (1,95 mmol) tributil-ón-azidot adunk a reakcióelegyhez, és folytatjuk a reagáltatást újabb 18 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután közvetlenül egy 228 g Merck-féle szilikagélen készített kromatográfiás oszlopra visszük, és az oszlopot etil-acetát, hexán és ecetsav 35:64:1 arányú elegyével eluáljuk. Az így kapott 585,3 mg sárga, szilárd anyag a címben megnevezett vegyület.

C) *2-Butil-4-klór-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter-monokálium-só*

584 ml (1,19 mmol) fenti, B) pont szerinti vegyülethez 1 ml etanolt, majd 1,31 ml (1,31 mmol) 1 M kálium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A kapott 8-as pH-jú oldatot vákuumban bepároljuk, majd a visszamaradó anyagot HP-20 gyantán kromatográfiás eljárással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó, 25–40%-os töménységű etanol-víz eleggyel eluált frakciókat megsűrjük és liofilizáljuk, amikor is a címben megnevezett vegyületet 510 mg fehér, szilárd anyagként kapjuk. Olvadáspontja 134–145 °C.

21. példa

2-Butil-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter

A) *Etil-[4,4,4-trifluor-2-(hidroxi-imino)-3-oxo-butirát]*

22,8 g (0,12 mol) etil-(4,4,4-trifluor-3-oxo-butirát)-ot feloldunk 30 ml ecetsavban, majd jeges hűtés mellett, keverés közben, mintegy 50 perc alatt beadagoljuk 0,29 mol nátrium-nitrit 35 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet további 2 óra hosszat keverjük, miközben a hőmérsékletét fokozatosan 15 °C-ra emeljük. Ezután az ecetsavat és a vizet toluolos azeotrop desztillációval vákuumban elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket etil-acetát, valamint telített, vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldat között megoszlatjuk. A nem elegyedő rétegeket elválasztjuk, az etil-acetátos oldatot mossuk telített, vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldattal és NaCl-oldattal, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Az így kapott 21,4 g világossárga olaj a címben megnevezett vegyület.

B) *2-Butil-1-hidroxi-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter*

19,8 g (92,9 mmol) fenti, A) pont szerinti észterhez 150 ml telített, etanolos ammóniaoldat és 9,87 ml (92,9 mmol) valeralehid 0 °C-ra hűtött elegyét adjuk. A narancsvörös oldatot argongáz alatt, 0 °C-on keverjük 30 percig, majd szobahőmérsékleten éjszaka át, azután az oldószert vákuumban, dietil-éterrel azeotrop elegyet képezve, elpárologtatjuk. A párlási maradékot feloldjuk 150 ml dietil-éterben, a hozzáve-

tőlegesen 0,1 g nem oldódó szilárd anyagot kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó 27,7 g halvány narancssárga mézgát flash-kromatográfiás eljárással 750 g szilikagélen tisztítjuk, először 2 liter metilén-dikloriddal, majd metilén-diklorid, metanol és ecetsav 98:1:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 9,8 g világossárga, szilárd, 77,5–80,5 °C olvadáspontú termék a címben megnevezett vegyület.

10 C) *2-Butil-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter*

Bemérünk 4,25 g (15,0 mmol) fenti, a B) pontban leírtak szerinti előállított vegyületet, 15 g nátrium-acetátot, 50 ml metanolt és 50 ml vizet, majd jeges hűtés mellett, állandó keverés közben, mintegy 20 perc alatt, cseppenként beadagolunk 50 ml 20%-os titán/III/-klorid-oldatot. Az adagolást követően a reakcióelegyet 1 óra hosszat 0 °C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és további 1 órán át folytatjuk a kevertetést. Ezután a terméket kétszer 300 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves oldószeres fázist mossuk 100 ml 5%-os citromsavoldattal és 100 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. Az így kapott 3,42 g szilárd anyag, amelynek az olvadáspontja 51,0–53,0 °C, a címben megnevezett vegyület.

D) *1H-Indol-4-karbonsav-metil-észter*

506 mg (3,14 mmol) 1H-indol-4-karbonsavat feloldunk 5 ml metanol és 10 ml dietil-éter elegyében, majd addig adunk hozzá dietil-éterben oldott diazo-metánt, míg a vékonyréteg-kromatográfiás analízis jelzi a kiindulási karbonsav eltűnését. Ekkor vízmentes magnézium-szulfátot adunk az oldathoz, majd megsűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot 10 g Merck-féle szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, kezdetben 2:1 arányú kloroform-hexán eleggyel, később kloroform és dietil-éter 10:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 540 mg.

E) *1-(2-Ciano-fenil)-1H-indol-4-karbonsav-metil-észter*

Bemérünk 40,6 mg (0,232 mmol) fenti, a D) pontban leírtak szerint kapott vegyületet, 38 µl (0,348 mmol) 2-fluor-benzonitrilt, 64,1 mg (0,464 mmol) kálium-karbonátot, 6,1 mg (0,0232 mmol) 18-korona-6-étert és 0,23 ml N,N-dimetil-formamidot. Az elegyet 150 °C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 150 percig, majd szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, szűrjük, és a szűrletet 4-es pH-jú pufferoldattal mossuk. A vizes részt még kétszer etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, vízmentes magnézium-szulfáton át-sűrjük, végül vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot 5 g Merck-féle szilikagélen flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, kezdetben kloroform és hexán 5:1 arányú elegyével, azután tiszta kloroformmal eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 61,6 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

F) 1-(2-Ciano-fenil)-1H-indol-4-karbonsav

8,0 g (28,95 mmol) fenti, E) pont szerinti vegyület, 43,4 ml (43,4 mmol) 1 M nátrium-hidroxid-oldat, 43,4 ml metanol és 43,4 ml tetrahidrofurán elegyét 50 °C-ra melegítjük. 4 óra 40 perc elteltével lehűtjük a reakcióelegyet szobahőmérsékletre, majd hozzávetőlegesen 50 ml 10%-os sósavval fehér, szilárd anyag formájában kicsapjuk a terméket. A csapadékot kiszűrve 7,2 g fehér, szilárd anyagot kapunk.

G) 2-[4-Hidroxi-metil]-1H-indol-1-il]-benzonitril

27,3 ml desztillált tetrahidrofuránban feloldunk 7,17 g (27,3 mmol), az F) pontban leírtak szerint kapott terméket, az oldatot lehűtjük -20 °C-ra, majd beadagolunk 27,3 mmol borán-tetrahidrofurán komplexet 27,3 ml 1 M tetrahidrofurános oldat formájában. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 21 óra hosszáig keverjük, majd lehűtjük 0 °C-ra és 1 M nátrium-hidroxi-oldattal 14-es pH-ra lúgosítjuk. Ezután háromszor 100 ml dietil-éterrel extraháljuk az oldatot, majd az egyesített szerves oldószeres fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó világoszöld, szilárd anyagot etil-acetát és hexán elegyből kétszer átkristályosítjuk, aminek eredményeképpen 5,54 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

H) 2-[4-(Bróm-metil)-1H-indol-1-il]-benzonitril

5,46 g (22 mmol), a fenti G) pontban megadottak szerint előállított vegyületet feloldunk 60 ml desztillált metilén-dikloridban, majd a 0 °C-ra hűtött oldathoz 10,2 g (30,8 mmol) szén-tetrabromidot és 7,5 g (28,6 mmol) trifenil-foszfint adunk. Az elegyet 15 percig 0 °C-on, utána 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd metilén-dikloriddal meghígítjuk és közvetlenül egy Merck-féle szilikagélből (66 g) készített kromatográfiás oszlopra visszük. Az oszlopot toluol és hexán 1:1 arányú elegyével eluáljuk, majd a kívánt terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük és bepároljuk. Az így tisztított anyagot ezután hideg etil-acetáttal eldörzsölve 5,8 g, a címben megnevezett vegyületet kapunk.

I) 2-Butil-1-[[1-(2-ciano-fenil)-1H-indol-4-il]-metil]-4-il]-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter

470 mg (1,78 mmol), a C) pontban közöltek szerint előállított vegyület, 585 mg (1,8 mmol) cézium-karbo-nát és 4 ml N,N-dimetil-fomamid elegyét szobahőmérsékleten keverjük 15 percig. Ezután az elegyhez adunk 555 mg (1,78 mmol) fenti, H) pont szerinti terméket, majd folytatjuk a kevertetést szobahőmérsékleten, további 3 órán át. A csapadékot kiszűrjük az elegyből, és a szűrőt etil-acetáttal mossuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 870 mg olaj formájában kapjuk a címben megnevezett vegyületet.

J) 2-Butil-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter

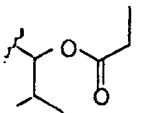
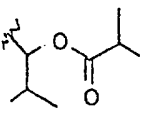
800 mg (1,62 mmol) fenti, az I) pontban leírtak szerint kapott termék, 1,88 g (5,66 mmol) tributil-ón-azid és 5 ml xilol elegyét 100–110 °C-on keverjük 24 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítve és bepárolva 675 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek az olvadáspontja 93,0–95,0 °C. Olvadáspontja 250 °C felett van.

22. példa

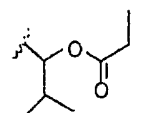
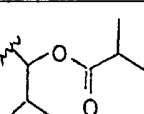
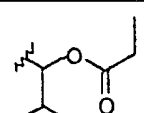
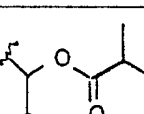
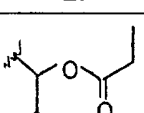
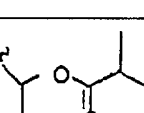
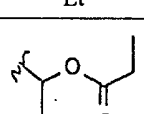
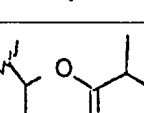
2-Butil-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-dinátrium-só

400 mg (0,744 mmol) 2-butil-1-[[1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il]-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észterhez 1,5 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, valamint 5 ml metanol adunk, majd az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot átengedjük egy HP-20 gyantával töltött oszlopon. Az oszlopot először vízzel, azután 30% metanol tartalmazó vizes eleggyel eluáljuk, majd a kívánt terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk. Az így kapott cím szerinti vegyület tömege 387 mg, az olvadáspontja 93–95 °C.

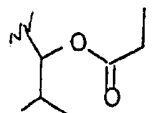
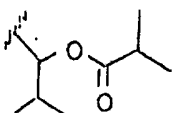
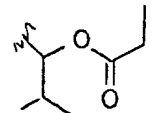
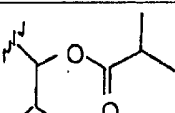
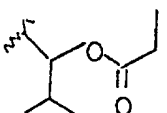
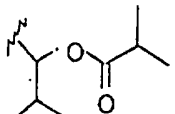
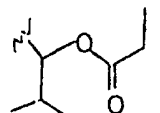
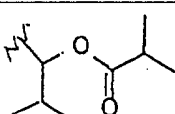
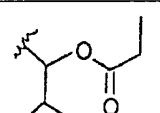
I. táblázat

Példa	R ₁	R ₁₁	R ₄	M	Oldószer	Op. °C	%C	%H	%N	Egyéb
23	Cl	Li	H	Li	4,82 H ₂ O	280	48,20	4,72	19,26	Cl 5,81
24	Cl	Et	H	Li	1,31 H ₂ O	202–210	56,23	5,25	20,91	Cl 6,57
25	Cl		H	K,						
26	Cl		H	K,						

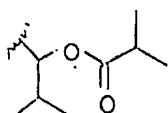
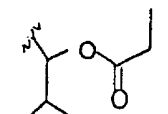
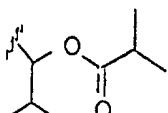
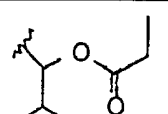
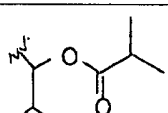
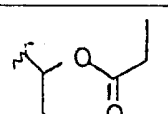
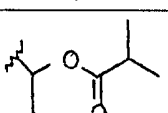
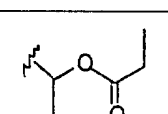
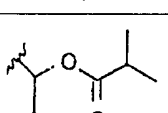
1. táblázat (folytatás)

Példa	R ₁	R ₁₁	R ₄	M	Oldószer	Op. °C	%C	%H	%N	Egyéb
27	-CF ₃	Na	H	Na	2,68 H ₂ O	245–250	48,12	4,50	18,55	F 8,44
28	-CF ₃	Et	H	Li	2,37 H ₂ O	203–210	53,28	4,98	18,98	F 9,47
29	-CF ₃		H	K						
30	-CF ₃		H	K						
31	-CF ₂ CF ₃	Li	H	Li	1,53 H ₂ O	220	50,37	3,40	18,37	F 15,48
32	-CF ₂ CF ₃	Et	H	H		olaj	57,47	4,64	17,36	F 15,13
33	-CF ₂ CF ₃		H	H		187–190	57,20	4,80	15,24	F 13,57
34	-CF ₂ CF ₃		H	K						
35	Cl	Li	-CF ₃	Li	2,5 H ₂ O	240	47,89	4,05	18,30	Cl 5,77 F 8,61
36	Cl	Et	-CF ₃	K						
37	Cl		-CF ₃	K						
38	Cl		-CF ₃	K						
39	-CF ₃	K	-CF ₃	K						
40	-CF ₃	Et	-CF ₃	K						
41	-CF ₃		-CF ₃	K						
42	-CF ₃		-CF ₃	K						
43	-CF ₂ -CF ₃	K	-CF ₃	K						
44	-CF ₂ -CF ₃	Et	-CF ₃	K						

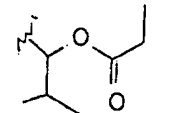
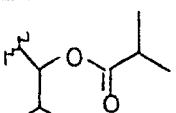
1. táblázat (folytatás)

Példa	R ₁	R ₁₁	R ₄	M	Oldószer	Op. °C	%C	%H	%N	Egyéb
45	-CF ₂ CF ₃		-CF ₃	K						
46	-CF ₂ CF ₃		-CF ₃	K						
47	Cl	K	Br	K						
48	Cl	-Et	Br	K						
49	Cl		Br	K						
50	Cl		Br	K						
51	-CF ₃	K	Br	K						
52	-CF ₃	Et	Br	K						
53	-CF ₃		Br	K						
54	-CF ₃		Br	K						
55	-CF ₂ CF ₃	K	Br	K						
56	-CF ₂ CF ₃	Et	Br	K						
57	-CF ₂ CF ₃		Br	K						
58	-CF ₂ CF ₃		Br	K						
59	Cl	K	Cl	K						
60	Cl	Et	Cl	K						
61	Cl		Cl	K						

1. táblázat (folytatás)

Példa	R ₁	R ₁₁	R ₄	M	Oldószer	Op. °C	%C	%H	%N	Egyéb
62	Cl		Cl	K						
63	-CF ₃	K	Cl	K						
64	-CF ₃	Et	Cl	K						
65	-CF ₃		Cl	K						
66	-CF ₃		Cl	K						
67	-CF ₂ CF ₃	K	Cl	K						
68	-CF ₂ CF ₃	Et	Cl	K						
69	-CF ₂ CF ₃		Cl	K						
70	-CF ₂ CF ₃		Cl	K						
71	Cl	K	F	K						
72	Cl	Et	F	K						
73	Cl		F	K						
74	Cl		F	K						
75	-CF ₃	K	F	K						
76	-CF ₃	Et	F	K						
77	-CF ₃		F	K						
78	-CF ₃		F	K						
79	-CF ₂ CF ₃	K	F	K						
80	-CF ₂ CF ₃	Et	F	K						

1. táblázat (folytatás)

Példa	R ₁	R ₁₁	R ₄	M	Oldószer	Op. °C	%C	%H	%N	Egyéb
81	-CF ₂ CF ₃		F	K						
82	-CF ₂ CF ₃		F	K						

23-82. példák

A leírásban, illetve az előző példákban ismertetett eljárásokat követve állítjuk elő az 1. táblázatban felsorolt I'' általános képletű vegyületeket.

Az angiotenzin II kötődését gátló hatás vizsgálata

A membrán elkészítése

Patkányorta simaizomsejtek. A sejtszuszpenziót A pufferrel (0,1 mmol benzil-szulfonil-fluorid, 10 µg/ml szója tripszin inhibitor /STI/, 20 mmol HEPES pH 7,4 DMEM-ben oldva) mostuk, majd 50 mmol trisz-HCl, 1 mmol EGTA, 10 mmol MgCl₂, 0,24 TI egység/ml aprotinin és 0,1 mg/ml 1,10-fenantrolin elegyében Brinkmann Polytron homogenizátorban (3x6 sec) homogenizáltuk. A homogenizátumot 2 réteg fátolszöveten szűrtük, majd 20 percig 4 °C-on 40000 g-vel centrifugáltuk. A felülúszót félreraktuk, és a membránokat ismét pufferben szuszpendáltuk és háromszor mostuk. A szemcséket a pufferben ismét szuszpendáltuk 0,2–0,8 mg protein/ml koncentrációban. A sejt homogenizátumot 1 ml alikvot adagokban –80 °C-on felhasználásig tároltuk.

Patkány-mellékvesekéreg membránkészítmény. A membránokat az Eur. J. Pharmakol. 157, 13–21. (1988) közleményben ismertetett módon állítottuk elő. Néhány esetben a 13000 g-s centrifugálási műveletet mellőztük.

¹²⁵I]Sar¹Ile⁸ angiotenzin II ([¹²⁵I]SI-AII) kötés

A vizsgálatokat 250 µl térfogatú kémcsövekben mikrotiter lemez elrendezésben (Marsh Biomed Corp.) végeztük. Az inkubációs elegy 50 µl [¹²⁵I]SI-AII-t (80–200 pmol, 70000–180000 cpm), 50 µl hatóanyagot vagy 1 µmol AII-t – a nem-specifikus kötődés meghatározáshoz – és inkubációs puffert tartalmazott. A patkányorta simaizomsejt membránokhoz való kötődést a következő összetételű pufferben határoztuk meg: 50 mmol trisz-HCl pH 7,4, 5 mmol MgCl₂, 0,1% borjúsérum-albumin, 0,24 TI egység/ml aprotinin, 0,1 mg/ml 1,10-fenantrolin, 1 mmol PMSF. A patkány-mellékvesekéreg membránokhoz való kötést pedig a következő összetételű pufferben végeztük: 50 mmol trisz-HCl pH 7,4, 5 mmol MgCl₂, 0,22% BSA. A kötési reakciót az inkubációs pufferrel hígított 50 µl membrán (7–12 µg protein) hozzáadásával váltottuk ki. A kémcsöveket 37 °C-on 2 óra hosszat folyamatos rázás mel-

lett inkubáltuk (Easysshaker, SLT Labinstruments, Groding, Ausztria). A kötött és a szabad radioligandumokat Tomtec típusú sejtyűjtővel kombinált szűrőn (filtermat B), amelyet a nem specifikus kötés csökkentésére 1 óra hosszat 0,1%-os polietiléniminnel itattunk át, választottuk szét. A szűrőt előmosási ciklusban polietilénimin felesleggel öblítettük, majd a membránokat kiszűrtük és 150 mmol nátrium-kloriddal, 5 mmol trisz-HCl-el (pH 7,4) 4 °C-on mostuk. A szűrőt eltávolítottuk és membránoldalával felfelé helyezve 3x2 percig mikrohullámú melegítőben teljes teljesítménnyel kezeltük. A száraz szűrőt mintacsomagba helyeztük, a szűrő membrános oldalára szilárd szcintillációs viaszt (Meltilex) helyeztünk és ezt ráolvasztottuk (T-Tray Heat-Sealer, Wallac, Pharmacia). A bevont lapot folyadék szcintillációs berendezéssel (Betaplate, L. K. B. Pharmacia, T-tray compatible Model No. 1205) 60% teljesítmény mellett mértük. A membránkészítményen proteinnel is végeztünk vizsgálatokat BCA reagenst és standardként borjúsérum-albumint használva.

A kötési adatokat kiértékeljük és a gátlási állandókat (K_i) az IC₅₀ értékekből számítottuk ki. Párhuzamos vizsgálatokat is végeztünk rutinszerűen 100–200 pmol [¹²⁵I]SI-AII-vel.

A kapott eredményeket a következő táblázatban ismertetjük.

II. táblázat

Példa száma	K _i (nmol)
1.	310
2.	760
3.	1700
4.	79
5.	100
6.	3000
7.	6,3
8.	26
9.	0,8
10.	11
11.	7,3

II. táblázat (folytatás)

Példa száma	K _i (nmol)
12.	840
13.	13
14.	8,9
15.	6,3
16.	3600
17.	4,5
18.	39
19.	30
20.	25
21.	79
22.	31
23.	11
24.	89
27.	6,8
28.	170
31.	87
35.	810

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű, indol-, illetve benzimidazol-szubsztituált imidazol-származékok – a képletben

X jelentése nitrogénatom vagy $\equiv X-R_4'$ általános képletű csoport,

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése egy vagy több fluoratómmal vagy egy hidroxicsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, formilcsoport vagy $-COOR_{11}$ általános képletű csoport, amelyben

R₁₁ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben egy 1–6 szénatomos alkanoil-oxi-csoporttal vagy di(1–4 szénatomos alkil)-karbamoilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy dihidroindenilcsoport,

R₃ jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport

R₄ és R₄' jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, egy vagy több halogénatommal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, karboxi- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport és

R₅ jelentése hidrogénatom, ciano-, karboxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 5-tetrazolil-csoport, azzal a megszorítással, hogy ha X jelentése $\equiv C-R_4'$ általános képletű csoport, akkor R₅ 5-tetrazolil- és karboxicsoporttól eltérő jelentésű – és bázisokkal alkotott, gyógyszerészetiileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) R² jelentésében hidroxil-csoporttól eltérő (I) általános képletű vegyületek előállítására, egy (II) álta-

lanos képletű vegyületet – a képletben R₁ és R₃ a fenti jelentésűek és R₂ a fenti jelentésű a hidroxil-csoport kivételével – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben X, R₄ és R₅ a fenti jelentésűek és L kilépő csoportot, előnyösen halogénatomot jelent – reagáltatunk, és/vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ hidroxil-csoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ formilcsoport, redukálunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ karboxicsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ formilcsoport, oxidálunk, és/vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ $-COOR_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ karboxicsoport, észterezünk, és/vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ karboxicsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ $-COOR_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, hidrolizálunk, és/vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R₄' és/vagy R₅ jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R₄' és/vagy R₅ jelentése karboxicsoport, észterezünk, és/vagy

g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R₄' és/vagy R₅ jelentése karboxicsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R₄' és/vagy R₅ jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidrolizálunk, és/vagy

h) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ 5-tetrazolilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₅ cianocsoport, szerves fémazid-vegyülettel reagáltatunk, és/vagy

i) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R₄' hidrogénatom, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R₄' halogénatom, redukálunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal gyógyászatiilag elfogadható sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X nitrogénatom,

R₁ hidrogén- vagy halogénatom,

R₂ hidroxil-csoport vagy formilcsoport vagy $-COOR_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ az 1. igénypontban megadott,

R₃ 2–7 szénatomos alkilcsoport,

R₄ és R₄' hidrogénatom vagy karboxi- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport és

R₅ orto-helyzetű 5-tetrazolilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

3. Eljárás az (I) általános képletű, indol-, illetve benzimidazol-szubsztituált imidazol-származékok – a képletben

X jelentése nitrogénatom vagy $\equiv\text{C}-\text{R}_4'$ általános képletű csoport,

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy trifluor-metilcsoport,

R₂ jelentése egy vagy több fluoratómmal vagy egy hidroxicsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport, formilcsoport vagy $-\text{COOR}_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport

R₄ és R₄' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy karboxi- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport és

R₅ jelentése hidrogénatom, ciano-, karboxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy 5-tetrazolil-csoport – és bázisokkal alkotott, gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) R² jelentésében hidroxil-metil-csoporttól eltérő (I) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R₁ és R₃ a fenti jelentésűek és R₂ a fenti jelentésű a hidroxil-metilcsoport kivételével – egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben X, R₄ és R₅ a fenti jelentésűek és L kilepő csoportot, előnyösen halogénatomot jelent – reagáltatunk, és/vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ hidroxil-metilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ formilcsoport, redukálunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ karboxicsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂– $-\text{COOR}_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a fenti jelentésű a hidrogénatom kivételével, hidrolizálunk, és/vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₄ és/vagy R₄' és/vagy R₅ jelentése karboxicsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₄ és/vagy R₄' és/vagy R₅ jelentése 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidrolizálunk, és/vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₅ 5-tetrazolilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₅ cianocsoport, szerves fémazid-vegyülettel reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X a 3. igénypontban megadott jelentésű,

R₁ hidrogén- vagy halogénatom,

R₂ hidroxil-metil- vagy formilcsoport vagy $-\text{COOR}_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a 3. igénypontban megadott,

R₃ 2–7 szénatomos alkilcsoport,

5 R₄ és R₄' hidrogénatom vagy karboxi- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport és

R₅ orto-helyzetű 5-tetrazolilcsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

10 (Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

5. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

X jelentése a 3. igénypontban megadott,

R₁ jelentése klóratom,

15 R₂ jelentése hidroxil-metilcsoport vagy $-\text{COOR}_{11}$ általános képletű csoport, amelyben R₁₁ a 3. igénypontban megadott,

R₃ jelentése butilcsoport,

R₄ és R₄' hidrogénatom és

20 R₅ jelentése orto-helyzetű 5-tetrazolilcsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

25 6. A 3. igénypont szerinti eljárás 5- $\{[2\text{-butil-5-(hidroxil-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil}\}-1\text{-}(2\text{-karboxil-fenil})\text{-1H-indol-2-karbonsav-dilítium-só}$ előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

30 7. A 3. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[5\text{-}(2\text{-butil-5-(hidroxil-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil})\text{-1H-indol-1-il]-benzoesav-monolítium-só}$ előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

35 (Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

40 8. A 3. igénypont szerinti eljárás 5- $\{[2\text{-butil-5-(hidroxil-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil}\}-1\text{-fenil-1H-indol-2-karbonsav-monolítium-só}$ előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

45 9. A 3. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[4\text{-}(2\text{-butil-5-(hidroxil-metil)-1H-imidazol-1-il]-metil})\text{-1H-indol-1-il]-benzoesav-monolítium-só}$ előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

50 10. A 3. igénypont szerinti eljárás 5- $\{[2\text{-butil-5-(hidroxil-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil}\}-1\text{-}[2\text{-}(2\text{H-tetrazol-5-il})\text{-fenil}]\text{-1H-indol-2-karbonsav-dilítium-só}$ előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

55 11. A 3. igénypont szerinti eljárás 5- $\{[2\text{-butil-5-(hidroxil-metil)-4-klór-1H-imidazol-1-il]-metil}\}-[2\text{-}(2\text{H-tetrazol-5-il})\text{-fenil}]\text{-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter-monokálium-só}$ előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

60 (Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

12. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-4-klór-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il}]-metil]-
-1H-imidazol-5-metanol-monolitium-só előállítására,
azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

13. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-4-klór-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-
-il}]-metil]-1H-imidazol-5-metanol-monolitium-só elő-
állítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyette-
sített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

14. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-4-klór-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol-4-il}]-metil]-
-1H-imidazol-5-karbonsav-dilitium-só előállítására, *az-
zal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

15. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-4-klór-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-
-il}]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-dilitium-só előál-
lítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesít-
ett kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

16. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-4-klór-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il}-
-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-etil-észter-monolít-
ium-só előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfele-
lően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

17. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il}-
-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-
-dinátrium-só előállítására, *azzal jellemezve*, hogy meg-
felelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

18. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-butil-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il}-
-metil]-4-(trifluor-metil)-1H-imidazol-5-karbonsav-
-etil-észter-lítium-só előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket
reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-butil-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il}-
-metil]-4-(pentafluor-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-
-dilitium-só előállítására *azzal jellemezve*, hogy megfe-
lelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-butil-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il}-
-metil]-4-(pentafluor-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-
-etil-észter előállítására *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyette-
sített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-butil-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-benzimidazol-4-il}-
-metil]-4-(pentafluor-etil)-1H-imidazol-5-karbonsav-
-[2-metil-1-(propionil-oxi)-propil]-észter előállítására *azzal jelle-
mezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyü-
leteket reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-butil-4-klór-1-
-[{1-[2-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2-(trifluor-metil)-1H-
-benzimidazol-4-il}]-metil]-1H-imidazol-5-karbonsav-
-dilitium-só előállítására *azzal jellemezve*, hogy megfe-
lelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

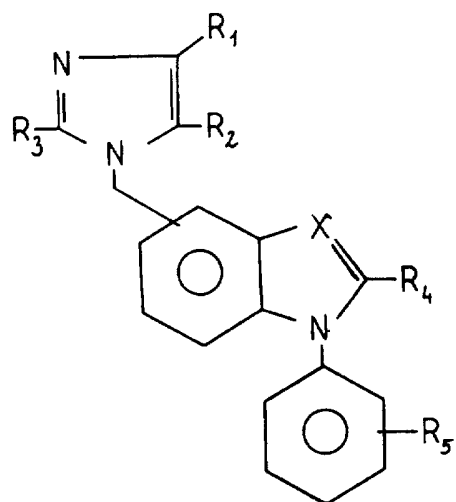
(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

23. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű ve-
gyületet – a képletben X, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ az 1.
igénypontban meghatározott – vagy gyógyászatilag el-
fogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények elő-
állítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti
eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyag-
okkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

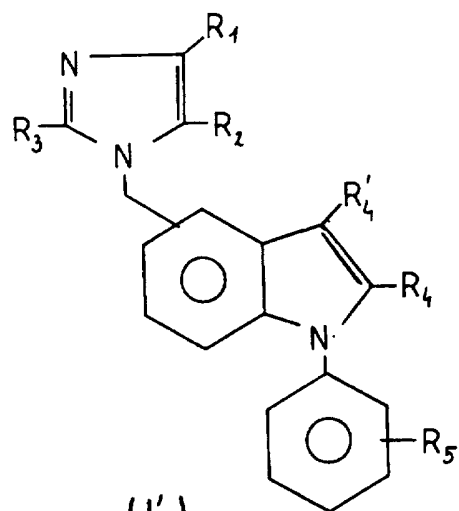
(Elsőbbsége: 1991. 10. 30.)

24. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű ve-
gyületet – a képletben X, R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ a 3.
igénypontban meghatározott – vagy gyógyászatilag el-
fogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények elő-
állítására, *azzal jellemezve*, hogy a 3. igénypont szerinti
eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segéd-
anyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgoz-
zuk.

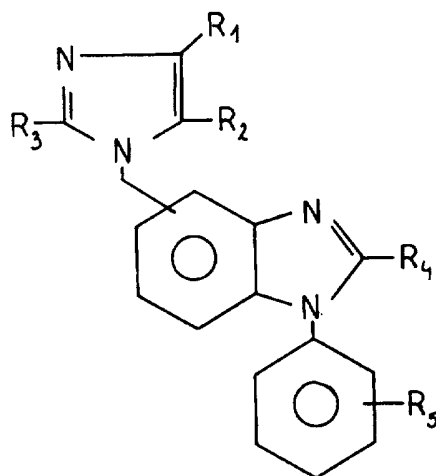
(Elsőbbsége: 1990. 10. 31.)



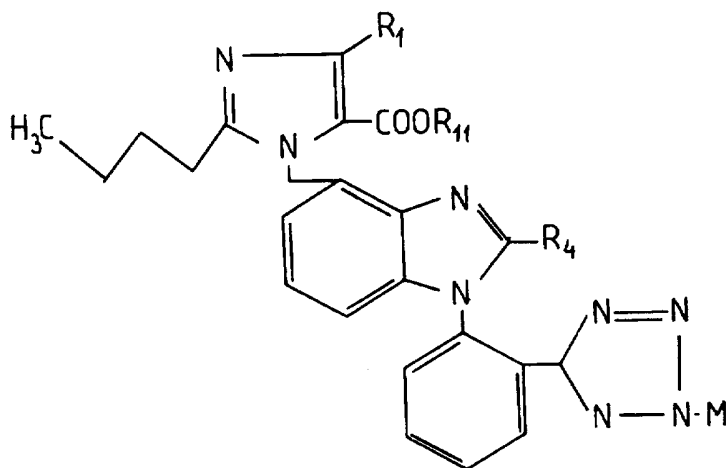
(I)



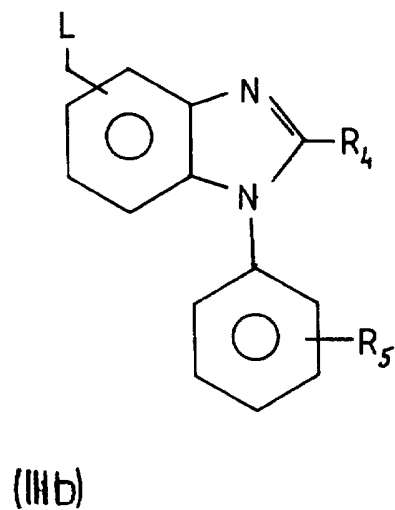
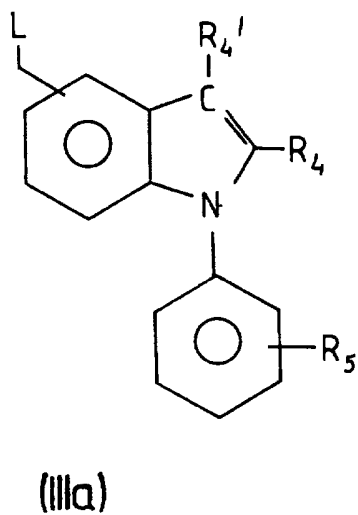
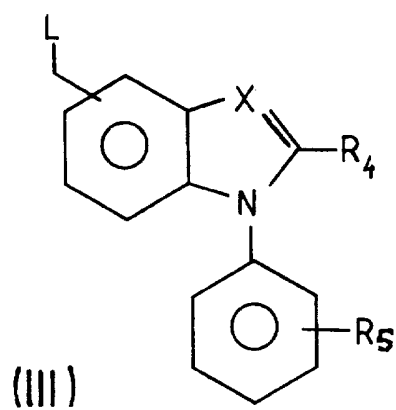
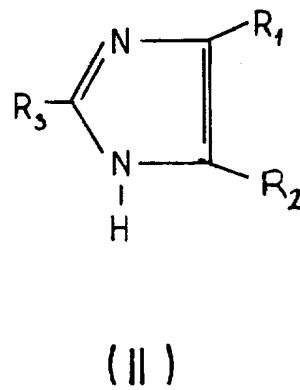
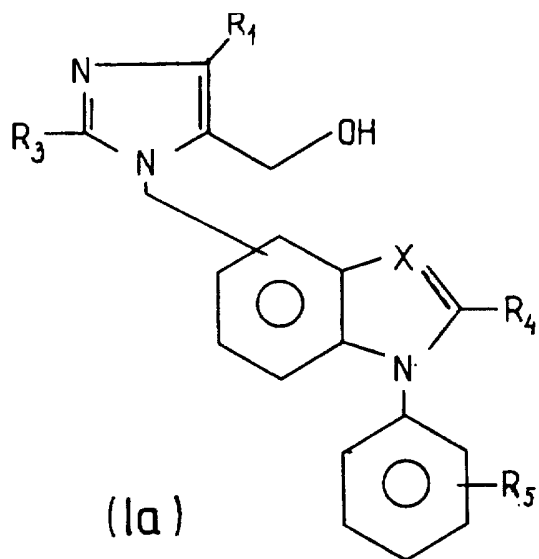
(I')

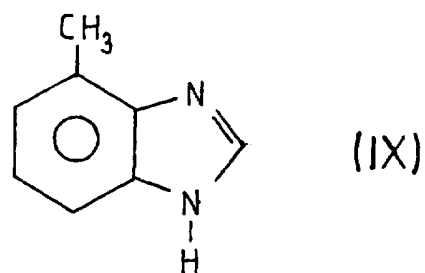
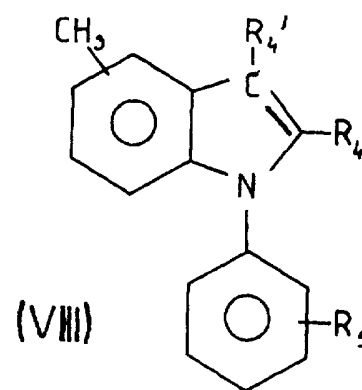
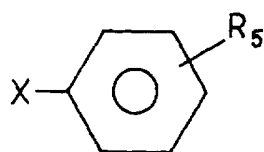
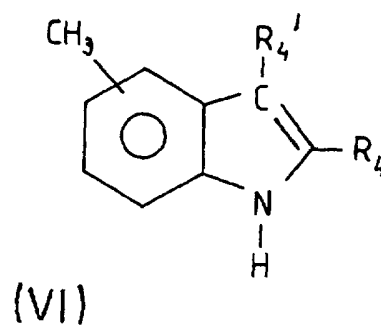
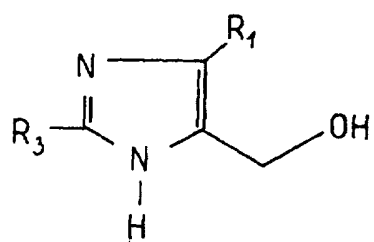


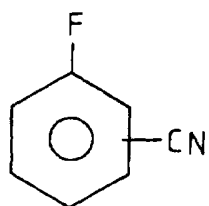
(I'')



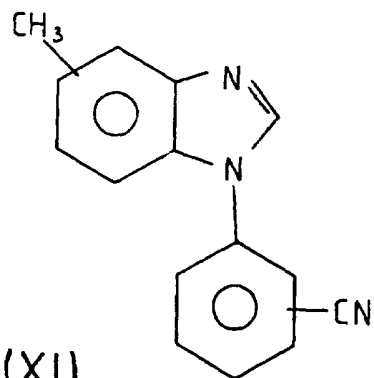
(I''')



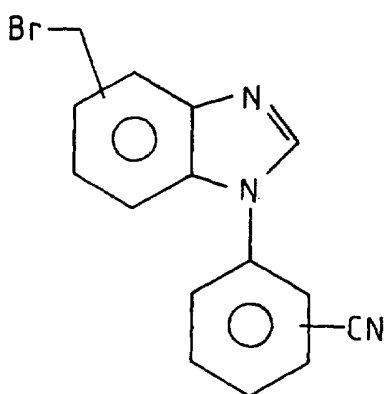




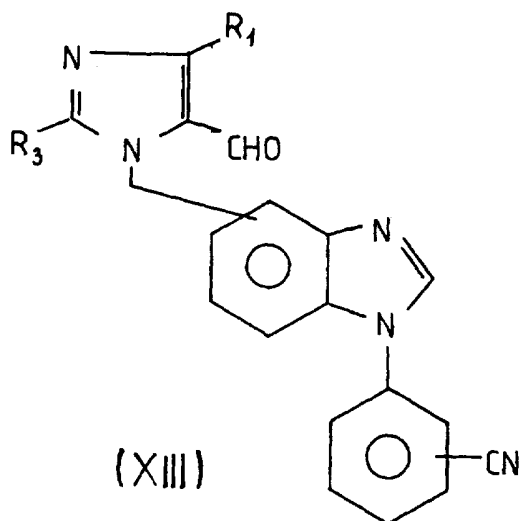
(X)



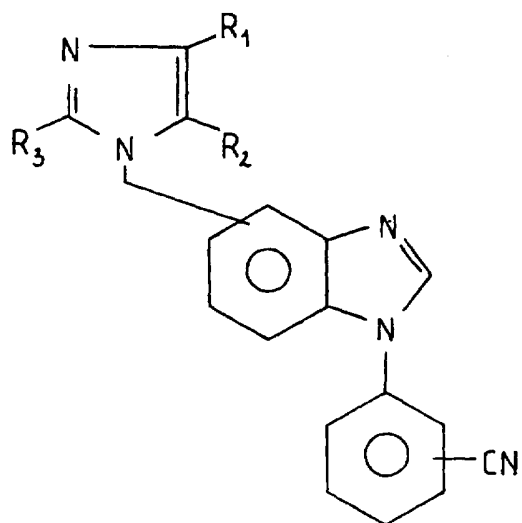
(XI)



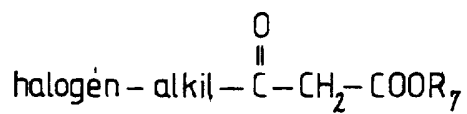
(XII)



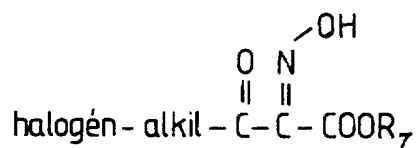
(XIII)



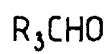
(XIV)



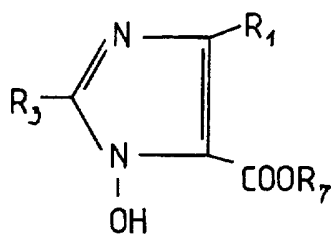
(XV)



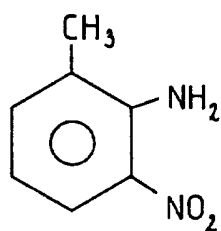
(XVI)



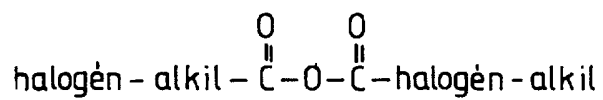
(XVII)



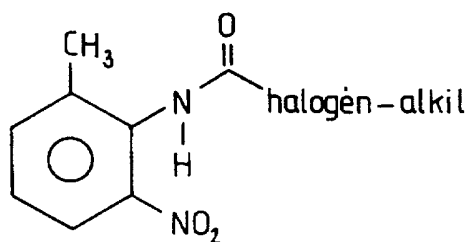
(XVIII)



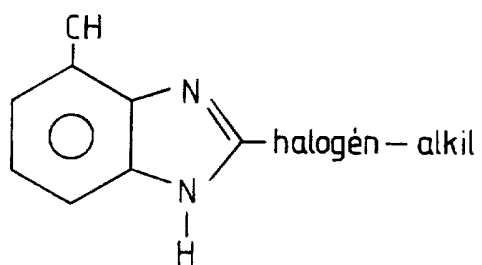
(XIX)



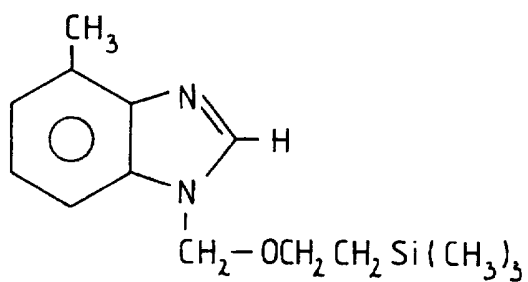
(XX)



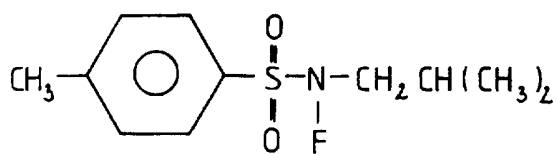
(XXI)



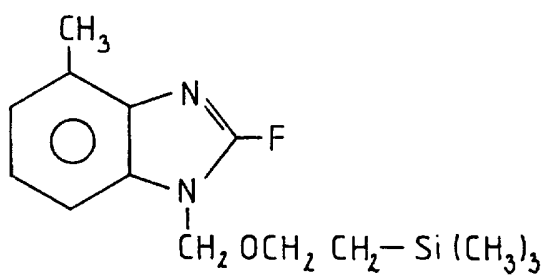
(XXII)



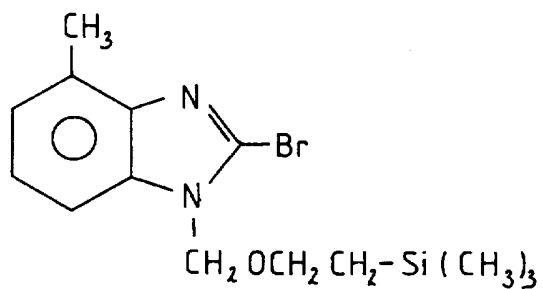
(XXIII)



(XXIV)



(XXV a)



(XXV b)