



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41358 (13) C2

(51) 7 C07D471/04, A61K31/437

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОПІРИДИНІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ СКЛАД ТА СПОСІБ
ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21) 95094165

(22) 14.09.1995

(24) 17.09.2001

(31) P 4432860.5

(32) 15.09.1994

(33) DE

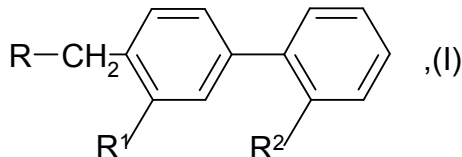
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Медерскі Вернер, DE, Дорш Дітер, DE, Ос-
свальд Матіас, DE, Шеллінг П'єр, DE, Байєр Нор-
берт, DE, Мінк Клаус-Отто, DE, Луєс Інгеборг, DE

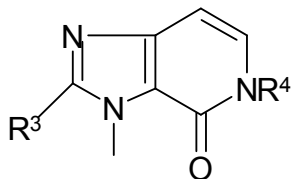
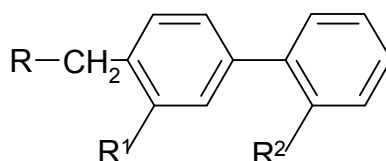
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP-A-0 400 974, 05.12.1990

EP-A-0 505 893, 30.09.1992

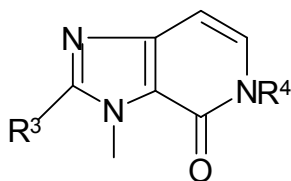
(57) 1. Производные имидазопиридина формулы
(I)

где R

R¹ означает F;R² - SO₂NHCOR⁵;R³ - A;R⁴ - группа формулы C_nH_{2n}R⁹;R⁵ - A, -C₁H₂(C₃-C₈ циклоалкил), C₁H₂-Ar;R⁹ - COOA, COOH, Ar-CO-NR⁶R⁷, -CO-R⁸, -CO-Ar⁷;R⁶ и R⁷ соответственно H, A, ArC_nH_{2n}- или R⁶ и R⁷вместе означают алкиленовую цепочку с C-5, R⁸означает C₁-C₅ - алкил, A - C₁-C₆ - алкил, Ar - не-замещенная группа фенила, t - 0, 1, 2 или 3, n=1,
2, 3, 4 или 5, или их соли.2. Производное имидазопиридина формулы (I) по
п. 1, представляющее собой 2-бутил-3-(2'-(3-фе-
нилпропионил-аминосульфонил)-3-фтор-бифе-
нил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметил-
карбамоилметил-3E-имидазо[4,5-c]-пиридин.3. Производные имидазопиридина формулы (I) по
п. 1, а также их соли, обладающие антагонистиче-
ским действием по отношению к ангиотензину 11.4. Способ получения производных имидазопири-
дина формулы (I) по п. 1, а также их солей, **отли-
чающийся** тем, что соединение, соответствующее
формуле (I), но несущее на месте остатка R² груп-
пу -SO₂NH₂, вступает во взаимодействие с соеди-
нением формулы E-COR⁵, причем E означает
удаляемую группу, предпочтительно Cl, Br, I или
реакционноспособно функционально модифици-
рованную OH-группу, такую, как алкил-сульфонил-
оксигруппу с C₁-C₆-атомами или арилсульфони-
локсигруппу с C₆-C₁₀-атомами и R⁵ имеет указан-
ные в п. 1 значения.5. Способ получения фармацевтического состава,
обладающего антагонистическим действием по от-
ношению к ангиотензину 11, **отличающийся** тем,
что соединение формулы (I) по п. 1 и/или одну из
его физиологически переносимых солей по мень-
шей мере вместе с твердым, жидким или полу-
жидким веществом-носителем и вспомогательным
веществом переводят в соответствующую форму
дозировки.6. Фармацевтический состав, обладающий анта-
гонистическим действием по отношению к ангио-
тензину 11 на основе активного вещества и обыч-
ных добавок, **отличающийся** тем, что в качестве
активного вещества он содержит по меньшей ме-
ре одно соединение формулы (I) по п. 1 и/или од-
ну из его физиологически переносимых солей в
эффективном количестве.Изобретение касается новых производных
имидазопиридинов формулы I:

(19) UA (11) 41358 (13) C2

где R означает:



R¹ означает F, Cl, Br, A или CF₃,

R₂ - SO₂NH-COR⁵,

R³ - A, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил - C_kH_{2k}- или C₂-C₆-алкил, где группа CH₂ замещена "O или "S",

R⁴ - H, R^b, незамещенный или однократно или многократно замещенный COOH, COOA, CN, NO₂, NR⁶R⁷, NHCOR⁸, NHSO₂R⁸, Hal и/или Ar C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, -C_nH_{2n}-R⁹ или -CHR¹⁰-C_kH_{2k}-R¹¹,

R⁵ - A, - C_tH_{2t}-(C₃-C₈-циклоалкил), -C_tH_{2t}-Ar, -OA, -O-C_tH_{2t}- (C₃-C₈-циклоалкил), -O-C_tH_{2t}-Ar, -C_pH_{2p}-O-C₃-C₈-циклоалкил или -C_pH_{2p}-O-Ar,

R⁶ и R⁷ - смотря по обстоятельствам, H, A, C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил, Ar, ArC_nH_{2n} - или Het²,

R⁶ - также - CH₂COOA, - SO₂-A или -SO₂-Ar,

R⁶ и R⁷ означают вместе также алкиленовую цепочку с 2-5 атомами C, которая может быть однократно или многократно замещена карбонильным кислородом, Ar, Het², -CO-Ar, -COOA, -CO- N(A)₂, -CH₂OH, -SO₂-Ar и/или -NH-CO-A- и/или может быть прервана радикалами O или -NR¹⁶,

R⁸ означает C₁-C₅-алкил, где также один или несколько атомов H могут быть замещены F,

R⁹ - C₃-C₈-циклоалкил, CN, COOA, COOH, Ar, Het¹, Het², 1H-5-тетразолил, - CO-NR⁶R⁷, -CO-R³ - CO-Ar, -CO-Het², -CO- R¹⁴, -C(=NR¹²)-A, -C(=NR¹²)-Het², - S(O)_m-A, -S(O)_m-Ar, -S(O)_m-Het², -SO₂-NH-Het² или -SO₂-OR¹⁵,

R¹⁰ - COOH, COOA, CONR⁶R⁷, CN, NO₂, NHCOR¹¹, NHSO₂R¹¹ или IP-5-тетразолил,

R¹¹ - Ar или циклоалкил с 3-8 атомами C,

R¹² - H, OH, CN, R¹³, OR¹³ или OAr,

R¹³ - A, алкенил C₂-C₆ или алкинил C₂-C₆,

R¹⁴ - NH-CHR¹⁵-COOH, -NH-CHR¹⁵-COOA, -CH₂S(O)_m-Ar, -CH₂-COOA, - C_nH_{2n}-NO₂, -C_nH_{2n}-NR⁶R⁷ или -C_nH_{2n}-NHCOOA,

R¹⁵ - H или A,

R¹⁶ - H, A, Ar, COOA, Het² или SO₂-Ar,

A - C₁-C₆-алкил,

Ar - незамещенная или моно или дизамещенная R⁸, OH, OR¹¹, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, CH₂OH, CH₂OA, CN NO₂, NH₂, NHA, N(A)₂, NHCOR¹¹, NHCOOA, NHSO₂R⁸, Hal и/или IP-5-тетразолилом фенильная группа, Het¹ - пяти- или шестичленный насыщенный гетероциклический остаток с 1-3 атомами N, O и/или S, который может быть просто замещен карбонильным кислородом или =NR¹², и/или N-атом (атомы) его кольца может (могут) быть замещен (замещены) соответственно A или Ag,

Het² - пяти- или шестичленный гетероароматический остаток с 1-3 атомами N, O и/или S, который может быть конденсирован также бензольным или пиридиновым кольцом,

Hal-F, Cl, Br или I,

K и t - соответственно 0, 1, 2, 3 или 4,

m - 0, 1 или 2,

n - 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и

P - 1 или 2,

а также их соли.

Аналогичные соединения известны из Европейского патента EP-A2-0400974.

В основу изобретения положена задача открыть новые соединения с ценными свойствами, в частности такие, которые могут применяться для получения лекарственных средств.

Было обнаружено, что соединения формулы I и их соли при хорошей совместимости обладают очень ценными фармакологическими свойствами. В частности, они обнаруживают антагонистические свойства по отношению к ангиотензину II и могут поэтому использоваться в качестве активных компонентов лекарственных средств для профилактики и/или терапии заболеваний сердца, органов кровообращения и кровеносных сосудов, прежде всего для лечения гипертензии, связанной с ангиотензином II: альдостеронизма, сердечной недостаточности и повышенного внутриглазного давления, а также нарушений центральной нервной системы, далее, для лечения гипертрофии и гиперплазии кровеносных сосудов и сердца. Angina pectoris, сердечного инфаркта, инсульта, респираторных после ангиопластики или Bypass-операций, артериосклероза, макулярной дегенерации, гиперурикемии, нарушений функций почек, например, прекращение работы почек, Nephropathia diabetica, Rethinopathia diabetica, псориаз, нарушения работы женских органов, причиной которых является ангиотензин II, нарушения восприятия, например деменция, амнезия, нарушения функции памяти, состояния страха, депрессия и/или эпилепсия.

Эти действия могут быть обнаружены с помощью обычных методов "in vitro" или "in vivo", как это, например, описано в патенте США 4880804, патенте США 5036048 и WO 91/14367, далее, A.T. Chiu et al, J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), P.C. Wong et al, ibid. 252. 719-725 (1990, in vivo, на крысах).

Эти соединения обладают, в частности, высоким химическим сродством с рецептором AT₁ и AT₂, что можно установить по медулле надпочечников крыс - по S. Whitebread et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 163, 284-291 (1989), а также A.T. Chiu et al., Eur. J. Pharmacol., 117-118 (1989). Кроме того, эти соединения обладают функциональным антагонизмом по отношению к рецептору AT₁.

Предметом изобретения являются соединения формулы I и их соли, а также способ получения этих соединений, а также их солей, отличающийся тем, что:

а) соединение, которое соответствует формуле I, но на месте остатка R несет группу -SO₂NH₂, вводят во взаимодействие с соединением формулы E-COR⁵ или

б) соединение формулы I освобождают из одного из функциональных производных посредством обработки сольволизующим или гидрогенолизующим средством,

и/или, что в соединении формулы I один или несколько остатков R и/или R² превращают в один или несколько других остатков R, и/или R², и/или

основание или кислоту формулы I превращают в одну из их солей.

Выше и ниже указаны значения радикалов или параметров R, R¹ - R¹⁶, A, Ar, Het¹, Het², Hal, k, m, n, p, t и E для формулы I, если не указано ничего другого.

Если соединение формулы I содержит несколько радикалов с одинаковым обозначением (например, алкенил, алкинил, Ar, R⁶, R⁷ или Het²), то они могут соответственно быть одинаковыми или же отличаться друг от друга.

В названных выше формулах A имеет 1-6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 атомов C. A означает, предпочтительно, метил, затем этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторичный бутил, или трет.бутил, далее, также пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 2,2-, 2,3-, или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил. Алкенил означает предпочтительно винил, 1- или 2-пропенил, 1-бутенил, далее 1-пентенил или 1-гексенил. Алкинил означает, предпочтительно, этинил, 1- или 2-пропинил, далее, 1-бутинил, 1-пентинил или 1-гексинил. Если в соединении формулы I имеется несколько радикалов A, алкенил или алкинил, то они могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

Hal означает, предпочтительным образом, F, Cl или Br, но также и J.

R - это радикал, производный от 3H-имидазо[4,5-c]пиридин ("3H-1P"), точнее, 2-R³-4-оксо-5-R⁴-4,5-дигидро-3H-имидазо [4,5-c] пиридин-3-ил.

Ar - это, предпочтительным образом, незамещенный, далее - как указано -монозамещенный фенил, в частности, предпочтительно, фенил, o-, m или p-толил, o-, m или p-этилфенил, o-, m- или p-трифторметилфенил, o-, m- или p-метоксифенил, o-m или p-этоксифенил., o-, m- или p-(дифторметокси) -фенил, o-, m- или p-(трифторметокси)-фенил, o-, m- или p-карбоксифенил, o-, m- или p-метоксикарбонилфенил, o-, m- или p-(N,N-диметилкарбамоил)-фенил, o-, m- или p-гидроксиметилфенил, o-, m- или p-метоксиметилфенил, o-, m- или p-цианфенил, o-, m- или p-нитрофенил, o-, m- или p-аминофенил, o-, m- или p-метиламинофенил, o-, m- или p-диметиламинофенил, o-, m- или p-метокси-карбониламинофенил, o-, m- или p-этоксикарбониламинофенил, o-, m- или p-метилсульфонамидофенил, o-, m- или p-трифторметилсульфонамидофенил, o-, m- или p-фторфенил, o-, m или p-хлорфенил, o-, m- или p-бромфенил, o-, m- или p-(1H-5-тетразолил)-фенил, далее, предпочтительно, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-диметилфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-или 3,5-диметоксифенил.

Het¹ - это, предпочтительным образом, тетрагидро-2- или -3-фурил, тетрагидро-2-или -3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, 2-, 3-, 4- или 5-оксазолидинил, 2-, 3-, 4- или 5-тиазолидинил, 1-, 2-, 3-, 4- или 5-имидазолидинил, 2-, 3- или 4-тетрагидропиранил, 2-, 3- или 4-тетрагидротиопиранил, 1-, 2-, 3- или 4- пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1-метил-2-или 3-пирролидинил, 1-метил-2-, -3- или -4-пиперидинил, 4-метил-2- или -3-морфолинил, 1-метил-

2-, -3- или 4-пиперазинил, 1-фенил-2- или -3-пирролидинил, 1-фенил-2-, -3- или 4-пиперидинил, 4-фенил-2- или 3-морфолинил, 1-фенил-2-, -3-или 4-пиперазинил, 2-оксо-3-, -4- или -5-оксазолидинил, 2-оксо-3-, -4- или -5-тиазолидинил, 2-оксо-1-, -3-, -4- или -5-имидазолидинил, 2,4-диоксо-1-, -3- или -5-имидазолидинил, 2-оксо-3-фенил-4- или -5-оксазолидинил, 2- оксо-3-o-, m-, или -p-толил-4-или -5-оксазолидинил, 2-гидроксиимино-3-, -4- или -5-оксазолидинил, 2-мето-ксиимино-3-, -4- или -5-оксазолидинил, 2-гидроксиимино-4-оксо-3- или -5-оксазолидинил, 2-метоксиимино-4-оксо-3- или -5-оксазолидинил.

Het² - это, предпочтительным образом, 2- или 3-фурил, 2-или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, далее, предпочтительно, 1, 2, 3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или 5-ил, 1,2,3-оксадиазол-4-или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2-или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -4-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-или 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-или 7-изоиндолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2-1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-или 8-хиназолинил, 1H-1-, -2-, -5-, -6- или 7-имидазо [4,5-b]пиридил, 3H-2-, -3-, -5-, -6- или -7-имидазо [4,5-b]пиридил, 1H-1-, -2-, -4-, -6- или -7-имидазо [4,5-c]пиридил, 3H-2-, -3-, -4-, -6- или -7-имидазо [4,5-c]пиридил.

В понятие "Het²" включены также гомологические остатки, в которых гетероароматическое кольцо замещено одной или несколькими, предпочтительно, 1 или 2 группами A, предпочтительно, металльными и/или этильными группами, например, 3-, 4- или 5- метил-2-фурил, 2-, 4- или 5-метил-3-фурил, 2,4-диметил-3-фурил, 3-, 4- или 5-метил-2-тиенил, 3-метил-5-трет. бутил-2-тиенил, 2-, 4- или 5-метил-3-тиенил, 2- или 3-метил-1-пирролил, 1-, 3-, 4-или 5-метил-2-пирролил, 3,5-диметил-4-этил-2-пирролил, 2-, 4- или 5-метил-1-имидазолил, 4-метил-5-пиразолил, 4- или 5-метил-3-изоксазолил, 3- или 5-метил-4-изоксазолил, 3- или 4-метил-5-изоксазолил, 3,4-диметил-5-изоксазолил, 4- или 5-метил-2-тиазолил, 4- или 5-этил-2-тиазолил, 2- или 5-метил-4-тиазолил, 2- или 4-метил-5-тиазолил, 2,4-диметил-5-тиазолил, 3-, 4-, 5-или 6-метил-2-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-метил-3-пиридил, 2- или 3-метил-4-пиридил, 4-метил-2-пиримидинил, 4,5-диметил-2-пиримидинил, 2-, 5- или 6-метил-4-пиримидинил, 2,6-диметил-4-пиримидинил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-метил-2-бензофурил, 2-этил-3-бензофурил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-метил-2-бензотиенил, 3-этил-2-бензотиенил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-метил-3-индолил, 1-метил-5- или 6-бензимидазолил, 1-этил- -5- или 6-бензимидазолил.

Группы $-C_kH_{2k-}$, $-C_nH_{2n-}$, $-C_pH_{2p-}$ и $-C_nH_{2t}$ имеют, преимущественным образом, неразветвленную прямую цепь и, таким образом, представляют предпочтительно $-(CH_2)_n$, $(CH_2)_k$, $-(CH_2)_p$ и $-(CH_2)_t$, в частности, $-CH_2-$, далее, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ или $-(CH_2)_6-$, но также, например, $CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$ или $-C(CH_3)_2-$. Параметр "k" может быть предпочтительно также и 0, так что группа $-C_kH_{2k}$ отсутствует.

Радикал R^1 - это, предпочтительным образом, F.

Радикал R^3 имеет, предпочтительным образом, неразветвленную прямую цепь и представляет A, в частности, этил, пропил или бутил, далее, метил, пентил или гексил, а также циклоалкил с 3-7 атомами C, в частности, циклопропил, далее, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, далее, в частности, алкенил, предпочтительным образом с 3-6 атомами C, прежде всего аллил или 1-пропенил, далее, 1-бутенил, 1-пентенил или 1-гексенил; алкинил, предпочтительным образом, с 3-6 атомами C, прежде всего пропаргил или 1-пропинил, далее, 1-бутинил, 1-пентинил или 1-гексинил; циклоалкилалкил, предпочтительным образом, с 4-8 атомами C, прежде всего, циклопропилметил, 1- или 2-циклопропилэтил, далее, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил; алкокси, предпочтительным образом, с 1-4 атомами C, такими как, например, метокси, этокси, пропокси, бutoкси, изобutoкси; алкоксиалкил, предпочтительным образом, с 2-5 атомами C, как, например, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, 2-метоксипропил, 2-этоксипропил; алкилтио, предпочтительным образом, с 1-4 атомами C, как например, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, изобутилтио; алкилтиоалкил, предпочтительным образом, с 2-5 атомами C, как, например, метилтиометил, этилтиометил, пропилтиометил, 2-метилтиоэтил, 3-метилтиопропил, 2-этилтио-этил.

Радикал R^4 представляет, предпочтительным образом, H; R^8 , в частности, CH_3 , CF_3 , C_2H_5 , C_2F_5 , CH_2CF_3 , C_3H_7 , $CH_2CH_2CF_3$, C_4H_9 ; $Ag-C_2-C_6$ -алкенил, например, циннамил; $Ag-C_2-C_6$ -алкенил, замещенный в части "алкенила" $COOA$, например, 3-этоксикарбонил-2-фенил-пропен-1-ил; $-C_nH_{2n}-R^9$ (в отдельности, представляет, предпочтительным образом, $-CH_2-R^9$), в частности, представляет $-C_nH_{2n}-C_3-C_8$ - цикло-алкил (как, например, циклопропилметил), циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, $-C_nH_{2n}-CN$ (как, например, цианметил, 2-цианэтил, 3-цианпропил), $-C_nH_{2n}-COOA$ (как, например, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, 2-метоксикарбонилэтил, 2-этоксикарбонилэтил), $-C_nH_{2n}-COOH$ (как, например, карбоксиметил, 2-карбоксиэтил, 3-карбоксипропил), $-C_nH_{2n}-Ag$ (как, например, бензил, 1- или 2-фенилэтил, 1-, 2- или 3-фенилпропил, 1-, 2-, 3- или 4-фенилбутил, о-, m- или p-фторбензил, (предпочтительно) о-, m- или p-хлорбензил, о-, m- или p-бромбензил, о-, m- или p-мгилбензил, о-, m- или p-трифторметилбензил, о-, m- или p-метилкарбонилбензил, о-, m- или p-этоксикарбонилбензил, о-, m- или p-цианбензил, о-, m- или p-карбоксибензил, о-, m- или p-нитробензил, о-, m- или p-аминобензил, о-, m- или p-трифтор-ацетамидобензил, о-, m- или p-трифторметил-суль-

фонамидобензил, о-, m- или p- (1H-5-тетразолил)-бензил, 2-хлор-6-нитробензил); $-C_nH_{2n}-Het^1$ (преимущественно, $-CH_2-Het^1$ как $-CH_2-(2-оксо-3-Ar-5-оксазолидинил)$, например, 2-оксо-3-m-толил-5-оксазолидинилметил);

$-C_nH_{2n}-Het^2$ (преимущественно $-CH_2-Het^2$ как 2- или 3-фурилметил, 2- или 3-тиенилметил, 5-изоксазолилметил, 5-метил-3-изоксазолил-метил, 2-, 3- или 4-пиридилметил, пирозинилметил, 2-, 4-, 5- или 6- пиримидинилметил, 3- или 4-пиридазинилметил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофурилметил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиенилметил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолилметил);

$-C_nH_{2n}-(1H-5-тетразолил)$ (как 1H-5-тетразолилметил, 2-(1H-5-тетразолил)-этил, 3-(1H-5-тетразолил)-пропил); $-C_nH_{2n}-CONR^6R^7$ (где n означает, предпочтительно, 1 или 2, R^6 означает, предпочтительно, H или A и R^7 означает, предпочтительно, H, A, Ag, ArC_nH_{2n} или Het^1 , как карбамоилметил, 2-карбамоилэтил, N-метилкарбамоилметил, 2-N-метилкарбамоилэтил, N-этил-карбамоилметил, 2-N-этилкарбамоил-этил, N-пропилкарбамоилметил, 2-N-пропилкарбамоил-этил, N-изопропил-карбамоилметил, N-бутил-карбамоил-метил, 2-N-бутил-карбамоил-этил, N-изобутил-карбамоилметил, N-бутил втор.-карбамоилметил, N-трет.-бутил-карбамоилметил, N,N-диметил-карбамоил-метил, 2-N,N-карбамоилэтил, N-метил-N-этил-карбамоилметил, N,N-диэтил-карбамоилметил, N,N-дипропил-карбамоилметил, N-диизопропил-карбамоилметил, N-дибутил-карбамоилметил; далее, например, пирролидинокарбонилметил, пиперидинокарбонилметил, морфолинокарбонилметил); $-C_nH_{2n}-CO-NHAr$, например, N-фенил-карбамоилметил, 2-N-фенил-карбамоилэтил, N-o-, -m- или -p-толил-карбамоилметил, N-o-, m- или -p-трифторметил-фенилкарбамоилметил, N-o-, -m- или -p-карбоксифенил-карбамоилметил, N-o-, -m- или -p-этоксикарбонилфенил-карбамоилметил, N-o- -m- или p-фторфенил-карбамоилметил, N-o-, m- или -p-хлорфенил-карбамоилметил, N(2,3-, N-(2,4-, N-(2,5-, N-(2,6-, N-(3,4- или N-(3,5-диметилфенил)-карбамоилметил, 2-N-(2,3-, 2-N-(2,4-2-N-(2,5-, 2-N-(2,6-, 2-N-(3,4- или 2-N-(3,5-диметилфенил)-карбамоилэтил; $-C_nH_{2n}-CO-NH-Het^2$, например, N-(2-, N-(3- или N-(4-пиридил)-карбамоилметил, 2-N-(2-пиридил)-карбамоилметил, N-(2- или N-(3-тиенил)-карбамоилметил; $-C_nH_{2n}-CO-NAAr$, например, N-метил-N-фенил-карбамоилметил, 2-N-метил-N-фенилкарбамоил-этил, N-этил-N-фенилкарбамоилметил; $-C_nH_{2n}-CO-NA(C_nH_{2n}-Ar)$, например, N-метил-N-бензил-карбамоилметил, N-метил-N-(2-фенилэтил)-карбамоилметил, N-метил-N-(1,1-диметил-2-фенил-этил)-карбамоилметил, 2-N-метил-N-(1,1-диметил-2-фенилэтил)-карбамоилэтил; $C_nH_{2n}-CO-N(Ar)_2$, например, N,N-дифенилкарбамоил-метил; $-C_nH_{2n}-CO-R^8$ (предпочтительно, $-CH_2-CO-R^8$ как 2-оксопропил, 2-оксобутил, 3-оксобутил, 3-метил-2-оксобутил, 3,3-диметил-2-оксобутил, 3,3,3-трифтор-2-оксопропил, 3,3,4,4,4-пентафтор-2-оксобутил); $-C_nH_{2n}-CO-Ar$ как фенацил (=2-оксо-2-фенил-этил), о-, m- или p-метилфенацил, о-, m- или p-этилфенацил, о-, m- или p-трифторметилфенацил, о-, m- или p-метоксифенацил, о-, m- или p-этоксифенацил, о-, m- или p-(дифторметокси)-фенацил, о-, m- или p-(трифторметокси)-фенацил, о-, m- или p-

карбоксифенацил, о-, m- или p-метоксикарбонилфенацил, о-, m- или p-этоксикарбонилфенацил, о-, m- или p-цианфенацил, о-, m- или p-нитрофенацил, о-, m- или p-аминофенацил, о-, m- или p-трифторацетиламинофенацил, о-, m- или p-метилсульфонамидофенацил, о-, m- или p-трифторметилсульфонамидо-фенацил, о-, m- или p-(1H-5-тетразолил)-фенацил); $-C_nH_{2n}-CO-Het^2$ (предпочтительно $-CH_2-CO-Het^2$ как 2-фурилметил, 2-теноилметил, пиколиноилметил, никотиноилметил, изоникотиноилметил, пиразинкарбонилметил, 2-, 4-, 5-или 6-пиримидинкарбонилметил, 3- или 4-пиридазинкарбонилметил, бензофуран-2-, -3-, -4-, -5-, -6- или -7-карбонилметил, бензотиофен-2-, -3-, -4-, -5-, -6- или -7-карбонилметил, индол-2-, -3-, -4-, -5-, -6- или -7-карбонилметил); $-C_nH_{2n}-CO-CH_2-NO_2$, например, 3-нитро-2-оксо-пропил, 4-нитро-3-оксопропил; $-(CH_2)_t-CO-C_nH_{2n}-NH-COOA$, например, 4-ВОС-амино-2-оксобутил, 5-ВОС-амино-2-оксофенил, 6-ВОС-амино-2-оксогексил; $-C_nH_{2n}-CO-C_nH_{2n}-NH_2$, например, 3-амино-2-оксо-пропил, 4-амино-2-оксобутил, 5-амино-2-оксопентил, 6-амино-2-оксогексил, 4-амино-3-оксобутил; $-C_nH_{2n}-CO-NH-SO_2Ar$, например, N-фенилсульфонилкарбамоилметил; $-C_nH_{2n}-C(=NR^{12})-A$ (предпочтительно, $-CH-C(NR^{12})-A$ как $-CH_2(=NOH)-CH_3$, $-CH_2-C(=NOCH_3)-C(CH_3)_3$; $-C_nH_{2n}-S-A$, например, метилтиометил; $-C_nH_{2n}-SO-A$, например, метилсульфинилметил; $-C_nH_{2n}-SO_2-A$, например, метилсульфонилметил; $-C_nH_{2n}-S-Ar$, например, фенилтио-метил; $-C_nH_{2n}-SO-Ar$, например, фенилсульфинил-метил; $-C_nH_{2n}-SO_2-Ar$, например, фенилсульфонил-метил; $-C_nH_{2n}-S-Het^2$, например, (2-тиенил)-тиометил; $-C_nH_{2n}-SO-Het^2$, например, (2-пиридил)-сульфинилметил; $-C_nH_{2n}-SO_2-Het^2$, например, (2-, (3- или (4-пиридил)-сульфонилметил; $CH(COOA)-Ar$, например, -метоксикарбонилбензил, этоксикарбонилбензил, -изопропоксикарбонилбензил; $-CH(CON(A)_2)-Ar$, например, (N, N-диметилкарбамоил)-бензил.

Радикал R^5 - это, предпочтительным образом, A, в частности, метил, этил, пропил, бутил, пентил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, гексил или 4-метилпентил; OA, в частности, этокси, пропокси, метокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет.бутокси, 3-метилбутокси; циклоалкил, в частности, циклопропил; циклоалкил-алкил, в частности, циклопропилметил, 2-цикло-пропил-этил, циклопентилметил, 2-циклопентил-этил, циклогексилметил, 2-циклогексил-этил; Ar-алкил, в частности, бензил или 2-фенил-этил; Ar-оксиалкил, в частности, феноксиметил; Ar-алкокси, в частности, бензилокси, 2-фенил-этокси.

Радикалы R^6 и R^7 представляют, преимущественно, H или A, R^6 представляет дополнительно, предпочтительно, Ar, $Ar-C_nH_{2n}$ или Het^2 .

Другие предпочтительные группы NR^6R^7 - это те группы, в которых R^6 и R^7 вместе означают алкиленовую цепь с 2-5 атомами C, которая может быть замещена, как указано, и/или прервана посредством $-NR^{16}$. Особенно предпочтительными группами $-NR^6R^7$ этого вида являются, например, азиридины, пирролидины, пиперидины, морфолины, пиперазины, 2-оксо-пирролидины, 2-алкоксикарбонил-пирролидины (где алкоксигруппа содержит 1-4 атома C) как 2-метоксикарбонил-пирролидино или 2-этоксикарбонил-пирролидино, 2-

или 3- алканоиламино-пирролидино как 2- или 3-ацетидамино-пирролидино, 2-, 3- или, в частности, 4-оксо-пиперидино, 2-, 3- или, в частности, 4-Ar-пиперидино как 2-, 3- или 4-фенил-пиперидино, 4-о-, 4-m- или 4-p-метоксифенил-пиперидино, 4-о-, 4-m-, или 4-p-нитрофенил-пиперидино, 4-о-, 4-m- или 4-p-хлорфенил-пиперидино, 3-гидроксиметил-4-хлорфенил-пиперидино, 2-, 3- или 4-(2-тиенил)-пиперидино, 2-, 3- или 4-N,N-диметилкарбамоил-пиперидино, 2-, 3- или 4-N,N-диэтилкарбамоил-пиперидино, 2-, 3-или 4-бензоилпиперидино, 2-, 3-или 4-p-метокси-бензоил-пиперидино, 4-метилпиперазино, 4-о-, 4-m- или 4-p-нитрофенил-пиперазино, 4-о-, 4-m-, или 4-p-хлорфенил-пиперазино, 4-(2-пиримидинил)-пиперазино, 4-метоксикарбонил-пиперазино, 4-этоксикарбонил-пиперазино, 4-ВОС-пиперазино, 4-фенилсульфонил-пиперазино, 4-p-толилсульфонил-пиперазино, 4-о-, 4-m- или 4-p-форфенилсульфонил-пиперазино.

Радикал R^8 содержит предпочтительно 1, 2 или 3 атома C и означает, преимущественно, метил, этил, трифторметил, пентафторэтил, 2,2,2-трифторэтил или 3,3,3-трифторпропил.

R^9 - это, предпочтительно, Ar, $-COOA$, $-COOH$ или $-CO-NR^6R^7$, далее, предпочтительно, $-CO-R^8$, $-CO-Ar$, $-CO-R^{14}$ или $-C(=NR^{12})-A$.

R^{10} - это предпочтительно $COOH$ или $COOA$.

R^{11} - это предпочтительно Ar, в частности фенил.

R^{12} - это предпочтительно OH или OR^{16} , в частности OA.

R^{13} - это предпочтительно A.

R^{14} - это предпочтительно $-C_nH_{2n}NO_2$ или $-C_nH_{2n}-NR^6R^7$, в частности $C_nH_{2n}-NH_2$.

R^{15} - это предпочтительно H, далее, A с 1-4 атомами C.

R^{16} - это предпочтительно H или A.

Параметр "k" равен, преимущественно, 0 или 1. Параметр "m" равен, преимущественно, 0 или 2. Параметр "n" равен, предпочтительно, 1, далее, предпочтительно, 2, 3 или 4. Параметр "p" равен, предпочтительно, 1 или 2.

В соответствии с этим предметом изобретения являются, в частности, те соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из названных радикалов имеет одно из указанных выше предпочтительных значений. Несколько предпочтительных групп соединений могут выражаться следующими частичными формулами 1a - 1e, которые соответствуют формуле 1 и где не обозначенные более подробно радикалы имеют значения, указанные в формуле I, в которой, однако:

в 1a R^1 означает F, Cl или Br;

в 1b R^1 означают F;

в 1c R^1 означают F, Cl или Br и

$R^5-C_1H_{2t}(C_3-C_8\text{-циклоалкил})$ или $-C_1H_{2t}-Ar$;

в 1e R^1 означают F и

$R^5-CH_2CH_2$ - циклопентил или

$-CH_2CH_2C_6H_5$.

Среди этих соединений предпочтительны те, в которых R^3 означает A или алкил соответствующим с 3-6 атомами C или циклопропил.

Другие предпочтительные группы соединений соответствуют формуле I, а также другим названным выше формулам, где, однако, радикал R^4 имеет следующие значения:

а) алкенил-Ar с 2-6 атомами С в "алкенильной" части,

b) - $C_nH_{2n}-R^9$,

c) - $C_nH_{2n}-Ar$,

d) - $C_nH_{2n}-CO-NR^6R^7$,

e) - $CH_2-CO-NR^6-R^7$, где R^6 и R^7 означают соответственно H, A или фенил,

f) - $CH_2-CO-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 вместе означают алкиленовую цепь с 2-5 атомами С, которая может однократно или многократно быть замещена карбонильным кислородом. Ar, Het², CO-Ar, COOA, -CO-N(A)₂, CH₂OH, SO₂-Ar и/или -NH-CO-A и/или может быть прервана -NR¹⁶,

g) - $CH_2-CO-NR^6R^7$, где -NR^{6R7} означает пирролидино, пиперидино или морфолино,

h) H,

i) A,

j) -CH₂AR,

k) -CH₂COOH,

l) -CH₂COOA,

m) -CH₂-CO-Ar,

n) -CH₂-тиенил,

o) циннамил,

p) -CH(COOA)-Ar,

q) -CH₂-S(O)_m-Ar,

r) -CH₂-S-Ar,

s) -CH₂-SO₂Ar

Соединения формулы I и исходные вещества для их получения получают, в основном, по известным методикам, которые описаны в литературе (например, в стабильных учебниках, таких как, Houben Weyl. Методы органической химии, издательство Georg Thieme - Verlag, Штуттгарт; в частности, также в Европейском патенте EP-A2-0 430 709 и в патенте США-US-PS 4 880 804), а именно в условиях реакции, которые известны и подходят для названных реакций обмена. При этом можно использовать также варианты, которые сами по себе известны, но более подробно не упоминаются.

Исходные вещества, при желании, могут образовываться на нужном месте, так что их не выделяют из реакционной смеси, а сразу же превращают в соединения формулы I.

а) Предпочтительным образом соединения формулы I могут быть получены с помощью N-ацилирования соединений, которые соответствуют формуле I, однако на месте радикала R² содержит группу -SO₂NH₂. В качестве ацилирующих средств подходят, например, соединения формулы E-CO-R⁵, в которых E означает остаточную группу (leaving group), предпочтительным образом, Cl, Br, I или реакционноспособную функционально измененную группу OH, такую как алкилсульфонилокси с 1-6 атомами С (предпочтительно, метил-сульфонилокси) или арилсульфонилокси с 6-10 атомами С (предпочтительно, фенил или p-толилсульфонилокси). Примерами таких соединений являются метиловый и этиловый эфир хлормуравьиной кислоты, ацетилхлорид, циклопропанкарбонилхлорид, бензоилхлорид, фенилацетил-хлорид, 3-фенилпропионилхлорид, циклопентилацетилхлорид, 3-циклопентилпропионилхлорид.

Реакция обмена происходит, как правило, в присутствии одного или нескольких оснований, предпочтительным образом в присутствии третич-

ного амина, например триэтиламина, пиридина, 4-диметиламинопиридина, целесообразным образом, при температурах между 0 и 100 град. Цельсия. Избыток амина может служить также и растворителем.

b) Далее, соединение формулы I можно выделить из одного из функциональных производных этого соединения посредством сольволиза (например, гидролиза) или гидрогенолиза.

Таким образом, карбоновые кислоты формулы I, которые содержат (по меньшей мере) одну группу COOH, можно получить посредством омыления соответствующих алкиловых эфиров, например, с помощью NaOH или KOH в водном растворе с использованием или без использования инертного органического растворителя, такого как метанол, этанол, THF или диоксан при температуре между 0 и 100 град. Цельсия, или посредством гидрогенолиза соответствующих бензиловых эфиров, например, на Pd-угле при давлениях между 1 и 100 бар и при температурах между 0 и 100 град. Цельсия в одном из указанных инертных растворителей.

Исходные вещества, в частности те, которые предусмотрены в формуле E-CO-R⁵, широко известны. Если они неизвестны, то они могут быть получены при использовании известных методов по аналогии с известными веществами.

Далее, имеется возможность превратить соединение формулы I в другое соединение формулы I в процессе преобразования радикалов R и/или R² в другие радикалы R и/или R², например в процессе реакции обмена между соединением формулы I (R⁴=H) и соединением формулы E-R⁴ (где R⁴ отличается от H) или в процессе восстановления нитрогрупп (например, путем гидрирования на никеле Ренея или на Pd-угле в инертном растворителе, таком как метанол или этанол) в аминогруппы и/или путем функциональных изменений свободных амино- и/или гидроксигрупп и/или путем изолирования функционально измененных амино-и/или гидроксигрупп, и/или посредством сольволиза или гидрогенолиза, и/или путем гидролиза нитриловых групп в группы COOH, и/или путем окислирования тиоэфирных групп в группы SO или SO₂, например, с помощью H₂O₂ или надкислоты, как, например, 3-хлорпербензойная кислота, и/или путем преобразования соединений формулы I, которые содержат карбонильную группу, в соединения формулы I, которые содержат группу -C(=NR¹²), например путем реакции обмена с соединением формулы H₂N-R¹², таким как аммиак, гидроксилламин, O-алкил, O-алкенил, O-алкинил- или O-арил-гидроксиламины, цианамид или первичные амины H₂N-R¹³, путем этерификации или амидирования группы карбоновой кислоты, например, путем реакции обмена со спиртом формулы A-OH или с амином формулы NHR^{6R7} или формулы H₂NCR¹⁵-COOA.

При алкилировании соединений формулы (R⁴=H) с помощью реакции с соединениями формулы E-R⁴ работают, предпочтительно, в инертном растворителе, например в амиде кислоты, таком как DMF, N-метилпирролидон, 1,3-диметил-2-оксогексагидропиримидин или гексаметил-триамид фосфорной кислоты, в спирте, таком как: метанол или трет.бутанол, в простом эфире, таком

как: THF, или в галогенированном углеводороде, как, например, дихлорметан, или в их смесях и/или в присутствии алкоголята щелочного металла, такого как: метилат натрия или трет.бутилат калия, гидрида щелочного металла, как, например, гидрид натрия или калия, карбоната щелочного металла, как, например, карбонат натрия или калия, бикарбоната щелочного металла, как, например, бикарбонат натрия или калия, или трет.амин, как, например, триэтиламин или этилдиизопропиламин, при температурах приблизительно между -30 и 200 град., предпочтительным образом между 20 и 60 град.

Далее, свободные аминогруппы можно ацилировать обычным способом с помощью хлорида или ангидрида кислоты или алкилировать с помощью незамещенного или замещенного алкильного галогенида целесообразным образом, в инертном растворителе, таком как дихлорметан или THF и/или в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температурах между -60 и +30 град.

При желании в соединении формулы I можно выделить функционально сопряженную амин-и/или гидроксильную группу посредством сольволиза или гидрогенолиза с применением обычных методик. Так, например, соединение формулы I, которое содержит группу NHCOR^{11} или группу COOH , можно преобразовать в соответствующее соединение формулы I, которое содержит вместо этого группу NH_2 или группу HOOC . Группы COOH могут быть омылены, например, с помощью NaOH или KOH в воде, в смеси воды и THF или в смеси воды и диоксана при температурах между 0 и 100 град. Цельсия.

При амидировании групп карбоновой кислоты работают, целесообразным образом, по обычным методикам пептид-синтеза, которые описаны, например, в Houben-Weyl 1.c., том 15/11, страницы 1-806 (1974). Реакция удается, предпочтительным образом, в присутствии дегидратационного средства, например карбодиимида, как-то: N,N-дициклогексилкарбодиимид ("DCC1"), 1,1'-карбонилдиимидазол или N-3-диметиламинопропил-N'-этил-карбодиимид ("DAPEC1"), далее, ангидрид пропано-фосфорной кислоты (сравни. Прикладная химия. 92, 129 (1980)), дифенилфосфорилазид или 2-этокси-N-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, в инертном растворителе, например в галогенированном углеводороде, как, например, дихлорметан, в простом эфире, как, например, THF или диоксан, в амиде, как, например, DMF или диметилацетамид, в нитриле, как, например, ацетонитрил, при температурах между приблизительно -10 и 40, предпочтительно между 0 и 30 град.

Вместо карбоновых кислот в реакцию могут быть введены также соответствующие реакционноспособные производные этих веществ, например такие, в которых реактивные группы могут быть в нейтральном положении блокированы защитными группами. Кислоты могут применяться, например, в форме своих активированных сложных эфиров, которые целесообразным образом блокируются *in situ*, например путем добавки 1-гидрокси-бензотриазола или N-гидроксисукцинимида.

Основание формулы I может переводиться с помощью кислоты в соответствующую аддитивную соль кислот, например, посредством реакции обмена эквивалентных количеств основания и кислоты в инертном растворителе, таком как этанол, и с помощью последующего упаривания. Для проведения этой реакции речь может идти, в частности, о кислотах, которые дают физиологически переносимые соли. Таким образом, могут использоваться неорганические кислоты, например серная кислота, азотная кислота, галогеноводородные кислоты, такие как хлороводородная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как, например, ортофосфорная кислота, сульфаминовая кислота, далее органические кислоты, в частности алифатические, алициклические, ароматические, ароматические или гетероциклические одноосновные или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метансульфоновая или этансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтан-сульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, p-толуолсульфоновая кислота, нафталиновая моно- и дисульфоновая кислоты, лаурилсерная кислота. Соли с физиологически переносимыми кислотами, например пикраты, могут использоваться для выделения и/или очистки соединений формулы I.

С другой стороны, соединения формулы I, которые содержат группы COOH или, например, тетразольные группы, могут с помощью оснований (например, гидроксида или карбоната натрия или калия) превращаться в соответствующие соли металлов, в частности щелочных металлов или щелочноземельных металлов, или в соответствующие соли аммония. Особое предпочтение отдается калиевым солям производных тетразола.

Соединения формулы I могут иметь один или несколько хиральных центров и, в соответствии с этим, присутствовать в различных энантиомерных или диастереомерных формах, которые обычно могут разделяться. Формула I охватывает все эти формы.

Новые соединения формулы I и их физиологически переносимые соли могут находить применение для получения фармацевтических препаратов, при этом их вместе по меньшей мере с веществом-носителем или вспомогательным веществом, а при желании, также вместе с одним или несколькими другими биологически активными веществами переводят в соответствующую дозированную форму. Полученные таким образом составы могут быть использованы как лечебное средство в медицине и ветеринарии. В качестве субстанций-носителей речь может идти об органических и неорганических веществах, сфера действия которых сужается до энтерального (например, орального или ректального), или парэнтерального применения, или до применения в форме спрея для ингаляций и которые не вступают в реакцию с

новыми соединениями, например вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленовые гликоли, триацетат глицерина и другие глицериды жирных кислот, желатины, соевые лецитины, углеводы, такие как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, целлюлоза. Для орального применения служат, в частности, таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; интерес представляют таблетки со специальной оболочкой, делающей их устойчивыми к желудочному соку, а также капсулы в оболочках. Для ректального применения служат суппозитории, для парентерального применения - растворы, преимущественно масляные или водные растворы, далее, суспензии, эмульсии или имплантаты. Для применения в качестве ингаляционных спреев можно использовать спреи, которые содержат в смеси рабочего газа активное вещество либо в растворенном виде, либо в суспензированной форме. При этом активное вещество применяют, целесообразным образом, в микронизированной форме, причем можно добавлять один или несколько дополнительных физиологически приемлемых растворителей, например этанол. Растворы для ингаляции могут вводиться с помощью обычных ингаляторов. Новые соединения могут быть лиофилизированы, а полученные лиофилизаты могут быть использованы, например, для получения инъекционных препаратов. Указанные составы могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества в виде консервантов, стабилизаторов и/или смачивателей, эмульгаторов, солей для оказания влияния на осмотическое давление, буферные субстанции, красители и/или ароматические вещества. Они могут при желании содержать также одно или несколько других активных веществ, например один или несколько витаминов, диуретики, антифлогистики.

Вещества согласно изобретению применяют, как правило, по аналогии с другими известными, имеющимися в продаже препаратами, например каптоприлом или эналаприлом, но, в частности, по аналогии с соединениями, описанными в патенте США - US-PS 4880804, предпочтительным образом в дозировках между 1 мг и 1 г, в частности между 10 и 100 мг на единицу дозировки. Ежедневная дозировка составляет, предпочтительным образом, около 0,02-10 мг/кг, в частности 0,1-1 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого отдельного пациента зависит, однако, от различных факторов, например от эффективности использованного специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от времени и способа применения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое подлежит лечению. Предпочитается оральное применение.

Выше и ниже все температуры указаны в градусах Цельсия. В последующих примерах выражение "традиционное приготовление" означает: если есть необходимость, добавляют воду, если есть необходимость в зависимости от конституции конечного продукта, устанавливают значения pH между 2 и 10, проводят экстракцию с помощью этилацетата или дихлорметана, проводят разделение, высушивают органическую фазу над суль-

фатом натрия, упаривают и очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или посредством кристаллизации.

IP=имидазо [4,5-с] пиридин,

1Pe=имидазо [4,5-с] пиридин

Значения Rf на силикагеле:

Растворитель (в хроматографии): этилацетат/метанол 9:1;

M+=масс-спектр (EI)-Molpeak

Пример 1

К раствору из 539 мг 2-бутил-3-(2'-аминосulьфонил-3-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметил-карбамоил-метил-3H-1P["A"; маслянистый, Rf 0,23; получается в результате реакции 2-бутил-4-оксо-4,5-дигидро-1 (или 3) H-1P с 4'-бромметил-3-фтор-бифенил-2-сульфоновая кислота-(N-трет-бутиламид) (F. 148-149 град.), с образованием 2-бутил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulьфонил-3-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3H-1P ("B"; F. 259-260 град.), реакция обмена с N,N-диметил-хлор-ацетамид/К-трет-бутанолат в DMF при 20 град. с получением 2-бутил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulьфонил-3-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметил-карбамоил-метил-3H-1P (F.177-178 град.) и отщепление трет-бутиловой группы с CF₃COOH/анизол] и 360 мг 4-диметил-аминопиридина в 12 мл пиридина добавляют раствор из 170 мг 3-фенилпропионилхлорида в 2мл пиридина, смесь перемешивают в течение 48 ч при 20 град., добавляют 8 мл метанола и приготавливают как обычно. Получают 2-бутил-3-(2'-(3-фенил-пропионил-аминосulьфонил)-3-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N'-диметил-карбамоилметил-3H-1P, F. 204-205 град.

Аналогично получают из "A" с помощью

валерилхлорида

гексаноилхлорида

4-метил-пентаноилхлорида

3,3-диметил-бутирилхлорида

гептаноилхлорида

5-метил-гексаноилхлорида

циклопропилкарбонилхлорида

3-циклопентил-пропионилхлорида

фенилацетилхлорида

этил-хлорформиата

бутил-хлорформиата

изобутил-хлорформиата

трет-бутил-хлорформиата

изопентил-хлорформиата (=3-метилбутил-хлорформиат)

бензил-хлорформиата

феноксиацетилхлорида

указанные ниже 2-бутил-3-(2'-R²-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N'-диметил карбамоилметил-3H-1Pe:

-2'-валерил-аминосulьфонил

-2'-гексаноил-аминосulьфонил

-2'-(4-метил-пентаноил-аминосulьфонил)-, F. 112-113 град.

-2'-(3,3-диметил-бутирил-аминосulьфонил)

-2'-гептаноил-аминосulьфонил

2'-(5-метил-гексаноил-аминосulьфонил)

2'-циклопропилкарбонил-аминосulьфонил

2'-(3-циклопентил-пропионил-аминосulьфонил)-, Rf 0,39 2

2'-фенилацетил-аминосulьфонил

2'-(N-этоксикарбонил-аминосульфонил)
 2'-(N-бутоксикарбонил-аминосульфонил)
 2'-(N-бутоксикарбонил-аминосульфонил)
 2'-(N-трет-бутоксикарбонил-аминосульфонил)
 2'-(N-изопентилоксикарбонил-аминосульфонил)
 2'-(N-бензилоксикарбонил-аминосульфонил)
 2'-феноксиацетил-аминосульфонил.
 Аналогично получают из "В" с помощью соответствующих галогенидов (например, этилбромид) приведенные ниже 2-бутил-3-(2'-(N-трет-бутил-аминосульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R⁴-3H-1Pe:

-5-этил
 -5-пропил
 -5-бутил
 -5-метоксикарбонилметил
 -5-этоксикарбонилметил
 -5-карбамоилметил
 -5-N-этил-карбамоилметил
 -5-N-бутил-карбамоилметил
 -5-N,N-диэтил-карбамоилметил
 -5-N-фенил-карбамоилметил
 -5-(2-N-этил-карбамоил-этил)
 -5-(2-N-бутил-карбамоил-этил)
 -5-(2-N,N-диметил-карбамоил-этил)
 -5-(2-N-фенил-карбамоил-этил)
 -5-(2-оксо-пропил)
 -5-(3-оксо-бутил)
 -5-(2-оксо-3,3-диметилбутил)
 -5-фенацил
 -5-(2-метокси-фенацил)
 -5-пирролидинокарбонилметил
 -5-пиперидинокарбонилметил
 -5-морфолинокарбонилметил
 -5-бензил
 -5-(2-метоксикарбонил-бензил)
 -5-(2-этоксикарбонил-бензил)
 -5-(2-тиенилметил)
 -5-(а-(N,N-диметил-карбамоил)-бензил)
 -5-(2-оксо-гексил)
 -5-бензоилэтил
 -5-N-трет-бутил-карбамоилметил
 -5-(а-изопропоксикарбонил-бензил)
 -5-фенилтиометил
 -5-фенилсульфинилметил
 -5-N-бензил-карбамоилметил
 -5-N-пропил-карбамоилметил
 -5-N-(2-метилпропил)-карбамоилметил
 -5-N-пентил-карбамоилметил, а отсюда - приведенные ниже 2-бутил-3-(2'-бутил-3-(2'(аминосульфонил)-3-фтор-бифенил-ил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R⁴-3H-1Pe:

-5-этил
 -5-пропил
 -5-бутил
 -5-метоксикарбонилметил
 -5-этоксикарбонилметил
 -5-карбамоилметил
 -5-N-этил-карбамоилметил
 -5-N-бутил-карбамоилметил
 -5-N,N-диэтил-карбамоилметил
 -5-N-фенил-карбамоилметил
 -5-(2-N-этил-карбамоил-этил)
 -5-(2-N-бутил-карбамоил-этил)
 -5-(2-N,N-диметил-карбамоил-этил)
 -5-(2-N-фенил-карбамоил-этил)

-5-(2-оксо-пропил)
 -5-(3-оксо-бутил)
 -5-(2-оксо-3,3-диметилбутил)
 -5-фенацил
 -5-(2-метокси-фенацил)
 -5-пирролидинокарбонилметил
 -5-пиперидинокарбонилметил
 -5-морфолинокарбонилметил
 -5-бензил
 -5-(2-метоксикарбонил-бензил)
 -5-(2-этоксикарбонил-бензил)
 -5-(2-тиенилметил)
 -5-(а-(N,N-диметил-карбамоил)-бензил)
 -5-(2-оксо-гексил)
 -5-бензоилэтил
 -5-N-трет-бутил-карбамоилметил
 -5-(а-изопропоксикарбонил-бензил)
 -5-фенилтиометил
 -5-фенилсульфинилметил
 -5-N-бензил-карбамоилметил
 -5-N-пропил-карбамоилметил
 -5-N-(2-метилпропил)-карбамоилметил
 -5-N-пентил-карбамоилметил,
 а отсюда с помощью 3-фенилпропионил-хлорида указанные ниже 2-бутил-3-(2'-(3-фенилпропиониламиносульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R⁴-3H-1Pe:

-5-этил
 -5-пропил
 -5-бутил
 -5-метоксикарбонилметил, Rf(этилацетат)
 0,44; M+658
 -5-этоксикарбонилметил, F. 125-126 град.
 -5-карбамоилметил-
 -5-N-этил-карбамоилметил-
 -5-N-бутил-карбамоилметил, Rf 0,55; M+699
 -5-N,N-диэтил-карбамоилметил F. 157-158 град.
 -5-N-фенил-карбамоилметил-
 -5-(2-N-этил-карбамоил-этил)-
 -5-(2-N-бутилкарбамоил-этил)-
 -5-(2-N,N-диметил-карбамоил-этил)-
 -5-(2-N-фенил-карбамоил-этил)-
 -5-(2-оксо-пропил)-, Rf 0,75; M+642
 -5-(3-оксо-бутил)-
 -5-(2-оксо-3,3-диметилбутил)-, F. 126-127 град.
 -5-фенацил-, F. 144-145 град.
 -5-(2-метокси-фенацил)-
 -5-пирролидинокарбонилметил-
 -5-пиперидинокарбонилметил-, F. 204-205 град.
 -5-морфолинокарбонилметил-
 -5-бензил-, F. 121-122 град.
 -5-(2-метоксикарбонил-бензил)-
 -5-(2-этоксикарбонил-бензил)-
 -5-(2-тиенилметил)-
 -5-(а-(N,N-диметил-карбамоил)-бензил)-
 -5-(2-оксо-гексил)-, F. 89-90 град.
 -5-бензоилэтил-, F. 67-68 град.
 -5-трет-бутил-карбамоил-метил-, F. 116-117
 -5-(а-изопропоксикарбонил-бензил)-
 -5-фенилтиометил-
 -5-фенилсульфинилметил-
 -5-N-бензил-карбамоилметил-, F. 128-129 град.
 -5-N-пропил-карбамоилметил-, F. 125-126 град.

-5-N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-, F. 127-128 град.

-5-N-пентил-карбамоилметил-.

Пример 2

Аналогично примеру 1 из 2-этил-3-(2'-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметилкарбамоил-метил-3Н-1Р (получаемых через 2-этил-4,5-дигидро-4-оксо-(или 3)Н-1Р, 2-этил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3Н-1Р и 2-этил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметилкарбамоилметил-3Н-1Р) получают с помощью 3-фенил-пропионилхлорида 2-этил-3-(2'-(3-фенилпропиониламино-сульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметил-карбамоилметил-3Н-1Р, F. 226-227 град.

Аналогично с помощью указанных в примере 1 хлоридов кислот получают приведенные ниже 2-этил-3-(2'-R²-3-фторбифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметил-карбамоилметил-3Н-1ре:

-2'-валерил-аминосulфонил-
-2'-гексаноил-аминосulфонил-
-2'-(4-метил-пентаноил-аминосulфонил)-
-2'-(3,3-диметил-бутирил-аминосulфонил)-
-2'-гептаноил-аминосulфонил-
-2'-(5-метил-гексаноил-аминосulфонил)-
-2'-циклопропилкарбонил-аминосulфонил-
-2'-(3-циклопентил-пропионил-аминосulфонил)-
-2'-фенилацетил-аминосulфинил-
-2'-(N-этоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-(N-бутоксикарбонил-аминосulфонил)
-2'-(N-изобутоксикарбонил-аминосulфонил)
-2'-(N-трет-бутоксикарбонил-аминосulфонил)
-2'-(N-изопентилоксикарбонил-аминосulфонил)
-2'-(N-бензилоксикарбонил-аминосulфонил)
-2'-феноксиацетил-аминосulфонил.

Пример 3

Аналогично примеру 1 из 2-пропил-3-(2'-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметилкарбамоилметил-3Н-1Р (получаемых через 2-пропил-4,5-дигидро-4-оксо-1-(или 3)Н-1Р, 2-пропил-3-(2'-N-трет-бутиламиносульфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3Н-1Р и 2-пропил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметилкарбамоилметил-3Н-1Р) получают с помощью 3-фенилпропионилхлорида 2-пропил-3-(2'-(3-фенилпропиониламино-сульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметилкарбамоил-метил-3Н-1Р, F. 202-203 град.

Аналогично с помощью указанных в примере 1 хлоридов кислот получают приведенные ниже 2-пропил-3-(2'-R²-3-фторбифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N,N-диметил-карбамоилметил-3Н-1ре:

-2'-валерил-аминосulфонил-
-2'-гексаноил-аминосulфонил-
-2'-(4-метил-пентаноил-аминосulфонил)-
-2'-(3,3-диметил-бутирил-аминосulфонил)-
-2'-гептаноил-аминосulфонил-
-2'-(5-метил-гексаноил-аминосulфонил)-

-2'-циклопропилкарбамоил-аминосulфонил-
-2'-(3-циклопентил-пропионил-аминосulфонил)-

-2'-фенилацетил-аминосulфинил-
-2'-(N-этоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-(N-бутоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-(N-изобутоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-(N-трет-бутоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-(N-изопентилоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-(N-бензилоксикарбонил-аминосulфонил)-
-2'-феноксиацетил-аминосulфонил-.

Пример 4

Аналогично примеру 1 из 2-бутил-3-(2'-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3Н-1Р (получаемых из "В" путем отщепления трет-бутиловой группы с помощью CF₃COOH/анизол) и 3-фенилпропионилхлорида получают 2-бутил-3-(2'-(3-фенилпропиониламино-сульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3Н-1Р.

Аналогично получают 2-бутил-3-(2'-(3-циклопентил-пропионил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3Н-1Р.

Пример 5

Раствор 1 г 2-бутил-3-(2'-фенилпропионил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-бензилоксикарбонилметил-3Н-1Р (получаемых в результате реакции соединений "В" с бензиловым эфиром хлоруксусной кислоты, последующего отщепления трет-бутиловой группы и ацелирования с помощью 3-фенилпропионил-хлорида) в 25 мл метанола при нормальном давлении и 20 град. гидрируется до состояния покоя на 0,2 г 5%-ного Pd/c. Подвергается фильтрации, упариванию, после чего получают 2-бутил-3-(2'-(3-фенилпропионил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-карбоксиметил-3Н-1Р.

F. 131-132 град.

Пример 6

Раствор 5,80 г 2-бутил-3-(2'-(3-циклопентилпропионил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3Н-1Р (смотри пример 4) в 35 мл DMF смешивается при перемешивании при 20 град. с 2,5 г К-трет-бутилата. После 45 мин перемешивания по каплям добавляется раствор 1,27 г хлорида бензила в 15 мл DMF. После этого перемешивают еще в течение 16 ч при 20 град., процесс ведут традиционно и получают 2-бутил-3-(2'-(3-циклопентилпропиониламино-сульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-бензил-3Н-1Р.

Аналогично получают указанные ниже 2-бутил-3-(2'-(3-циклопентилпропионил-аминосulфонил)-3-фторбифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R³-3Н-1Ре:

с помощью этилийодида:

-5-этил-метилового эфира бромуксусной кислоты:
-5-метоксикарбонилметил-, этилового эфира бромуксусной кислоты:
-5-этоксикарбонилметил-трет-бутилового эфира бромуксусной кислоты:
-5-трет-бутоксикарбонилметил-бромацетамида:

-5-карбамоилметил-N,N-диметил-хлорацетамида:
 -5-N,N-диметил-карбамоилметил-, Rf 0,39
 N,N-диэтил-хлорацетамида:
 -5-N,N-диэтил-карбамоилметил-N,N-дифенил-хлорацетамида:
 -5-N,N-дифенил-карбамоилметил-N-фенил-хлорацетамида:
 -5-фенил-карбамоилметил-N-метил-N-фенилхлорацетамида:
 -5-N-метил-N-фенилкарбамоилметил-бромацетона:
 -5-(2-оксо-пропил)-2-оксо-3,3-диметил-бутилбромид:
 -5-(2-оксо-3,3-диметил-бутил)-фенилацетилбромид:
 -5-фенацил-2-метокси-фенацилбромид:
 -5-(2-метокси-фенацил)-пирролидида бромуксусной кислоты:
 -5-пирролидинокарбонилметил-пиперидида бромуксусной кислоты:
 -5-пиперидинокарбонилметил-морфолида бромуксусной кислоты:
 -5-морфолинокарбонилметил-этилового эфира 2-бромметил-бензойной кислоты:
 -5-(2-этоксикарбонил-бензил)-2-хлор-бензилбромид:
 -5-(2-хлорбензил)-2-тиенилметилхлорида:
 -5-(2-тиенилметил)-метилового эфира α-бром-фенилуксусной кислоты:
 -5-(α-метоксикарбонил-бензил)-изопропилового эфира α-бром-фенилуксусной кислоты:
 -5-(α-изопропоксикарбонил-бензил)-N,N-диметиламида α-бром-фенилуксусной кислоты:
 -5-(α-N,N-диметилкарбамоил)-бензил)-фенилтиометилхлорида:
 -5-фенилтиометил-фенилсульфонилметилхлорида:
 -5-фенилсульфонилметил-.

Пример 7

Смесь из 1 г 2-бутил-3-(2'-(3-фенилпропионил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-этоксикарбонилметил-3H-1P, 12 мл водного 2N раствора NaOH и 48 мл метанола перемешивается в течение 48 часов при 20 град., затем упаривается. Приготовление ведут традиционно с помощью водного раствора соляной кислоты / дихлорметана и получают 2-бутил-3-(2'-(3-фенил-пропионил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3H-1P-5-уксусную кислоту.

Пример 8

Аналогично примеру 3 с помощью реакции обмена 2-пропил-4,5-дигидро-4-оксо-1 (или 3) H-1P с 4'-бромметил-3-фтор-бифенил-2-сульфоновою кислоты-(N-трет-бутиламид) получают 2-пропил-3-(2'-N-трет-бутил-амино-сульфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-3H-1P ("C"). В результате реакции обмена соединений "C" с соответствующими галогенидами получают указанные ниже соединения 2-пропил-3-(2'-(N-трет-бутил-амино-сульфонил-3-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R⁴-3H-1P, где R⁴ означает:

-N-трет-бутил-карбамоилметил-
 -пиперидино-карбонилметил-

-N-бутил-карбамоилметил-
 -N-пропил-карбамоилметил-
 -N-пентил-карбамоилметил-
 -N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
 -N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-
 -N-(4-метилфенил)-карбамоилметил-,
 отсюда указанные ниже соединения 2-пропил-3-(2'-(аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R⁴-3H-1P, где R⁴ означает:
 -N-трет-бутил-карбамоилметил-
 -пиперидино-карбонилметил-
 -N-бутил-карбамоилметил-
 -N-пропил-карбамоилметил-
 -N-пентил-карбамоилметил-
 -N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
 -N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-
 -N-(4-метилфенил)-карбамоилметил-,
 а отсюда с помощью 3-фенилпропионилхлорида указанные ниже соединения 2-пропил-3-(2'-(3-фенилпропиониламиносulфонил)-3-фтор-бифенил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-R⁴-3H-1P:

-5-N-трет-бутил-карбамоилметил-, F. 109-110 град.

-5-пиперидино-карбонилметил-, F. 206-207 град.

-5-N-бутил-карбамоилметил-, F. 121-122 град.

-5-N-пропил-карбамоилметил-, F. 167-168 град.

-5-N-пентил-карбамоилметил-, F. 131-132 град.

-5-N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-, F. 124-125 град.

-5-N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-, F. 107-108 град.

-5-N-(4-метилфенил)-карбамоилметил-, F. 75-76 град.

Пример 9

Аналогично примеру 1 в результате реакции обмена соединений "B" с N-бутил-хлорацетамидом получают 2-бутил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N-бутил-карбамоилметил-3H-1P ("D"). Путем отщепления трет-бутиловой группы из "D" и реакции обмена с 4-метил-пентаноилхлоридом получают 2-бутил-3-(2'-(4-метилпентаноил-аминосulфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-N-бутил-карбамоилметил-3H-1P, M⁺=680, Rf 0,54.

Пример 10

Аналогично примеру 1 в результате реакции обмена соединений "B" с пиперидино-N-карбонилметилхлоридом получают 2-бутил-3-(2'-N-трет-бутил-аминосulфонил-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-пиперидино-карбонилметил-3H-1P. Отсюда получают путем отщепления трет-бутиловой группы и реакции обмена с бензиловым эфиром хлоругольной кислоты 2-бутил-3-(2'-(бензилоксикарбонил-аминосulфонил)-3-фторбифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5-пиперидино-карбонилметил-3H-1P, F. 173-174 град.

Аналогично получают в результате реакции обмена соединений "B" с соответствующими галогенидами (например, N,N-диэтил-хлорацетамидом) указанные ниже соединения 2-бутил-3-(2'-(N-

трет-бутил-аминсульфонил)-3-фтор-бифенилил-метил-дигидро-оксо-5- R^4 -3H-10, где R^4 означает:

- N,N-диэтил-карбамоилметил-
- N,N-диметил-карбамоилметил-
- N-трет-бутил-карбамоилметил-
- N-бутил-карбамоилметил-
- N-пропил-карбамоилметил-
- N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
- N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-,

отсюда получают указанные ниже соединения 2-бутил-3-(2'-(амино-сульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5- R^4 -3H-1P, где R^4 означает:

- N,N-диэтил-карбамоилметил-
- N,N-диметил-карбамоилметил-
- N-трет-бутил-карбамоилметил
- N-бутил-карбамоилметил-
- N-пропил-карбамоилметил-
- N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
- N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-,

и отсюда с помощью бензильного эфира хлоругольной кислоты получают указанные ниже соединения 2-бутил-3-(2'-(бензилоксикарбонил-аминсульфонил)-3-фтор-бифенилил-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5- R^4 -3H-1P, где R^4 означает:

- N,N-диэтил-карбамоилметил-
- N,N-диметил-карбамоилметил-
- N-трет-бутил-карбамоилметил-
- N-бутил-карбамоилметил-
- N-пропил-карбамоилметил-
- N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
- N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-.

Пример 11

Аналогично примеру 8 с помощью реакции обмена соединений "С" с соответствующими галогенидами получают указанные ниже соединения 2-пропил-3-(2'-(N-трет-бутил-аминсульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5- R^4 -3H-1P, где R^4 означает:

- N,N-диэтил-карбамоилметил-
- N,N-диметил-карбамоилметил-
- пиперидино-N-карбамоилметил-
- N-трет-бутил-карбамоилметил-
- N-бутил-карбамоилметил-
- N-пропил-карбамоилметил-
- N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
- N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-

отсюда получают указанные ниже соединения 2-пропил-3-(2'-(амино-сульфонил)-3-фтор-бифенилил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5- R^4 -3H-1P, где R^4 означает:

- N,N-диэтил-карбамоилметил-
- N,N-диметил-карбамоилметил-
- пиперидино-N-карбамоил-
- N-трет-бутил-карбамоилметил-
- N-бутил-карбамоилметил-
- N-пропил-карбамоилметил-
- N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
- N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-,

а отсюда с помощью бензильного эфира хлоругольной кислоты получают указанные ниже соединения 2-пропил-3-(2'-(бензилокси-карбонил-амино-сульфонил)-3-фтор-бифенил ил-4-метил)-4,5-дигидро-4-оксо-5- R^4 -3H-1P, где R^4 означает:

- N,N-диэтил-карбамоилметил-
- N,N-диметил-карбамоилметил-
- пиперидино-N-карбамоилметил-

- N-трет-бутил-карбамоилметил-
- N-бутил-карбамоилметил-
- N-пропил-карбамоилметил-
- N-(2-метилпропил)-карбамоилметил-
- N-(3-метилбутил)-карбамоилметил-.

Приведенные ниже примеры касаются фармацевтических форм лекарственных препаратов, которые содержат активные вещества формулы I или их соли.

Пример А: таблетки и драже

Прессуют таблетки следующего состава обычным образом, при этом при необходимости они могут иметь обычное покрытие на основе сахара:

Активное вещество формулы I	100 мг;
Микрокристаллическая целлюлоза	278,8 мг;
Лактоза	110 мг;
Кукурузный крахмал	11 мг;
Стеарат магния	5 мг;
Мелкодисперсная двуокись кремния	0,2 мг.

Пример В: капсулы из твердого желатина

Обычные двухкомпонентные капсулы из твердого желатина наполняются соответственно:

Активным веществом формулы I	100 мг;
Лактоза	150 мг;
Целлюлоза	50 мг;
Стеарат магния	6 мг.

Пример С: капсулы из мягкого желатина

Обычные капсулы из мягкого желатина наполняются смесью из 50 мг активного вещества и 250 мг оливкового масла.

Пример D: ампулы

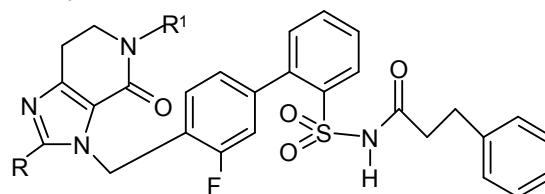
Раствор из 200 г активного вещества в 2 кг 1,2-пропандиола заполняется водой до получения объема в 10 л и разливается по ампулам, так что каждая ампула содержит 20 мг активного вещества.

Пример Е: водная суспензия для орального применения

Водную суспензию активного вещества готовят традиционным способом. Стандартная доза (5 мл) содержит 100 мг активного вещества, 100 мг карбоксиметил-целлюлозы натрия, 5 мг бензоата натрия и 100 мг сорбита.

Фармакологические опыты.

Ангиотензин II-связывание было определено методом (A.T. Chio и др., J. Pharmacol. Exp. Ther. 250, 867-874(1989). Значения IC_{50} (нМ/л⁻¹) были получены для некоторых типичных соединений формулы I:



Соединения были оценены *in vitro* на родство к связыванию для AT_1 субтипа и рецептора ангиотензина II (IC_{50}), которое определяли на адреналин-кортикальных мембранах крыс, а на родство связывания для ангиотензина II AT_2 рецептора определение проводили на адреналин модулярных препаратах крыс (см. табл.).

Таблиця

Пример	m.p. (°C)	R	R ¹	1C 50 AT ₁	IC 50 AT ₂
1	204-205	Bu	CH ₂ CONMe ₂	3,1	9,3
1	125-126	Bu	CH ₂ COOEt	9,0	2,1
1	157-158	Bu	CH ₂ CONEt ₂	5,0	7,0
1	126-127	Bu	CH ₂ CotBu	17,0	32,0
1	144-145	Bu	CH ₂ COPh	30,0	24,0
1	204-205	Bu	пиперидинокарбонилметил	4,0	3,8
1	121-122	Bu	CH ₂ Ph	35,0	16,5
1	89-90	Bu	CH ₂ ConBu	8,3	46,0
1	67-68	Bu	CH ₂ CH ₂ COPh	39,0	26,0
1	116-117	Bu	CH ₂ CONHtBu	3,9	3,0
1	128-129	Bu	CH ₂ CONHCH ₂ Ph	11,5	7,0
1	125-126	Bu	CH ₂ CONHnPr	3,6	3,0
1	Oil	Bu	CH ₂ COMe	87,0	46,0
1	127-128	Bu	CH ₂ CONHCH ₂ iPr	5,8	3,3
3	202-203	Pr	CH ₂ CONMe ₂	2,7	6,5
5	131-132	Bu	CH ₂ COOH	34,0	210,0
8	109-110	Pr	CH ₂ CONHtBu	3,7	2,1
8	206-207	Pr	пиперидинокарбонилметил	3,6	2,6
8	121-122	Pr	CH ₂ CONHnBu	4,6	5,6
8	167-168	Pr	CH ₂ CONHnPr	2,7	1,8
8	131-132	Pr	CH ₂ CONHPn	8,7	8,4
8	107-108	Pr	CH ₂ CONH(CH ₂) ₃ iPr	14,5	18,0

Bu - бутил, nBu - трет. бутил, Pr - пропил, iPr - изопропил, Pn - пентил, Me - метил, Et - етил, Ph - феніл.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22