



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 806**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 95 02172**

(22) A bejelentés napja: **1995. 07. 19.**

(51) Int. Cl.: **C07D 403/10** (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

(40) A közzététel napja: **1996. 06. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 10. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok:

210 867/94 1994. 09. 05. JP

(73) Jogosult:

Kotobuki Seiyaku Co., Ltd., Nagano-ken (JP)

(72) Feltalálók:

**Tomiyama, Akira, Nagano-ken (JP);
Tomiyama, Tsuyoshi, Nagano-ken (JP);
Yanagisawa, Takashi, Nagano-ken (JP)**

(74) Képviseelő:

**DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest**

(54) **Eljárás cikloheptimidazolszármazékok előállítására és a használt közti-termékek**

(57) Kivonat

A találmány tárgya új, javított eljárás a (4) általános képletű vegyületek – a képletben

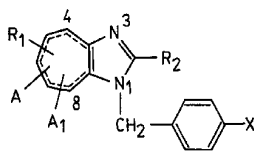
R_1 jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport,

R_2 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

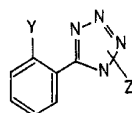
A és A_1 egymástól függetlenül 4- vagy 8-helyzetű szubsztituens és A_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, ha A jelentése hidrogénatom vagy A és A_1 együtt oxocsoportot vagy =CHCOOR₃ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R_3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport; és

a szaggatott vonal 2 kettős kötést vagy telített egyszeres kötéseket jelent – előállítására.

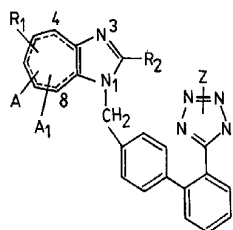
A találmány értelmében úgy járnak el, hogy valamely (1) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , A, A_1 és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott, míg X jelentése halogénatom vagy trifluor-metánszulfonát-csoport – valamely (2) általános képletű vegyülettel – a képletben Y jelentése –B(OH)₂ vagy –Sn(R₅)₃ csoport (az utóbbiban R_5 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport) és Z jelentése védőcsoport – reagáltatnak, majd egy így kapott (3) általános képletű vegyület – a képletben R_1 , R_2 , A, A_1 és a szaggatott vonal, valamint Z jelentése a fent megadott – védőcsoportját eltávolítják.



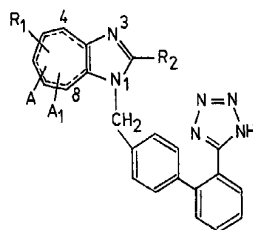
(1)



(2)



(3)



(4)

A leírás terjedelme 12 oldal (ezen belül 5 lap ábra)

HU 226 806 B1

A találmány tárgya új eljárás olyan cikloheptimidazol-származékok előállítására, amelyek hatékony angiotenzin (II) receptor antagonisták, így felhasználhatók magas vérnyomás és kongesztív szívelégtelenség kezelésére.

Számos különböző cikloheptimidazolszármazékot szintetizáltunk új, hatékony magas vérnyomást csökkentő ágensek kidolgozása céljából. A legutóbbi időben olyan új (I) általános képletű cikloheptimidazolszármazékokat ismertettünk, amelyek hatékony magas vérnyomást csökkentő ágensek, továbbá kongesztív szívelégtelenségek kezelésére és az intraokuláris (szemen belüli) nyomás csökkentésére alkalmasak. Az említett új vegyületeket az 5-320139 és 5-190153 számú, 1993-ban publikált japán közrebocsátási iratokban ismertettük. Az (I) általános képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport;

R₂ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

R₄ jelentése karboxil- vagy tetrazolilcsoport;

A és A₁ egymástól függetlenül a 4- vagy 8-helyzetben helyezkednek el, továbbá A₁ hidrogénatomot vagy hidroxilcsoportot jelent, ha A jelentése hidrogénatom, vagy pedig A és A₁ együtt oxocsoportot vagy =CHCOOR₃ általános képletű csoportot (ebben R₃ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport) alkotnak; és a szaggatott vonal kettős kötésre vagy telített egyszeres kötésre utal.

Az említett (I) általános képletű cikloheptimidazolszármazékok korábbiakban ismertetett előállítása során egy megfelelő cikloheptimidazol egy halogén-metil-bifenil-származékkal reagáltattunk bázikus körülmények között, majd az így kapott, R₄ helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületet a megfelelő karboxi- vagy tetrazolszármazékká alakítottuk az A reakcióvázlatban bemutatott módon (az utóbbiban R₄ jelentése jelen esetben nitrilcsoport, míg X jelentése halogénatom). Ennél a módszernél azonban kétlépéses szintézist kell végrehajtanunk, továbbá költséges és nehezen kezelhető reagenseket, például ón-azidot (SnN₃) kell használnunk, így az eljárásnak különböző nehézségei vannak.

Célul tűztük ki egyszerű, toxikus vagy költséges reagensek alkalmazása nélkül jó hozammal végrehajtható eljárás kidolgozását a fentiekben említett cikloheptimidazolszármazékok előállítására.

A kitűzött cél elérése céljából széles körű, intenzív kutatást folytattunk az említett vegyületek új típusú előállítására, és felismertük, hogy ezek egyszerűen, jó hozammal előállíthatók palládiummal katalizált kereszt-kapcsolási reakcióban. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy valamely (1) általános képletű vegyületet – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport;

R₂ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

A és A₁ egymástól függetlenül a 4- vagy 8-helyzetben vannak, és A₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, ha A jelentése hidrogénatom, vagy A és A₁ együtt oxocsoportot vagy =CHCOOR₃ általános képletű csoportot jelent (az utóbbiban R₃ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport);

a szaggatott vonal 2 kettős kötést vagy telített egyszeres kötéseket jelent; és

X jelentése halogénatom vagy trifluor-metánszulfonát-csoport –

5 valamely (2) általános képletű vegyülettel – a képletben Y jelentése –B(OH)₂ vagy –Sn(R₅)₃ csoport (az utóbbiban R₅ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport), és Z jelentése védőcsoport – reagáltatunk, majd egy

10 R₁ jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport;

R₂ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

A és A₁ egymástól függetlenül a 4- vagy 8-helyzetben vannak, és A₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, ha A jelentése hidrogénatom, vagy A és

15 A₁ együtt oxocsoportot vagy =CHCOOR₃ általános képletű csoportot jelent (az utóbbiban R₃ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport);

a szaggatott vonal 2 kettős kötést vagy telített egyszeres kötéseket jelent; és

20 Z jelentése védőcsoport –

védőcsoportját eltávolítjuk és így egy (4) általános képletű vegyületet – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport;

R₂ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

25 A és A₁ egymástól függetlenül a 4- vagy 8-helyzetben vannak, és A₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, ha A jelentése hidrogénatom, vagy A és A₁ együtt oxocsoportot vagy =CHCOOR₃ általános képletű csoportot jelent (az utóbbiban R₃ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport);

30 a szaggatott vonal 2 kettős kötést vagy telített egyszeres kötéseket jelent – kapunk.

A (3) általános képletű vegyületeknél Z mint védőcsoport jelentése célszerűen terc-butil-, tritil-, metoximetil-, benzil-metil- vagy p-nitro-fenil-csoport.

Valamennyi fenti képlet esetében R₂ vagy R₃ rövid szénláncú alkilcsoportként 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent.

40 A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (1) általános képletű vegyületeket többféle módszerrel állíthatjuk elő. A következőkben ezeket a módszereket ismertetjük.

(I) Azok az (1) általános képletű vegyületek, amelyeknél A és A₁ egymástól függetlenül a 4- vagy 8-helyzetben vannak, és A₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, ha A jelentése hidrogénatom, vagy A és A₁ együtt oxocsoportot jelent, az 1. reakcióvázlat bemutatott módon állíthatók elő. Ebben a reakcióvázlatban R₁, A, A₁, R₂ és X jelentése a korábban megadott.

50 Úgy járunk tehát el, hogy valamely (5) általános képletű cikloheptimidazolvegyületet valamely (6) általános képletű halogén-benzil-halogenid-származékkal reagáltatunk, rendszerint egy bázis jelenlétében. Az e célra alkalmazható bázisra példaképpen megemlíthetjük a nátrium-hidridet, nátrium-hidroxidot és a kálium-karbonátot. A reagáltatáshoz oldószerként használhatunk például dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, tetrahidrofuránt, acetont és dioxánt. Továbbá a reagáltatásnál alkalmazható egy fázisztranszfer katalizátor, pél-

dául tetra-n-butil-ammonium-hidrogén-szulfát, melynek alkalmazása esetén oldószerként víz és benzol elegyét hasznosíthatjuk. A (5) általános képletű cikloheptimidazol-vegyületek előállíthatók az 5-320139 számú japán közrebocsátási iratban ismertetett módszerrel.

(i) Ha A és A₁ együttesen oxocsoportot jelent, továbbá a vegyület 2 kettős kötést tartalmaz, akkor a megfelelő (9) általános képletű vegyületek előállíthatók a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R₁ jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport és R₂ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport.

A reagáltatás során tehát valamely (7) általános képletű tozil-tropolont valamely (8) általános képletű amidinnel reagáltatunk a Chemical Abstracts, 74, 53785a szakirodalmi helyen referált 7 031 171 számú japán szabadalmi leírásban ismertetett módon bázis jelenlétében, amikor egy megfelelő (9) általános képletű oxo-imidazol-származékot kapunk.

(ii) Ha A és A₁ hidrogénatomot jelent és a megfelelő vegyület egyszeres kötésekkel tartalmaz, akkor a 3. reakcióvázlatban bemutatott módon (12) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Ebben a reakcióvázlatban R₁ és R₂ jelentése a korábban megadott.

A reakcióvázlat értelmében tehát úgy járunk el, hogy valamely (10) általános képletű metil-tropolon-származékot valamely (8) általános képletű amidinnel reagáltatunk nátrium-etilát jelenlétében, majd egy így kapott (11) általános képletű cikloheptimidazol-vegyületet platina-oxid fölött hidrogénezünk (12) általános képletű 1,4,5,6,7,8-hexahidrocikloheptimidazol-vegyületé.

(iii) Ha A és A₁ együtt oxocsoportot jelent és a vegyület egyszeres kötésekkel tartalmaz, akkor a megfelelő (13) általános képletű vegyületek a 4. reakcióvázlatban bemutatott módon állíthatók elő. Ebben a reakcióvázlatban R₁ és R₂ jelentése a korábban megadott.

Úgy járunk tehát el, hogy valamely (9) általános képletű oxo-cikloheptimidazol-vegyületet szénhordozós palládiumkatalizátor vagy platina-oxid fölött hidrogénezünk egy megfelelő (13) általános képletű vegyületet kapva.

(iv) Az A helyén hidrogénatomot és A₁ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó megfelelő vegyületek előállíthatók a (13) általános képletű vegyületekből egy redukálószer, például nátrium-bór-hidrid vagy lítium-alumínium-hidrid alkalmazása útján.

(II) Azok az (1) általános képletű kiindulási vegyületek, amelyeknél A és A₁ együtt =CHCOOR₃ általános képletű csoportot (ebben a képletben R₃ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport) jelentenek, előállíthatók az 5. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R₁, R₂, R₃ és X jelentése a korábban megadott.

A reakcióvázlat értelmében tehát úgy járunk el, hogy valamely (13) általános képletű vegyületet valamely (6) általános képletű p-halogén-benzil-halogenid-származékkal reagáltatunk bázis és egy fázistranszfer katalizátor, például tetra-n-butil-ammonium-hidrogén-szulfát jelenlétében, majd egy így kapott (14) általános

képletű vegyületet egy LiCH₂COOR₃ általános képletű reagenssel reagáltatunk, az ekkor kapott megfelelő (15) általános képletű vegyületet tionil-klorid és piridin elegyével dehidratálásnak vetjük alá, egy megfelelő (16) általános képletű vegyületet kapva. Az utóbbiak előállíthatók úgy is, hogy valamely (14) általános képletű vegyületet (C₂H₅O)₂P(O)CH₂COOR₃ általános képletű reagenssel reagáltatunk egy bázis jelenlétében.

(B) A találmány szerinti eljárásban másik kiindulási anyagként használt (2) általános képletű vegyületek a következő módszerekkel állíthatók elő.

(I) A (2a) általános képletű megfelelő bórszármazékok előállíthatók a 6. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban X jelentése halogénatom és Z jelentése védőcsoport.

A reakcióvázlat értelmében, illetve a Zikken Kagakouza 24, Yuukigousei VI, Maruzen (KK), 80 (1992) szakirodalmi helyen ismertetettek szerint úgy járunk el, hogy valamely (17) általános képletű vegyületet n-butillítiummal vagy magnéziummal reagáltatunk, majd ezután trimetoxi-boránt adagolunk, ezt követően pedig hig kénsavoddal hidrolizálást végzünk.

(II) A (2b) általános képletű önvegyületek előállíthatók a 7. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban X jelentése halogénatom, Z jelentése védőcsoport és R₅ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport.

A reakcióvázlat értelmében tehát úgy járunk el, hogy valamely (17) általános képletű vegyületet először n-butillítiummal, majd egy -Sn(R₅)₃Cl általános képletű óntartalmú reagenssel reagáltatunk.

(C) Az (1) és (2) általános képletű vegyületek reagáltatása során a találmány értelmében a következőképpen járunk el.

(I) Ha a (2) általános képletű vegyületben Y jelentése -B(OH)₂ képletű csoport, akkor valamely (1) általános képletű vegyületet valamely (2) általános képletű vegyülettel egy bázis és katalizátor jelenlétében reagáltatunk a Suzuki által a Synthetic Communication, 11(7), 513 (1981) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel, amikor egy megfelelő (3) általános képletű vegyületet kapunk. Ehhez a reagáltatáshoz a következő katalizátorokat használhatjuk például: Pd(PPh₃)₄, PdCl₂ és Pd/C. A reagáltatáshoz bázisként használhatunk például nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot, nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot. Oldószerként hasznosíthatunk például vizet, etanolt, metanolt, benzolt vagy toluolt. A reagáltatást szobahőmérsékleten vagy visszafolyató hűtő alkalmazásával végezzük.

(II) Ha Y jelentése -Sn(R₅)₃ általános képletű csoport – a képletben R₅ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport –, akkor valamely (1) általános képletű vegyületet valamely (2) általános képletű vegyülettel a Shille által az Angew. Chem. Inst. Ed. Engl., 25, 508–524 (1988) szakirodalmi helyen ismertetett módszer szerint, egy katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. Erre a célra következő katalizátorok valamelyikét használhatjuk: Pd(PPh₃)₄, PdCl₂, Pd/C, CuI és LiCl. Oldószerként ehhez a reagáltatáshoz tetrahidrofuránt, dimetoxi-etánt vagy dimetil-formamidot használhatunk

például. A reagáltatást szobahőmérsékleten vagy visszafolyató hűtő alkalmazásával hajtjuk végre.

(D) A (3) általános képletű vegyületeknek a (4) általános képletű célvegyületekké való átalakítása céljából a védőcsoport lehasítását végrehajthatjuk például hidrogén-kloriddal vagy metánszulfonsavval benzol vagy toluol jelenlétében visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

5-[2-(4-(2-Propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazolil)-metil-bifenilil)]-tetrazol

(a) 1-(4-Jód-benzil)-2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol

150 ml toluolban feloldunk 5,0 g 2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidrocikloheptimidazol, majd 60 ml 30%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd hozzáadunk 9,2 g jód-benzil-bromidot és 2,0 g tetra-n-butil-ammonium-hidrogén-szulfátot. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük, majd szűrjük és a szűrletet 50-50 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket 120 g szilícium-dioxidon oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, az eluálást n-hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével végezve. Így 8,69 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 64–65 °C olvadáspontú, sárga színű kristályok alakjában.

Tömegspektrum (m/e): M^+ =408, 217 (BP).

IR-spektrum (cm^{-1}): 2926, 1632, 1464, 1428.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,95 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,70 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,87 (2H, m, ciklo), 1,92 (2H, m, ciklo), 2,58 (2H, m, ciklo), 2,65 (2H, m, ciklo), 2,96 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,47 (2H, s, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 6,71 (2H, d, aromás), 7,62 (2H, d, aromás).

(b) 2-(terc-Butil)-5-[2-(4-(2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazolil)]-tetrazol

150 mg, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított vegyület 10 ml toluol és 1 ml etanol elegyével készült oldatához hozzáadunk 96 mg, a 3. példában ismertetett módon előállítható [2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-bórsavat, 35 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t és 0,7 ml 2 M nátrium-karbonát-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 3 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és n-hexán 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Így sárga színű olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

IR-spektrum (cm^{-1}): 2926, 1632, 1464, 1428.

Tömegspektrum (m/e): M^+ =482, 178 (BP).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,55 [9H, s, $-(\text{CH}_3)_3$], 1,75 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,80–2,00 (4H, m, ciklo), 2,59 (2H, t, ciklo), 2,68 (2H, m, ciklo), 3,01 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,57 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,90 (2H, d, aromás), 7,09 (2H, d, aromás), 7,35–7,60 (3H, m, aromás), 7,89 (2H, d, aromás).

(c) 5-[2-(4-(2-Propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazolil)-metil-bifenilil)]-tetrazol

100 mg, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított vegyület 10 ml toluollal készült, 200 mg metánszulfonsavat tartalmazó oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot jeges vízre öntjük. Az így kapott vizes oldat pH-értékét ezután 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal 8-ra beállítjuk. Az ekkor kivált csapadékot kiszűrjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 77,4 mg mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 214–216 °C olvadáspontú, fehér színű kristályok alakjában.

Tömegspektrum (m/e): M^+ =426, 383, 355, 178 (BP).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,58 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,68 (2H, m, ciklo), 1,75 (2H, m, ciklo), 2,30 (2H, m, ciklo), 2,47 (2H, m, ciklo), 2,53 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,45 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,75 (2H, d, aromás), 7,00 (2H, d, aromás), 7,42 (2H, d, aromás), 7,52 (2H, d, aromás), 7,60 (2H, d, aromás), 7,85 (2H, d, aromás).

2. példa

5-[2-(4-(2-Propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazolil)-metil-bifenilil)]-tetrazol

(a) 1-(4-Jód-benzil)-2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol

100 mg, az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon előállítható 1-(4-jód-benzil)-2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol és 120 mg, a 4. példában ismertetett módon előállítható 2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-tri-n-butil-sztannán 8 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 31,15 mg lítium-kloridot és 1,4 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -t. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk, majd szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz etil-acetátot adunk, majd az így kapott keveréket telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és a szerves oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradt olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és n-hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 45 mg mennyiségben sárga olaj formájában 2-(terc-butil)-5-[2-(4-(2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazolil)-metil-bifenilil)]-tetrazolt kapunk.

Tömegspektrum (m/e): M^+ =482, 426, 369, 178 (BP).

IR-spektrum (cm^{-1}): 2926, 1632, 1464, 1428, 1389.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,96 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,55 [9H, s, $-(\text{CH}_3)_3$], 1,74 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,80~2,00 (4H, m, ciklo), 2,59 (2H, t, ciklo), 2,68 (2H, m, ciklo), 3,01 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,57 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,90 (2H, d, aromás), 7,09 (2H, d, aromás), 7,35~7,60 (3H, m, aromás), 7,89 (2H, d, aromás).

Az 1. referenciapéldában ismertetett módon, az előzőekben ismertetettek szerint előállított 2-(terc-butil)-5-[2-(4-(2-propil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol)-metil-bifenilil)]-tetrazol terc-butil-csoportját lehasítjuk, amikor a példa címadó vegyületét kapjuk.

3. példa

[2-(2-terc-Butil-2H-tetrazol-5-il)-fenil-bórsav

3,3 g 5-(2-bróm-fenil)-2-(1,1-dimetil-etil)-2H-tetrazol 20 ml tetrahidrofuránnal készül, -78°C -ra lehűtött oldatához hozzáadunk 7,80 ml, hexánnal készült 1,6 mólus n-butil-lítium-oldatot és 2,30 g triizopropil-borátot. Ezt követően a hűtőfűdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután 0,5 N sósavoldatot adagolunk, majd a reakcióelegyet 30 percen át intenzíven keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, majd a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 10-10 ml 1 N kálium-hidroxid-oldattal háromszor extraháljuk, majd az egyesített vizes extraktum pH-értékét 20 ml 2 N sósavoldattal 1-re beállítjuk. Az ekkor kivált csapadékot kiszűrjük, amikor 1,87 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk $117\text{--}122^\circ\text{C}$ olvadáspontú, fehér színű csapadékként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,72 [9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 7,46 (2H, m, aromás), 7,90 (2H, m, aromás).

4. példa

[2-(2-terc-Butil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-tri-n-butil-sztannát

1,23 g 5-(2-bróm-fenil)-2-(1,1-dimetil-etil)-2H-tetrazol 8 ml tetrahidrofuránnal készült, -78°C -ra lehűtött oldatához hozzáadunk 3,27 ml, hexánnal készült 1,6 M n-butil-lítium-oldatot, majd egy óra elteltével 1,71 g tri-n-butil-ón-kloridot. Az így kapott reakcióelegyet -78°C -on további 3 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük és ezen a hőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezt követően vizet adagolunk, majd a reakcióelegyet 30-30 ml dietil-éterrel kétszer extraháljuk. Az egyesített extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-hexánt használva. Így 1,0 g mennyiségben sárga színű olajként a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,78 [9H, t, $-(\text{CH}_3)_3$], 0,93 [6H, t, $-(\text{CH}_2)_3$], 1,21 [6H, m, $-(\text{CH}_2)_3$], 1,43 [6H, m, $-(\text{CH}_2)_3$], 1,80 [9H, s, $(\text{CH}_3)_3$], 7,43 (1H, d, aromás), 7,45 (1H, d, aromás), 7,60 (1H, m, aromás), 8,00 (1H, m, aromás).

5. példa

2-Etil-8-(etoxi-karbonil-metilén)-1-[(2'-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-4,5,6,7-tetrahidrocikloheptimidazol

(a) *1-(4-Bróm-benzil)-2-etil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol*

2,5 g 2-etil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidrocikloheptimidazol 50 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 30 ml 30%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezt követően 3,6 g 4-bróm-benzil-bromidot és 0,5 g tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfátot adagolunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 8 órán át keverjük. Ezután szűrést végzünk, majd a szűrletet 20-20 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket 100 g szilícium-dioxidon oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 4,0 g mennyiségben sárga olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum (m/e): M^+ =347, 319, 169 (BP).

IR-spektrum (cm^{-1}): 2950, 1640, 1480, 1400, 1330.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,85~1,87 (2H, m, ciklo), 1,91~1,94 (2H, m, ciklo), 2,60~2,65 (4H, m, ciklo), 3,01 (2H, q, CH_2CH_3), 5,48 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6,86 (2H, d, aromás), 7,41 (2H, d, aromás).

(b) *1-(4-Bróm-benzil)-2-etil-8-(etoxi-karbonil)-8-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol*

-78°C -on 2,88 ml $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$ 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 0,25 ml vízmentes etil-acetátot, majd az így kapott keveréket 15 percen át keverjük. Ezután cseppenként beadagoljuk 0,5 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított vegyület vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet -78°C -on egy órán át keverjük, majd pH-értékét 6 N sósavoldattal 5,0-re beállítjuk. Ezután etil-acetáttal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízzel, ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 388 mg mennyiségben sárga olaj formájában a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum (m/e): M^+ =435, 348, 169 (BP), 90.

IR-spektrum (cm^{-1}): 3300, 2900, 1720, 1170, 1000.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,33 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,80~2,20 (6H, m, ciklo), 2,71 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{COOEt}$), 2,78 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,97 (2H, m, ciklo), 4,57 (2H, m, ciklo), 4,57 (2H, q, CH_2CH_3), 5,81 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,20~7,40 (4H, m, aromás).

(c) 1-(4-Bróm-benzil)-2-etil-8-(etoxi-karbonil-metilidén)-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol

(1) 0,38 g, a fenti (b) lépésben ismertetett módon előállított 1-(4-bróm-benzil)-2-etil-8-(etoxi-karbonil)-8-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol 2 ml piridinnel készült oldatához hozzáadunk 0,32 g tionil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C-on 20 ml 10%-os sósavoldatba öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 280 mg mennyiségben a célvegyületet kapjuk.

(2) 0,08 g kálium-hidrid 5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 5 °C-on hozzáadunk 0,37 g dietil-foszfonoacetátot, majd 10 °C-on 10 percen át való keverést követően beadagoljuk 0,5 g, a fenti (a) lépésben ismertetett módon előállított 1-(4-bróm-benzil)-2-etil-8-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazol 1 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 40 °C-on 5 órán át keverjük, majd 20 ml jeges vízbe öntjük. Etil-acetáttal végzett extrahálás után a kapott szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 20:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 60 mg mennyiségben sárga színű olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

Tömegspektrum (m/e): M⁺=418, 371, 343, 171 (BP), 90.

IR-spektrum (cm⁻¹): 2900, 1710, 1230, 1170, 1000.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, -CH₂CH₃), 1,26 (3H, t, -CH₂CH₃), 1,85 (2H, m, ciklo), 1,90 (2H, m, ciklo), 2,91 (2H, q, CH₂CH₃), 2,92 (2H, q, CH₂CH₃), 4,05~4,20 (4H, m, ciklo), 5,28 (2H, s, -CH₂C₆H₅), 5,68 (1H, s, =CHCOOC₂H₅), 6,80 (d, 2H, aromás), 7,55 (2H, d, aromás).

(d) 2-(terc-Butil)-5-[2-(4-(2-etil-8-etoxi-karbonil-metilidén)-4,5,6,7-tetrahidro-1(4H)-cikloheptimidazolil)-metil]-bifenilil]-tetrazol

280 mg, a fenti (c) lépésben ismertetett módon előállított vegyület 5 ml toluol és 0,1 ml etanol elegyével készült oldatához hozzáadunk 175,5 mg [2-(2-terc-butil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-bórsavat, 26,8 mg Pd(PPh₃)₄-t és 1,6 ml 2 M nátrium-karbonát-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 4,5 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 30 ml vízbe öntjük, majd 20-20 ml toluollal háromszor extrahálást végzünk. A toluolos fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket szilikagélen oszlopkromatográ-

fiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és n-hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 230 mg mennyiségben sárga színű olajként a lépés címadó vegyületét kapjuk.

5 Tömegspektrum (m/e): M⁺=539, 451, 253, 178 (BP).

IR-spektrum (cm⁻¹): 3420, 3000, 1230, 2950, 1720.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, s, t-Bu), 1,82 (2H, m, ciklo), 1,89 (2H, m, ciklo), 2,55 (2H, q, -CH₂CH₃), 2,80~2,83 (2H, m, ciklo), 3,04~3,07 (2H, m, ciklo), 4,12 (2H, q, -CH₂CH₃), 5,17 (2H, s, -CH₂C₆H₅), 5,56 (1H, s, =CHCOOC₂H₅), 6,82 (2H, d, aromás), 7,14 (2H, d, aromás), 7,39~7,88 (4H, m, aromás).

15 (e) 2-Etil-8-karboxi-metilén-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-4,5,6,7-tetrahidrocikloheptimidazol

200 mg, a fenti (d) lépésben ismertetett módon előállított vegyület 20 ml toluollal készült, 400 mg metán-szulfonsavat tartalmazó oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk, majd vákuumban bepároljuk, és a koncentrátumot jeges vízbe öntjük. A kapott vizes elegy pH-értékét 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal 4-re beállítjuk, majd a képződött csapadékot kiszűrjük, ezután pedig 2 ml metanolból átkristályosítjuk. Így 120 mg mennyiségben a lépés és egyben a példa címadó vegyületét kapjuk 191–193 °C olvadáspontú, fehér színű kristályok alakjában.

25 Tömegspektrum (m/e): M⁺=408 (M⁺ -COOH), 367, 192 (BP), 134.

IR-spektrum (cm⁻¹): 2914, 1692, 1611, 1452, 1362, 1197.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, -CH₂CH₃), 1,94 (4H, bs, ciklo), 2,65~3,03 (6H, m, -CH₂CH₃+ciklo), 5,43 (2H, s, -CH₂C₆H₅), 5,92 (1H, s, =CHCOOH), 6,80~7,70 (8H, m, aromás), 7,96 (1H, s, -NH).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

40 1. Eljárás a (4) általános képletű vegyületek – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy izopropilcsoport,

R₂ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

45 A és A₁ egymástól függetlenül 4- vagy 8-helyzetű szubsztituens és A₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, ha A jelentése hidrogénatom vagy A és A₁ együtt oxocsoportot vagy =CHCOOR₃ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbiban R₃ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport; és

50 a szaggatott vonal 2 kettős kötést vagy telített egyszeres kötéseket jelent –

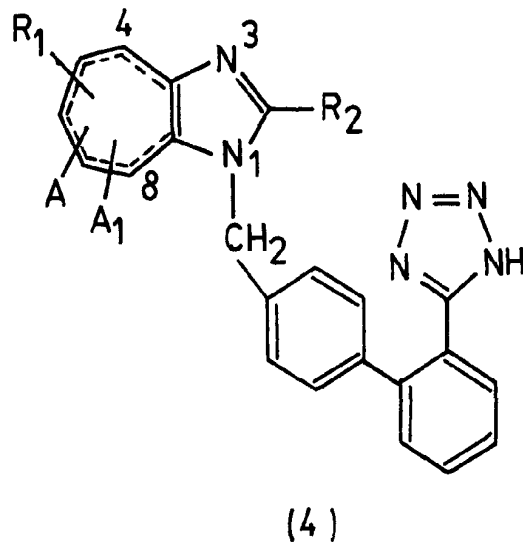
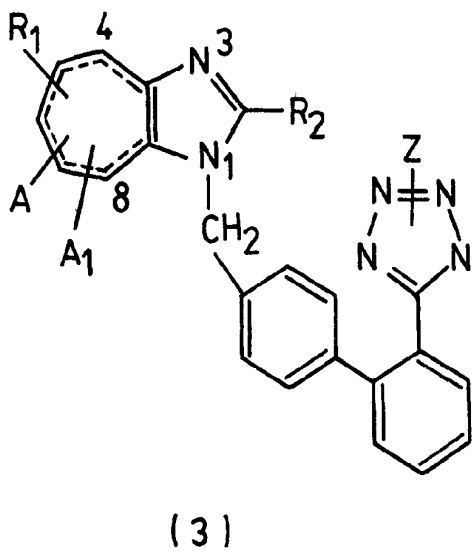
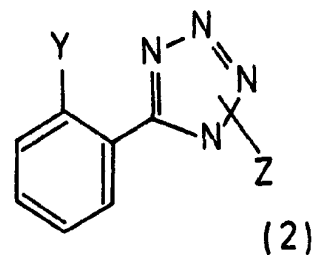
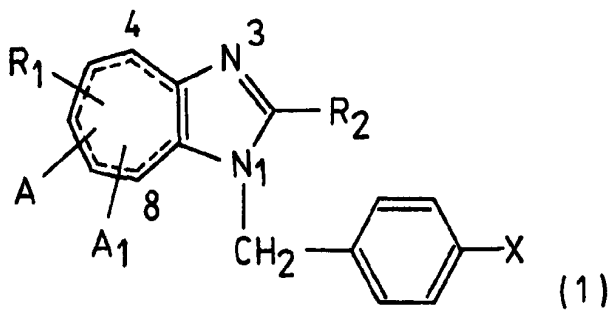
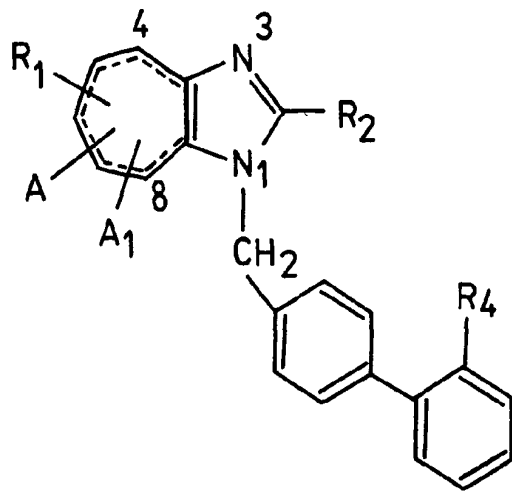
előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (1) általános képletű vegyületet – a képletben R₁, R₂, A, A₁ és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott, míg X jelentése halogénatom vagy trifluor-metánszulfonát-csoport – valamely (2) általános képletű vegyülettel – a képletben Y jelentése –B(OH)₂ vagy –Sn(R₅)₃ csoport (az utóbbiban R₅ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport) és Z jelentése védőcsoport

– reagáltatunk, majd egy így kapott (3) általános képletű vegyület – a képletben R_1 , R_2 , A, A_1 és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben, míg Z jelentése a jellemző részben megadott – védőcsoportját eltávolítjuk.

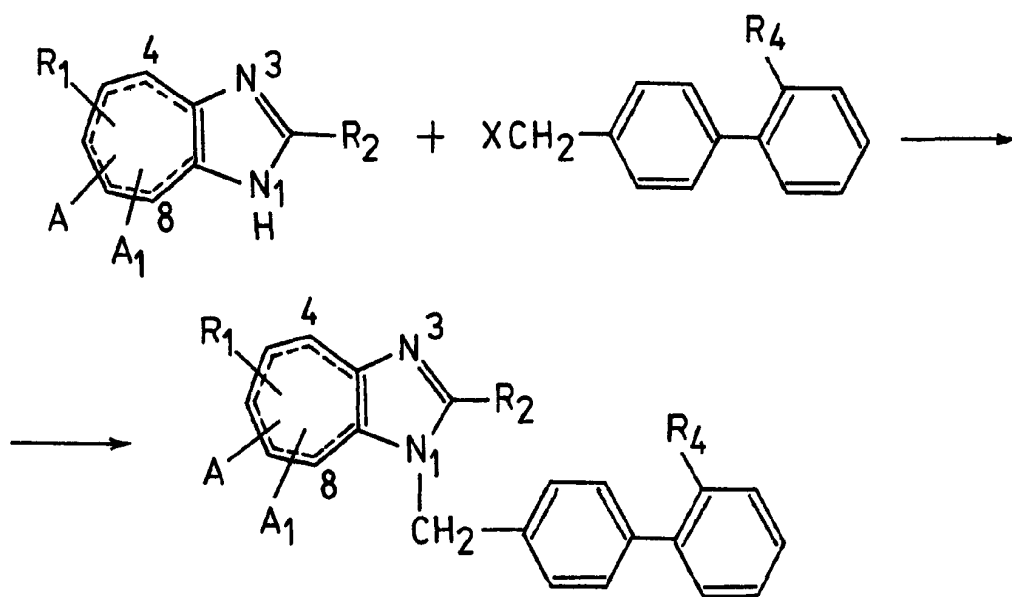
5

2. Az 1. igénypont szerinti (1) általános képletű vegyületek.

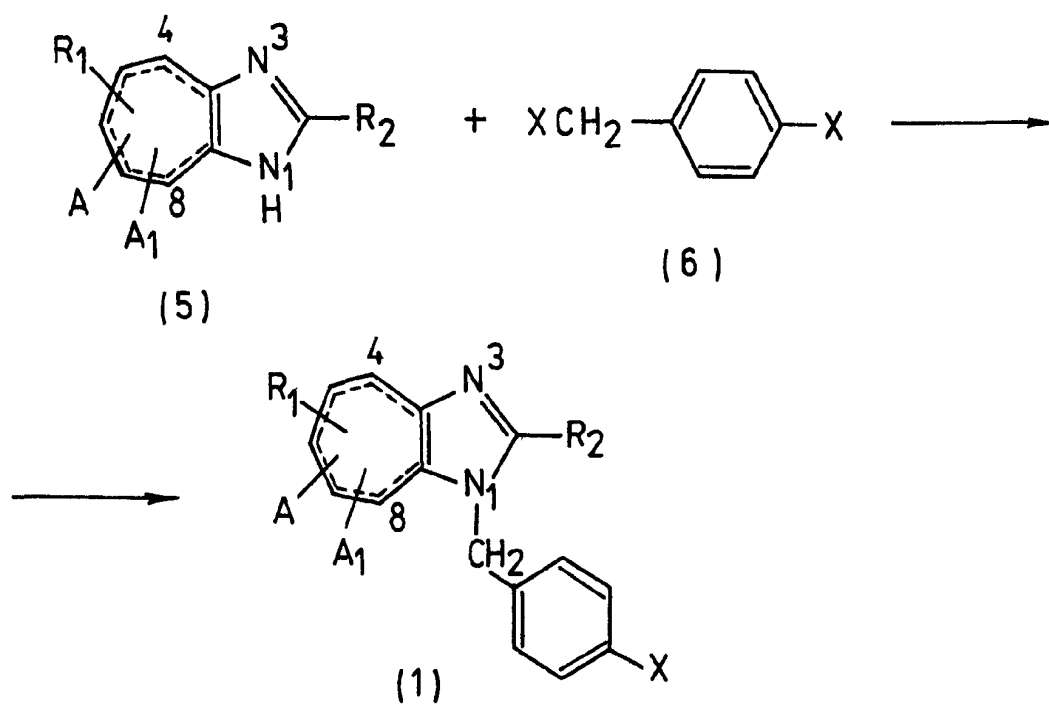
3. Az 1. igénypont szerinti (2) általános képletű vegyületek.



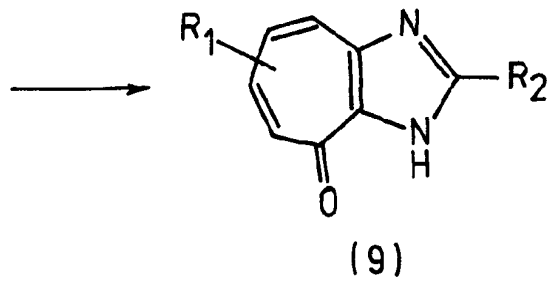
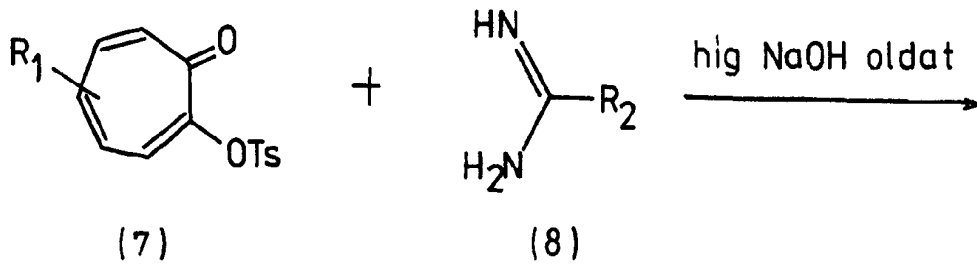
A) reakcióvázlat



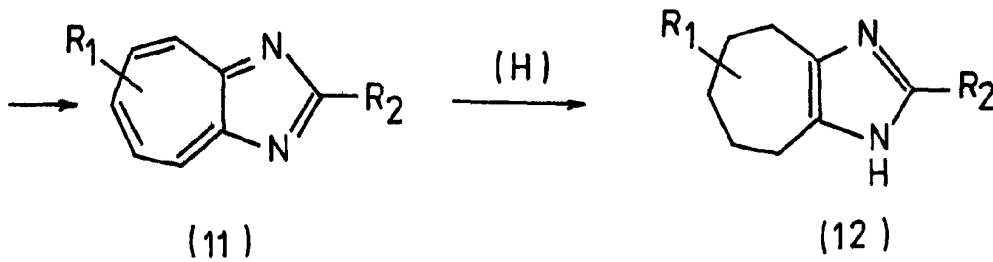
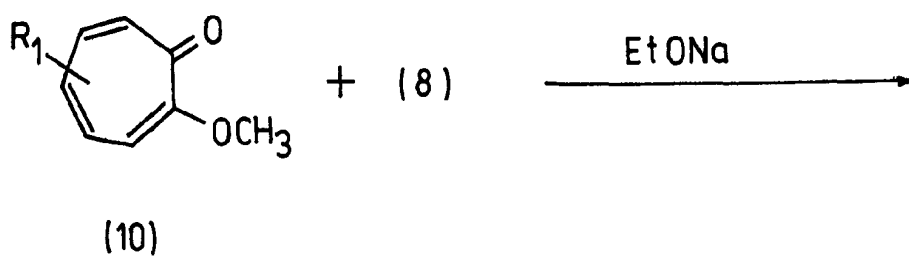
1. reakcióvázlat



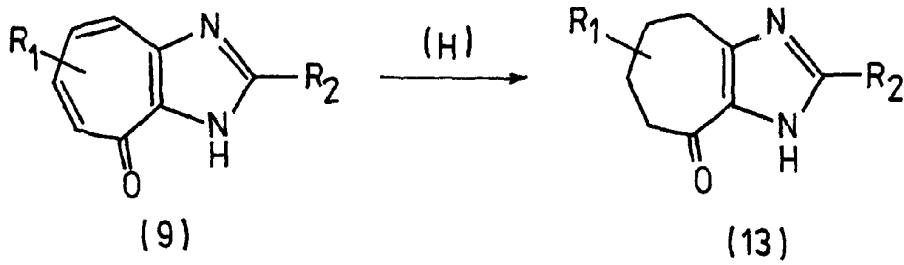
2. reakcióvázlat



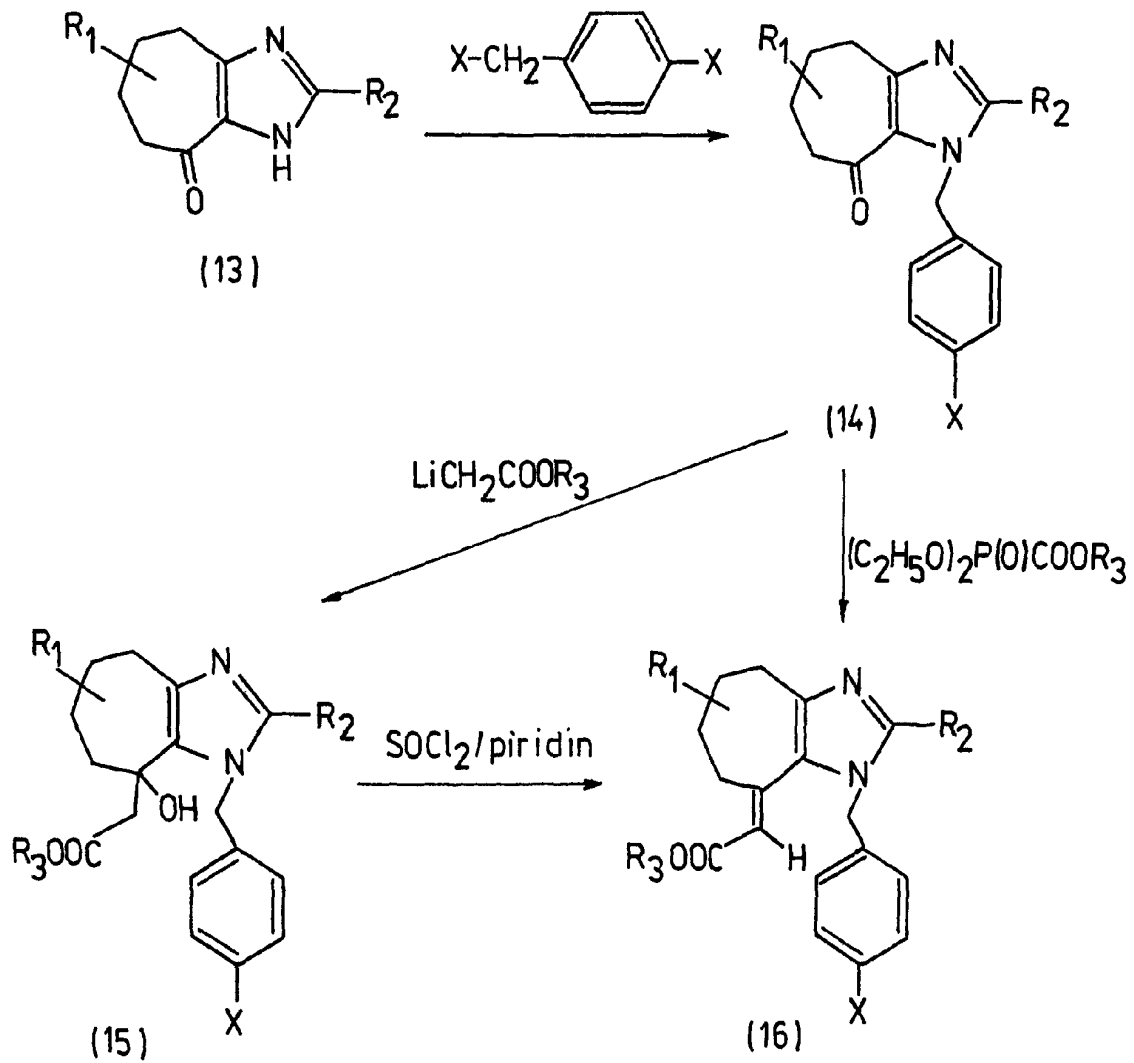
3. reakcióvázlat



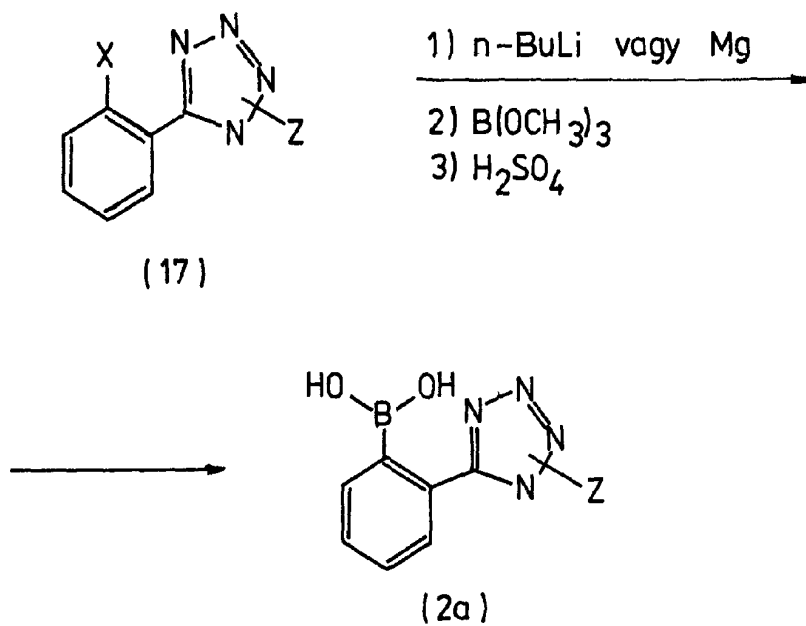
4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat

