



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40587 (13) C2

(51) 7 C07D409/06, A61K31/415

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МЕТАНСУЛЬФОНАТ (Е)-3-[2-Н-БУТИЛ-1-((4-КАРБОКСИФЕНИЛ)МЕТИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛ-5-ИЛ]-2-(2-ТИЕНИЛ)МЕТИЛ-2-ПРОПЕНОВОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ

(21) 94021675

(22) 12.08.1992

(24) 15.08.2001

(31) 746262

(32) 14.08.1991

(33) US

(86) PCT/US92/06734, 12.08.1992

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001р.

(72) Річард МакКаллок Кінен, US, Джозеф Вайншток, US

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН, US

(56) Патент US 4340598, 1982.

Машковский М.Д. Лекарственные средства, Минск, "Беларусь", 1988, ч. 1, с. 394-395.

(57) 1. Метансульфонат (Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксифенил)метил)-1н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновой кислоты.

2. Соединение по п.1, обладающее активностью антагониста ангиотензина II.

3. Соединение по п.1, обладающее антигипертензивной активностью.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью антагониста ангиотензина II, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

5. Способ получения соединения по п.1, отличающийся тем, что осуществляют обработку (Е)-3-(2-н-бутил-1-((4-карбоксифенил)метил)-1н-имидазол-5-ил)-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновой кислоты в 2-пропанол метансульфоновой кислотой приблизительно при 8°C.

Представленное изобретение относится к новым имидазолилалкеновым кислотам, которые являются рецепторными антагонистами ангиотензина II и используются в регулировании артериальной гипертензии, вызванной или обостренной ангиотензином II, и для лечения застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности и глаукомы. Это изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к методам использования этих соединений в качестве антагонистов ангиотензина II как антигипертензивных агентов и агентов для лечения застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности и глаукомы.

Предпосылки к созданию изобретения

Группа пептидного прессорного гормона, известная в качестве ангиотензина, обуславливает вазопрессорным действием, лежащим в основе этиологии артериальной гипертензии человека. Несоответствующая активность ренин-ангиотензивных систем является ключевым элементом в существовании артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности и в некоторых формах почечных расстройств. Помимо непосредственно

го действия на артерии и артериолы, ангиотензин AA (All) является одним из известных, наиболее сильнодействующих эндогенных сосудосуживающих агентов, оказывает стимулирующее действие на выделение альдостерона из коры надпочечников. Таким образом, ренин-ангиотензивная система, благодаря ее участию в управлении почечно-натриевого регулирования, играет важную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе.

Нарушение ренин-ангиотензивной системы превращением энзимных ингибиторов, таких, как каптоприл, является полезным в клиническом лечении артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности (Abrams W.B. и др., (1984), Federation Proc., 43, 1314). Наибольшее прямое воздействие на ингибирование ренин-ангиотензивной системы должно блокировать действие All на рецептор. Неоспоримое доказательство предполагает, что All способствует также сужению почечных сосудов и задержанию натрия, что характеризуется рядом расстройств, таких, как сердечная недостаточность, цирроз и осложнение беременности (Hollenberg N.K. (1984), J. Cardiovas. Pharmacol., 6, s. 176). Кроме того, последние исследования, проведенные на животных, позволяют

предположить, что ингибирование ренин-ангиотензивной системы может быть успешным в предотвращении или замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности (Anderson S. и др. (1985), J. Clin. Invest., 76, 612). Также, недавно поданная Патентная Заявка (Патентная Заявка Южн. Африки № 87/01, 653) утверждает, что антагонисты АII полезны в качестве агентов, способных снижать и регулировать повышенное внутриглазное давление, особенно глаукому, у млекопитающих.

Соединения данного изобретения ингибируют, блокируют и противодействуют действию гормона АII и, следовательно, являются полезными в регулировании и смягчении вызванной ангиотензином артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности и других расстройств, обусловленных действием АII. При приеме соединений данного изобретения животными повышенное кровяное давление, обусловленное АII, снижается, а другие проявления, основанные на действии АII, сводятся к минимуму и регулируются. Можно ожидать также, что соединения данного изобретения проявляют диуретическую активность.

Признание важности блокирующего и ингибирующего действия АII стимулировали и другие усилия, относящиеся к синтезу антагонистов АII. Следующие ссылки раскрыли имидазоловые производные, которые характеризуются как обладающие блокирующей активностью в отношении АII и которые являются полезными в качестве гипотензивных агентов.

Furukawa и др., Пат. США 4340598 описывает имидазол-5-ил-уксусные кислоты и имидазол-5-ил-пропановые (пропионовые) кислоты. В частности, автор изобретения отмечает 1-бензил-2-н-бутил-5-хлоримидазол-4-уксусную кислоту и 1-бензил-2-фенил-5-хлоримидазол-4-пропионовую кислоту.

Furukawa и др., Пат. США 4356040 описывает замещенные производные имидазол-5-уксусной кислоты. В частности, раскрывается соединение 1-(2-хлорбензил)-2-н-бутил-4-хлоримидазол-5-уксусная кислота.

Carini и др. в Европ. пат. 253310 описывают определенные имидазолилпропеновые кислоты. Два промежуточных соединения, описанные в этом патенте, представляют собой этил-3-[1-(4-нитробензил)-2-бутил-4-хлоримидазол-5-ил]пропеноат и этил-3-[2-бутил-4-хлор-1-(4-аминобензил)имидазол-5-ил]пропеноат.

Кроме того, Wareing в РСТ/Евр. пат. 86/00297 раскрывает в качестве промежуточных соединений определенные имидазолилпропеноаты. На странице 62 формула (СХ) представляет собой 3-[1-(4-фторфенил)-4-изопропил-2-фенил-1Н-имидазол-5-ил]-2-пропеноат.

Описание изобретения

Соединения представленного изобретения, являющиеся блокаторами рецепторов ангиотензина II, представляют собой:

(Е)-3-[2-н-бутил-1-[(4-карбоксинафт-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая (акриловая) кислота и

(Е)-3-[2-н-бутил-1-[(4-карбоксинафт-1-ил)метил]-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-про-

пеновая (акриловая) кислота, этиловый эфир, или фармацевтически приемлемая соль этого соединения и

(Е)-3-[2-н-бутил-1-[(4-карбоксифенил)метил]-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота-метансульфонат.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим фармацевтический носитель и эффективное количество перечисленного выше соединения.

В данное изобретение включаются также способы противодействия рецепторам ангиотензина II, которые состоят в приеме субъектом необходимого эффективного количества перечисленного выше соединения. В данное изобретение включены также способы лечения артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, глаукомы и почечной недостаточности приемом этих соединений.

Соединения данного изобретения получают в соответствии с описанными здесь методиками и иллюстрируются примерами. Реагенты, защитные группы и структура имидазола и других фрагментов молекулы должны быть составлены в соответствии с предложенными химическими превращениями. Этапы в синтезе должны быть согласованы с функциональными группами и защитными группами имидазола и других частей молекулы.

Исходный материал, 2-н-бутилимидазол, является известным (J. Org. Chem., 45:4038, 1980) или синтезируется с использованием известных методик. Например, имидазол превращается в 2-н-бутилимидазол реакцией имидазола с триэтилортоформиатом и п-толуолсульфоновой кислотой с образованием 1-диэтоксиортоамидимидазола и затем обработкой н-бутил литием с образованием 2-литиевого производного ортамида и алкилированием н-бутил иодидом в соответствующем растворителе, таком, как тетрагидрофуран (ТГФ).

1-замещенная нафтильная или бензильная группа вводится в 2-н-бутилимидазол известными методами, например, реакцией с замещенным нафтильным или бензильным галогенидом, мезилатом или ацетатом, таким, как 2-хлорбензилбромид или 4-карбометоксибензилбромид в соответствующем растворителе, таком как диметилформамид (ДМФ) в присутствии подходящего кислотного акцептора, такого как алкилат натрия, карбонат калия или натрия или гидрида металла, предпочтительно гидрида натрия при температуре реакции приблизительно от 25°C до 100°C, предпочтительно при 50°C. Образующийся 1-замещенный нафтильный или бензил-2-н-бутилимидазол представляет собой гидроксиметилированный в положении 5 продукт, например, реакцией с формальдегидом в присутствии ацетата натрия в уксусной кислоте с образованием 1-замещенного нафтильного или бензил-2-н-бутил-5-гидроксиметилимидазольного промежуточных соединений.

Или же, полученные выше 5-гидроксиметилимидазольные промежуточные соединения получают реакцией имидозефира, такого, как метиловый эфир валерамидина с дигидроксиацетоном в жидком аммиаке под давлением с образованием 2-н-бутил-5-гидроксиметилимидазола. Это промежуточное соединение взаимодействует с ангидри-

дом уксусной кислоты с образованием 1-ацетил-5-ацетоксиметил-2-н-бутилимидазола. Диацетатное промежуточное соединение представляет собой N-алкилат, например, при использовании 2-хлорбензилтрифлоата или 4-карбометоксибензилтрифлоата, и образующийся 1-замещенный-2-н-5-ацетоксиметилимидазол обрабатывается водным основанием, таким как 10%-ый раствор гидроокиси натрия, с образованием 5-гидроксиметилимидазольных промежуточных соединений, описанных ранее.

Гидроксиметильная группа полученного ранее промежуточного соединения окисляется до альдегидной действием соответствующего реагента, такого, как безводная хромовая кислота-силикагель в тетрагидрофуране или, предпочтительно, активированной двуокисью марганца в подходящем растворителе, таком как бензол или толуол, или, предпочтительно, метиленхлорид при температуре от 25°C до 140°C, предпочтительно при 25°C. Имидазол-5-карбоксиальдегиды обрабатываются соответствующим фосфонатом, таким как триметил-3-(2-тиенил)-2-фосфонопропионат. Фосфонаты получают, например, из триалкилфосфоноацетатов алкилированием соответствующим галоидом, метилсульфонилатом или ацетатом в присутствии соответствующего основания, такого как гидрид натрия в подходящем растворителе, предпочтительно глиме, при температуре реакции приблизительно от 25°C до 110°C, предпочтительно при 55°C, с образованием соответствующего фосфоната. Взаимодействие имидазол-5-карбоксиальдегидов с фосфонатами осуществляется в присутствии подходящего основания, такого как алкоголь металла, гидрид лития или, предпочтительно, гидрид натрия в соответствующем растворителе, таком как этанол, метанол, эфир, диоксан, тетрагидрофуран или, предпочтительно, глим, при температуре реакции приблизительно от 10°C до 50°C, предпочтительно при 25°C, с образованием непостоянной смеси транс и цис, например, (E) и (Z), 1-замещенных-2-н-бутил-5-СЮ= [(2-тиенил)метил]-(COO алкил)-имидазолов. Эти изомеры легко разделяются хроматографированием через силикагель в соответствующих системах растворителей, предпочтительно в гексан / этилацетатных смесях. Эфиры гидролизуются до соответствующих кислотных соединений с использованием основания, такого, как гидроксид калия, гидроксид лития или гидроксид натрия, в соответствующей системе растворителя, такой как, например, водные спирты или диглим.

Или же, 1-замещенные-2-н-бутилимидазол-5-карбоксиальдегиды получают следующим способом. Исходные 2-н-бутилимидазол-5-карбоксиальдегиды обрабатываются N-алкилирующим защитным агентом, таким как хлорметилпивалат (ПОМ-Cl) в присутствии основания, такого как карбонат калия, в соответствующем растворителе, таком, как диметилформамид, при температуре приблизительно от 20°C до 50°C, предпочтительно при 25°C, с образованием продуктов N-алкилирования (например, ПОМ-derivatизация) на наименее затрудненном атоме азота имидазольного ядра. 1-Замещенная-нафтильная или -бензильная группы объединяются в имидазол N-алкилированием приготовленного выше альдегида галоидме-

тилбензольными соединениями, такими как метил 4-бромметилбензоат или метил 4-бромметилнафталин-1-карбоксилат при температуре приблизительно от 80°C до 125°C, предпочтительно при 100°C. Защитная группа при 3-азоте имидазольного кольца удаляется с использованием основного гидролиза, например, при использовании двухфазной смеси этилацетата и водного карбоната натрия с образованием 1-замещенных-н-бутилимидазол-5-карбоксиальдегидных соединений. Соединения данного изобретения могут быть получены из этих 5-карбоксиальдегидных соединений с использованием описанных выше методов.

Или же, 2-н-бутилимидазольные исходные вещества взаимодействуют с триметилсилилэтокс метил (СЭМ) хлоридом с образованием 1-(триметилсилил)-этокс метил-2-н-бутилимидазола. Реакция проводится, например, в присутствии гидроксида натрия в растворителе, таком, как диметилформамид. Производные 5-трибутилолова получают обработкой литием, например, бутиллитием в соответствующем растворителе, предпочтительно в диэтиловом эфире, за которой следует обработка литийимидазольного производного галоидным трибутилоловом, предпочтительно хлоридом три-н-бутилолова приблизительно при температуре от -10°C до 35°C, предпочтительно при 25°C. 1-СЭМ-2-н-бутил-5-трибутиловоимидазол соединяется с эфиром α , β -насыщенной кислоты, имеющим остаточную группу в β -положении, такую как галоидная или трифторметансульфонилокси группу, например, $\text{BrCR}^4 = \text{C}[(2\text{-тиенил)метил}](\text{COO алкил})$ в присутствии фосфинового лиганда, такого, как бис(дифенилфосфино)пропан или трифенилфосфин и соединения палладия (II), или предпочтительно тетраakis(трифенилфосфин)палладия(О) в присутствии основания или без него – такого, как трибутиламин при температуре от 50°C до 150°C, предпочтительно при 120°C. Как (E), так и (Z) олефиновые изомеры получают по этой методике и изомерные эфиры легко разделяются хроматографированием с использованием силикагеля. 1-СЭМ группа (E) и (Z) изомеров гидролизуются кислотой, например, водной хлористоводородной кислотой в подходящем спиртовом растворителе, таком как метанол или этанол, и 1-незамещенные имидазольные производные превращаются в 1-т-бутоксикарбонил (Т-БОК) имидазолы ди-т-бутилдикарбонатом (Horre-Seyler's Z. Physiol. Chem. (1976), 357, 1651). Т-БОК эфиры алкилируются и гидролизуются с использованием, например, 2-хлорбензилтрифлоата или 4-карбометоксибензилтрифлоата в присутствии соответствующего основания, предпочтительно диизопропилэтиламина, в подходящем растворителе, предпочтительно метиленхлориде, образуя 1-замещенные имидазольные производные (эфиры). (E) и (Z) изомеры гидролизуют в (E) и (Z) кислоты с использованием описанного выше метода.

Соединения данного изобретения получают также по следующей методике. 1-Замещенные-2-н-бутилимидазол-5-карбоксиальдегиды, полученные, как описано выше, взаимодействуют с замещенным полукислотным, полуэфирным производным малоната, таким как этил-2-карбокси-3-(2-тиенил) пропионатом, в присутствии основания, такого как пиперидин в подходящем растворителе,

таким как толуол, при температуре от 80°C до 110°C, предпочтительно при 100°C. Образующиеся 1-замещенные-2-н-бутил- 5-CH=C(R⁵)COOалкилимидазолы гидролизуют до соответствующих соединений данного изобретения щелочным гидролизом, как описано выше.

Или же соединения данного изобретения получают следующим образом. 1-Замещенные-2-н-бутилимидазол-5-карбоксияльдегиды, полученные, как описано здесь выше, обрабатывают литиевым производным замещенного этилового или метилового эфира. Эти литиевые производные получают взаимодействием литий диизопропиламида в подходящем растворителе, предпочтительно тетрагидрофуране, с кислым эфиром, таким, как ROOC-CH₂-CH₂-(2-тиенил) с образованием α-литиевых производных, при температуре от -78°C до -10°C, предпочтительно при -78°C, которые обрабатывают имидазолкарбоксияльдегидом. Промежуточная β-гидроксигруппа эфира имидазола превращается в метилсульфонилат или ацетат и метилсульфонилат или, предпочтительно, ацетат, нагревается в соответствующем растворителе, таком как толуол с одним или двумя эквивалентами 1,8-дiazобиккло [5,4,0] undек-7-ена при температуре от 50 до 110°C, предпочтительно при 80°C с образованием эфиров 3-(имидазол-5-ил)-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновой кислоты. (Е) изомер является преобладающим oleфиновым изомером. Кислоты получают из эфиров по описанному выше способу.

Соединения данного изобретения, в которых заместитель в положении 1 имидазольного кольца представляет собой замещенный карбоксил, образуются из соединений, в которых эта группа является замещенным CO₂C₁-C₄ алкилом, с использованием основного гидролиза, такого как водные натриевый или калиевый гидроксид в метаноле или этаноле, или с использованием кислотного гидролиза, такого как водная хлористоводородная кислота.

Фармацевтически приемлемые кислотные аддитивные соли соединений формулы (I) образуются с использованием соответствующих органических или неорганических кислот и известных способов. Например, основание взаимодействует с соответствующей неорганической или органической кислотой в смешивающемся с водой растворителе, таком как этанол, с выделением соли удалением растворителя, или в смешивающемся с водой растворителе, когда кислота является растворимой в нем, таком как этиловый эфир или хлороформ, с непосредственным отделением нужной соли или с выделением ее удалением растворителя. Характерными примерами соответствующих кислот являются малеиновая, фумаровая, бензойная, аскорбиновая, рамоис, янтарная, бисметилсалициловая, метансульфоновая, этандисульфоновая, уксусная, пропионовая, винная, салициловая, лимонная, глюконовая, аспартиковая, стеариновая, пальмитиновая, итаконовая, гликолевая, п-аминобензойная, глутаминовая, бензолсульфоновая, хлористоводородная, бромистоводородная, серная, циклогексилсульфаминовая, фосфорная и азотная кислоты.

Фармацевтически приемлемые основные аддитивные соли соединений формулы (I), в кото-

рой R⁸ является водородом, получают известными способами из органических и неорганических оснований, включая нетоксичные основания щелочных и щелочноземельных металлов, например, гидроксидов кальция, лития, натрия и калия, гидроксида аммония и нетоксичных органических оснований, таких как триэтиламин, бутиламин, пиперазин, меглумин, холин, диэтанолламин и трометамин.

Активность антагонистов ангиотензина II соединений формулы (I) оценивается по способам *in vitro* и *in vivo*. Антагонистическая активность *in vitro* определяется способностью соединений конкурировать с ¹²⁵I-ангиотензином II в связывании рецепторов сосудистого ангиотензина II и их способностью противостоять сжимающей реакции ангиотензина II в выделенной аорте кролика. Активность *in vivo* оценивается эффективностью соединений в ингибировании прессорной реакции на экзогенный ангиотензин II у находящихся в сознании крыс и в снижении кровяного давления у крыс, моделирующих связанную с почками артериальную гипертензию.

Связывание.

Анализ связывания меченого лиганда представляет собой разновидность детально описанного ранее метода (Gunther и др., *Circ. Res.*, 47:278, 1980). Особая фракция брыжжечной артерии крысы термостатировалась в буфере Tris-a с рН 8,0 ¹²⁵I-ангиотензина II в присутствии антагонистов ангиотензина II или без них в течение 1 часа при 25°C. Термостатирование заканчивается быстрой фильтрацией и связанный рецептор ¹²⁵I-ангиотензин II, осевший на фильтре, определяется количественно счетчиком гамма-излучения. Сила антагонистов ангиотензина II выражается как IC₅₀, которое представляет собой концентрацию антагониста, необходимую для замещения 50% общего в особенности связанного ангиотензина II. Примерное значение IC₅₀ соединений изобретения (Е изомеры) составляет приблизительно от 0,1 нМ до 30 мМ.

Аорта.

Возможность соединений противодействовать ангиотензину II, обуславливающему сужение кровеносных сосудов, определяется на аорте кролика. Из грудной аорты кролика вырезаются кольцевые сегменты и суспензируются в органических ваннах, соединяющих физиологический солевой раствор. Кольцевые сегменты укрепляются на металлических держателях и прикрепляются к измерительным датчикам смещения, связанным с записывающим устройством. Совокупные концентрационные кривые, отвечающие ангиотензину II, снимаются в отсутствии антагониста или через 30 минут после термостатирования с антагонистом. Константы диссоциации антагониста (K_B) рассчитываются по методу отношения доз с использованием значения эффективных концентраций. Примерными значениями K_B соединений изобретения (Е изомеры) являются значения от 0,1 нМ до 0,50 нМ.

Ингибирование прессорной реакции на ангиотензин II у находящихся в сознании крыс.

Готовятся крысы с постоянными бедренным артериальным и венозным катетерами и желудочной трубкой (Gellai и др., *Kidney Int.*, 15:419, 1979).

Спустя два-три дня после хирургической операции крысы помещаются в приспособление с устройством для фиксации конечностей и осуществляется постоянное наблюдение кровяного давления через артериальный катетер датчиком давления и запись на многоканальный самописец. Изменение в значении артериального давления в ответ на инъекции 250 мг/кг ангиотензина II сравнивается в различных временных точках до приема и после приема соединений внутривенно или орально при дозах от 0,1 до 300 мг/кг. Доза соединения, необходимая для создания 50% ингибирования контрольной реакции на ангиотензин II (IC_{50}), применяется в качестве оценки эффективности соединений.

Активность в предотвращении артериальной гипертензии.

Активность соединений против артериальной гипертензии оценивается их способностью в снижении значения артериального давления у находящихся в сознании крыс, у которых создано ренин-зависимое артериальное гипертензивное состояние перевязыванием левой почечной артерии (Cangiano и др., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208:310, 1979). Крысы с перевязанной почечной артерией получают введением постоянных катетеров, как описано выше. Спустя семь-восемь дней после перевязывания почечной артерии, в течение которых уровни ренина в плазме являются наиболее высокими, находящиеся в сознании крысы помещаются в приспособление с устройством для фиксации конечностей и осуществляется непрерывная запись значения артериального давления до внутривенного или орального приема соединений и после их введения. В качестве оценки эффективности используется доза соединения, необходимая для снижения значения артериального давления на 30 мм Hg (IC_{30}).

Эффекты по снижению внутриглазного давления, достигнутые в данном изобретении, могут быть оценены по методике, описанной в работе Watkins и др., *J. Ocular Pharmacol.*, 1(2):161-168 (1985).

Соединения данного изобретения включаются в подходящие дозированные формы, такие как препараты для инъекций или активные соединения для орального приема, капсулы или таблетки. Применяются твердые или жидкие фармацевтические носители. К твердым носителям относятся крахмал, лактоза, дигидрат сульфата кальция, терра альба, сахароза, тальк, желатин, агар, пектин, акация, стеарат магния и стеариновая кислота. Жидкие носители включают сироп, масло земляного ореха, оливковое масло, физиологический раствор и воду. Аналогично, носитель или разбавитель могут включать любое вещество, пролонгирующее выделение, такое как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина – одного или в сочетании с парафином. Количество твердого носителя может меняться в широких пределах, но, предпочтительно, составляет от 25 мг до 1 г на дозированную единицу. При использовании жидкого носителя препарат может иметь вид сиропа, эликсира, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы, стерильной жидкости для инъекций, такой как ампула, или водной или неводной жидкой суспензии.

Для местного офтальмологического применения фармацевтические композиции применяют-

ся в виде растворов, суспензий, мазей и твердых составов. Типичными фармацевтически приемлемыми носителями являются, например, вода, смеси воды и смешивающихся с ней растворителей, таких как низшие спирты или растительные масла, и водорастворимые офтальмологически приемлемые нетоксичные полимеры, например, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза. Фармацевтические препараты могут также содержать нетоксичные вспомогательные вещества, такие как эмульгирующие, консервирующие, увлажняющие и связующие агенты, как, например, полиэтиленгликоли, антибактериальные компоненты, такие как четвертичные аммониевые соединения, буферизующие ингредиенты, такие как хлорид щелочного металла, антиоксиданты, такие как метабисульфит натрия и другие стандартные ингредиенты, такие как монолаурат сорбитана.

Кроме того, в качестве сред-носителей для данной цели могут быть использованы подходящие офтальмологические наполнители, содержащие стандартные фосфатные буферные системы наполнителей.

Фармацевтический препарат также может существовать в виде твердого состава. Например, в качестве носителя лекарственного средства можно использовать твердый водорастворимый полимер. Могут быть использованы также твердые нерастворимые в воде составы, такие как составы, приготовленные из сополимера этилен-винилацетат.

Фармацевтические препараты готовятся с использованием следующих стандартных для химиков-фармацевтов методик, включающих смешение, гранулирование и сжатие, когда необходимо для таблетированных форм, или смешение, наполнение и растворение ингредиентов, что применимо для получения нужных оральных, парентеральных или местных продуктов.

Дозы соединений данного изобретения в фармацевтической дозированной единичной форме, как описано выше, представляют собой эффективное нетоксичное количество в интервале от 0,01 до 200 мг/кг активного соединения, предпочтительно 1–100 мг/кг. Выбранная доза принимается пациентом при необходимости противодействия рецептору ангиотензина II от 1 и 6 раз ежедневно орально, ректально, местно, путем инъекций или постоянно посредством вливания. Оральные дозированные единицы для приема человеком предпочтительно содержат от 1 до 500 мг активного соединения. Предпочтительно, более низкие дозировки используются для парентерального приема. Оральный прием может использоваться также и с более высокими дозировками, однако при условии безопасности и удобства для пациента. Составы для местного применения содержат активное соединение в количествах от 0,0001 до 0,1 (вес./объемн.%), предпочтительно от 0,0001 до 0,01. В качестве местной единичной дозировки для глаза человека применяется количество активного соединения от 50 нг до 0,05 мг, предпочтительно от 50 нг до 5 мг.

При приеме соединений изобретения в соответствии с данным изобретением не наблюдается нежелательных токсикологических эффектов.

Способ данного изобретения, состоящий в противодействии рецепторам ангиотензина II у млекопитающих, включая человека, включает прием нуждающегося в таком противодействии субъекта эффективного количества соединения данного изобретения. Способ данного изобретения, состоящий в активности в противодействии артериальной гипертензии и в лечении застойной сердечной недостаточности, глаукомы и почечной недостаточности, включает прием соединения данного изобретения нуждающимся в нем субъектом эффективным количеством для создания названной активности.

Предполагаемыми эквивалентами соединений данного изобретения являются соединения в остальном соответствующие им, в которые были введены заместители – в любое из незамещенных положений таких соединений, при условии, что такие соединения обладают фармацевтической пользой, свойственной соединениям данного изобретения.

Следующие примеры иллюстрируют препараты соединений и фармацевтические композиции данного изобретения. Предполагается, что примеры не ограничивают объем притязаний данного изобретения, как это определено выше и как заявлено ниже.

Пример 1.

(Е)-3-[2-н-Бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота.

(i) 2-н-Бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол.

Имидазол превращается в 1-диэтоксиортоамидное производное по методу Curtis и Brown, J. Org. Chem., (1980), 45, 20. Имидазол (12,8 г, 0,19 мол) и 118,4 г (0,8 мол) триэтилортоформат взаимодействовали в присутствии 1 г п-толуолсульфоновой кислоты с образованием 20,6 (61%), с т. кип. 65–70°C (0,1 мм) 1-диэтоксиортоамида имидазола. Этот продукт (24,0 г, 0,14 мол) растворяли в сухом тетрагидрофуране (250 мл), охлаждали до –40°C и добавляли н-бутиллитий (0,14 мол, 56,4 мл 2,5 М-го раствора в гексане) при температуре от –40°C до –35°C. Спустя 15 минут добавляли н-бутил иодид (31,1 г, 0,169 мол) при –40°C, и реакционная смесь перемешивалась в течение ночи при комнатной температуре. Реакционная смесь разделялась между эфиром и 0,3N хлористоводородной кислотой, а органический слой повторно экстрагировался разбавленной хлористоводородной кислотой. Объединенные водные экстракты нейтрализовались раствором бикарбоната натрия, экстрагировались метиленхлоридом, высушивались над сульфатом магния и концентрировались. Однократное равновесное испарение на приборе Kugelrohr дало 14,8 г (85%) 2-н-бутилимидазола.

2-н-Бутилимидазол (9,7 г, 0,078 мол) растворялся в метаноле (50 мл) и по каплям добавлялся к раствору метилата натрия (из гидрида натрия (2,31 г, 0,0934 мол) в метаноле (250 мл)). Через час раствор выпаривали до сухого состояния и натриевую соль растворяли в сухом диметилформамиде (150 мл) и добавляли 2-хлорбензилбромид (16,3 г, 0,079 мол). Смесь нагревали в течение 17 часов при 50°C в атмосфере аргона, выливали в ледяную воду, а продукт экстрагировали

этилацетатом. Экстракт промывали, сушили и концентрировали, получая 18,5 г неочищенного продукта, который подвергали хроматографированию над силикагелем с использованием смеси 2:1 этилацетат/гексан, получив 11,9 г (61%) 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазола в виде масла. Тонкослойная хроматография на силикагеле смесью 4:1 этилацетат/гексан дала значение R_f 0,59.

(ii) 2-н-Бутил-1-(2-хлорфенил)метил-5-гидроксиметил-1Н-имидазол.

Способ 1.

Смесь 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазола (95,5 г, 0,384 мол), 37% формальдегида (500 мл), ацетата натрия (80 г) и уксусной кислоты (60 мл) нагревалась до температуры дефлегмации в течение 40 часов в атмосфере аргона. Реакционная смесь концентрировалась в вакууме, а остаток перемешивался с 500 мл раствора гидроксида натрия в течение 4 часов, разбавлялся водой и экстрагировался метиленхлоридом. Экстракт промывался, сушился и концентрировался. Неочищенный продукт (117 г) подвергался флеш-хроматографированию над 600 г силикагеля с градиентом этилацетата к 10% метанолу в этилацетате с образованием 8,3 г исходного вещества, 24,5 г смеси исходного вещества и продукта и 44 г (41%) 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)-метил-5-гидроксиметил-1Н-имидазол, т.пл. 86–88°C (из этилацетата). Дальнейшее элюирование дало бис(4,5-гидроксиметил) производное, т.пл. 138–140°C (из этилацетата).

Способ 2.

Смесь гидрохлорида метилового эфира валерамидина (250 г, 1,66 мол) и дигидроксиацетона (150 г, 0,83 мол), растворенную в жидком аммиаке, оставляли на ночь при комнатной температуре в аппарате высокого давления, а затем нагревали в течение 4 часов при 65°C при 375 psi (26,36 кг/см²). Аммиак испаряли, а остаток растворяли в метаноле (3 л). Образующееся пастообразное вещество подвергали ректификации с добавлением ацетонитрила (1 л). Раствор декантировали в горячем виде из твердого хлорида аммония. Эту процедуру повторяли и объединенные ацетонитрильные экстракты обрабатывали активированным древесным углем, фильтровали в горячем виде, а фильтрат концентрировали в вакууме с образованием темного масла – 2-н-бутил-5-гидроксиметилимидазола (253 г, 1,63 мол, 98%).

Этот неочищенный спирт (253 г) обрабатывали уксусным ангидридом (400 мл) при –15°C, затем давали ему нагреваться при перемешивании до комнатной температуры, а затем дополнительно перемешивали в течение 19 часов. Уксусный ангидрид испаряли при пониженном давлении, остаток растворяли в метиленхлориде и промывали органическую фазу 5%-ым раствором бикарбоната натрия и водой. Экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 323 г (83%) 1-ацетил-4-ацетоксиметил-2-н-бутилимидазола.

Этот диациetat был подвергнут N-алкилированию по следующей методике. К раствору ангидрида трифловой кислоты (трифторзамещенный) (120 мл, 0,71 мол) в метиленхлориде (200 мл) при –78°C в атмосфере аргона добавлялся раствор диизопропилэтиламина (128 мл, 0,73 мол) и 2-

хлорбензиловый спирт (104 г, 0,72 мол) в метилхлориде (350 мл) в течение 20 минут. После дополнительного перемешивания в течение 20 минут при -78°C этот раствор затем взаимодействовал с 1-ацетил-4-ацетоксиметил-2-н-бутилимидазолом (146 г, 0,61 мол), растворенным в метилхлориде (300 мл) в течение 20 минут. Затем смесь перемешивалась в течение 18 часов при комнатной температуре, и растворители испарялись. Оставшийся 2-н-бутил-5-ацетоксиметил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол был использован без очистки для гидролиза ацетатной группы.

Раствор неочищенного 2-н-бутил-5-ацетоксиметил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазола (250 г) в метаноле (200 мл) обрабатывался 10%-ым раствором гидроксида натрия (700 мл) и смесь нагревалась на паровой бане в течение 4 часов. После охлаждения добавлялся метилхлорид, органическая фаза отделялась, промывалась водой, сушилась и концентрировалась. Остаток растворяли в эфире, охлаждали и затравляли с образованием неочищенного продукта. Перекристаллизация из этилацетата дала 176 г 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-5-гидроксиметил-1Н-имидазола, т. пл. $86-88^{\circ}\text{C}$. Это вещество было во всех отношениях идентично продукту, полученному по способу 1.

(iii) 2-н-Бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5- карбоксиальдегид.

Раствор 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-5-гидроксиметил-1Н- имидазола (5,4 г, 0,0194 мол) в толуоле (25 мл) добавляли к суспензии активированной двуокиси марганца (27 г) в метилхлориде (325 мл). Суспензия перемешивалась при комнатной температуре в течение 17 часов. Твердые вещества отфильтровывались, а фильтрат концентрировался и подвергался флеш-хроматографированию над силикагелем смесью 6:4 гексан/этилацетат, давая 4,16 г (78%) 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-карбоксиальдегида в виде масла. ЯМР и ИК совпадали со строением.

(iv) (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]- 2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота.

Способ А.

(а) Триметил 3-(2-тиенил)-2-фосфонопропионат.

К раствору 2-тиофенметанола (2,28 г, 0,02 мол) в четыреххлористом углероде (25 мл) добавлялся трифенилфосфин (6,81 г, 0,026 мол) и раствор подвергался дефлегмированию в течение 3 часов. Охлажденная реакционная смесь разбавлялась гексаном (60 мл), вымораживалась и фильтровалась. Концентрированный фильтрат (4,6 г) подвергался флеш-хроматографированию над силикагелем с использованием смеси гексан/этилацетат 7:3, образуя 2-хлорметилтиофен (1,52 г, 57%) в виде масла.

Суспензия гидрида натрия (0,271 г, 11,3 ммол) в сухом глиме (40 мл) в атмосфере аргона обрабатывалась по каплям триметилфосфоноацетатом (1,87 г, 10,3 ммол) в глиме (5 мл). Образующаяся смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем добавлялся 2-хлорметилтиофен (1,5 г, 11,3 ммол) и смесь перемешивалась при 65°C в течение 18 часов. Реак-

ционная смесь разделялась между водой и этилацетатом и органический слой промывался водой и раствором хлористого кальция, сушился безводным сульфатом магния и концентрировался до 1,9 масла. Вещество хроматографировалось над силикагелем с использованием смеси этилацетат/гексан 4:1, образуя 800 мг (28%) триметил 3-(2-тиенил)-2-фосфонопропионата.

(b) Метил (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5- ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноат.

К суспензии гидрида натрия (69 мг, 2,87 ммол) в глиме (5 мл) по каплям добавляется раствор триметил 3-(2-тиенил)-2- фосфонопропионата в глиме (3 мл) в атмосфере аргона. Когда выделение газа прекращено, смесь нагревают до 50°C в течение 15 минут. Добавляют раствор 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)-метил-1Н-имидазол-5-карбоксиальдегида (0,53 г, 1,98 ммол) в глиме (3 мл) и смесь перемешивалась при $60-65^{\circ}\text{C}$ в течение 5 часов. Охлажденная реакционная смесь разделялась между водой и этилацетатом и органический слой промывался водой, высушивался, концентрировался и подвергался флеш-хроматографированию над силикагелем с образованием 336 мг (41%) метил (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2- хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноата в виде масла, ЯМР которого полностью совпадает с транс- или Е-формой олефина.

(с) (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5- ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота.

Раствор метил (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)- 1Н-имидазол-5- ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноата (336 мг, 0,783 ммол) в этаноле (10 мл) обрабатывался 10%-ым раствором гидроксида натрия (4 мл), после чего раствор перемешивали в течение 3 часов при 25°C . рН доводилось до 5 и выделялся твердый осадок. Смесь разбавлялась водой, охлаждалась и фильтровалась, образуя 309 мг твердого вещества. Кристаллизация из этилацетата дала 195 мг (60%) (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновой кислоты, т.пл. $177-179^{\circ}\text{C}$.

Способ В.

(а) Метил 3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-3-гидрокси-2-(2-тиенил)метилпропаноат.

К раствору диизопропиламина (1,96 г, 0,0194 мол) в сухом тетрагидрофуране (40 мл), поддерживаемому при температуре -78°C в атмосфере аргона, добавлялся н-бутиллитий (7,3 мл, 0,0183 мол 2,5 М раствора в толуоле) и смесь перемешивалась в течение 10 минут. Затем добавлялся метил 3-(2-тиенил)пропаноат (2,83 г, 0,0166 мол) в тетрагидрофуране (2 мл) и смесь перемешивалась в течение 30 минут при -78°C . Добавлялся раствор 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-карбоксиальдегида (3 г, 0,0111 мол) в тетрагидрофуране (4 мл) и образующаяся смесь перемешивалась при -78°C в течение 30 минут. Реакционная смесь разделялась между насыщенным раствором хлорида аммония и эфиром, органический экстракт промывался раствором хлористого кальция, сушился над безводным сульфатом магния и концентрировался до

образования 6,67 г неочищенного продукта. Этот продукт подвергался флеш-хроматографированию через 70 г силикагеля с использованием смеси этилацетат/гексан 4:1, образуя 4,03 г (81%) метил 3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-3-гидрокси-2-(2-тиенил)метилпропаноата.

(b) Метил 3-ацетокси-3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метилпропаноат.

Раствор метил 3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-3-гидрокси-2-(2-тиенил)метилпропаноата (4,03 г, 9,02 ммол) в метилхлориде (100 мл) взаимодействовал с 4-диметиламинопиридином (0,386 г, 3,16 ммол). Затем к перемешиваемой смеси по каплям добавлялся уксусный ангидрид (8,5 мл, 9,02 ммол). Смесь перемешивалась в течение 18 часов, добавлялась вода (35 мл), смесь перемешивалась в течение 1 часа и затем разбавлялась эфиром и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Эфирный слой промывался раствором хлористого кальция, сушился безводным сульфатом магния и выпаривался, давая озаглавленное 3-ацетокси производное в виде масла (4,37 г, 99%).

(c) метил (E)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноат.

Смесь метил 3-ацетокси-3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метилпропаноата (4,36 г, 8,92 ммол) в сухом толуоле (80 мл) взаимодействовала с 1,8-диазабицикло [5.4.0] ундек-7-ен (ДБУ) (3,2 мл, 21,4 ммол) и образующийся раствор нагревался в течение 3 часов при 80°C в атмосфере аргона. Растворитель испаряли, остаток растирали в порошок с эфиром и добавляли активированный древесный уголь. После фильтрования фильтрат концентрировали до образования 6,29 г масла, которое подвергали хроматографированию над силикагелем с использованием смеси гексан/этилацетат 65:35, получая 2,89 г (76%) метил (E)-3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил]-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноата, ЯМР которого и ТСХ (50% этилацетата в гексане на силикагеле) были идентичны продукту, полученному по способу А.

(d) (E)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота.

Основной гидролиз этого эфира (2,88 г, 6,71 ммол) в соответствии со способом А (iii) дал 2,59 г (93%) (E)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновой кислоты, т.пл. 175–177°C, что было идентичным продукту, полученному в способе А.

Пример 2.

(E)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксифенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота.

(i) По методике примера 1 [(ii) способ 2, (iii) и (iv) способ В] с использованием 4-карбометоксибензилового спирта вместо 2-хлорбензилового спирта было получено озаглавленное соединение, т.пл. 250–253°C.

(ii) Получение монометансульфоната.

Озаглавленное соединение, 3600 г, добавлялось к 2-пропанолу (54 л) в 20-галлонном

(75,707 л-вый) футерованном стеклом реакторе. Перемешанная суспензия охлаждалась приблизительно до 8°C. К тщательно перемешанной суспензии быстро добавлялась метансульфо-кислота (2448 г). Исходное вещество быстро растворяли с получением прозрачного раствора в течение двух минут. Наблюдалась небольшая экзотермия приблизительно до 11°C. В течение следующих трех минут начал выделяться тонкий белый твердый осадок. Суспензия перемешивалась в течение 5,5 часа при температуре 3°C и твердое вещество было собрано центрифугированием. После промывания 10 л 2-пропанола продукт высушивался в вакууме при 45°C до постоянного веса 4,21 кг (выход 94%, неподготовленный для анализа).

Неочищенный продукт (4,20 кг) в твердом виде добавлялся к 12,6 л перемешиваемой ледяной уксусной кислоте в 10-галлонном (37,85-литровом) футерованном стеклом реакторе. Постоянная смесь нагревалась до 80°C, образуя гомогенный раствор. Раствор фильтровался в теплом виде через проходной фильтр, и реактор и линейный фильтр промывались дополнительной порцией (4,2 л) уксусной кислоты. Объединенные растворы уксусной кислоты перемешивались при медленном охлаждении до 25°C в отдельном 10-ти галлонном (37,85-литровом) футерованном стеклом реакторе. Выделение такого осадка началось приблизительно при 45°C. Через 2,5 часа суспензия разбавлялась 42 л этилацетата, добавленным в виде двух равных порций с часовым интервалом между добавками. Для полного осаждения суспензия перемешивалась в течение дальнейших 18 часов. Твердый продукт собирался центрифугированием и промывался 10 л этилацетата. После высушивания до постоянного веса в вакууме при 40°C выход составил 3,80 кг продукта, т.пл. 251–252°C (90,4%, неподготовленный для анализа).

Пример 3.

(E)-3-[2-н-Бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)метил-2-пропеновая кислота.

(i) Метил 3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-3-гидрокси-2-(4-пиридил)метилпропаноат.

К раствору диизопропиламина (3,58 мл, 25,6 ммол) в высушенном тетрагидрофуране (50 мл), выдержанному при –78°C в атмосфере аргона, добавлялся н-бутиллитий (10,2 мл, 26,6 ммол 2,5 М-го раствора в толуоле) и смесь перемешивалась в течение 10 минут. Затем добавлялся метил 3-(4-пиридил)пропаноат (4,22 г, 25,6 ммол) (полученный взаимодействием 4-пиридин-карбоксальдегида с триметилфосфоноацетатом в присутствии гидрида натрия в этиленгликольдиметиловом эфире с последующей каталитической гидрогенизацией двойной связи 10% палладием на углероде в этилацетатном растворе (98%) при давлении водорода 3 атмосферы с образованием насыщенного эфира) в тетрагидрофуране (40 мл) и эта смесь перемешивалась в течение 30 минут при –78°C. Добавлялся раствор 2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-карбоксальдегид (5,9 г, 21,3 ммол) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивание при –78°C продолжали в течение 30 минут. Реакционная смесь разделялась между

насыщенным раствором хлорида аммония и эфиром, органический экстракт промывался раствором хлористого кальция, сушился над сульфатом магния, концентрировался и подвергался флеш-хроматографированию через силикагель с использованием 5%-го метанола в этилацетате, образуя 3,32 г (30%) метил 3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-3-гидрокси-2-(4-пиридил)метилпропаноата. ТСХ на силикагеле с использованием 5% метанола в этилацетате выявляет гомогенный продукт с R_f 0,79.

(ii) Метил 3-ацетокси-3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)пропаноат.

Раствор метил 3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-3-гидрокси-2-(4-пиридил)метилпропаноата (3,32 г, 7,5 ммол) в метиленхлориде (50 мл), 4-диметиламинопиридин (150 мг, 1,3 ммол) и уксусный ангидрид (7,1 мл, 75 ммол) перемешивались при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавлялась вода (5 мл), смесь перемешивалась в течение 2 часов и затем разбавлялась метиленхлоридом и 5% раствором бикарбоната натрия. Органическая фаза промывалась 5% раствором бикарбоната натрия и хлористого кальция, сушилась и концентрировалась, образуя 4 г неочищенного озаглавленного продукта. ТСХ на силикагеле с использованием 5% метанольного этилацетата обнаруживает в основном материал одной пробы с R_f 0,86. Исходный материал не был обнаружен. Этот материал в дальнейшем не подвергался очистке.

(iii) Метил (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)метил-2-пропеноат.

Смесь метил 3-ацетокси-3-[2-н-бутил-1-(2-хлорфенил)метил-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)-пропеноата (7,5 ммол), толуола (50 мл) и 1,8-диаза-бицикло [5,4,0]-ундек-7-ена (ДБУ) (3,4 мл), 22,5 ммол) нагревалась при 90°C в течение 18 часов в атмосфере аргона. Охлажденная смесь разбавлялась эфиром и промывалась раствором хлористого кальция, сушилась и концентрировалась до 3,1 г (97%) озаглавленного соединения. ЯМР показал, что основным продуктом был транс- или Е-изомер.

(iv) (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)-метил-2-пропеновая кислота.

Раствор метил (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)-метил-2-пропеноата (3,1 г, 7,3 ммол) в этаноле (16 мл) взаимодействовал с 10%-ым раствором гидроксида натрия и смесь перемешивалась в течение 18 часов при 25°C. Раствор концентрировался в вакууме, добавлялась вода, pH доводили до 6,5 и образующееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из смеси метанол/эфир с получением 0,48 г (Е)-3-[2-н-бутил-1-((2-хлорфенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(4-пиридил)метил-2-пропеновой кислоты, т. пл. 178–182°C (d).

Пример 4.

(Е)-3-[2-н-Бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота.

(i) 2-н-бутил-5-гидроксиметил-4-йодоимидазол.

Н-йодосукцинимид (148,75 г, 0,661 мол) добавляли к перемешиваемому раствору 2-н-бутил-4-гидроксиметилимидазолу (100,78 г, 0,652 мол) в 500 мл абсолютного этанола. Через 20 минут раствор нагревали при 40–45°C в течение 45 минут, разбавляли 2,5 литрами воды и быстро охлаждали. Кристаллический продукт собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением 174,5 г (95%) кристаллического вещества, т.пл. 166–166,5°C.

(ii) 2-н-Бутил-4-йодимидазол-5-карбоксиальдегид.

Перемешиваемая смесь 174,1 г (0,62 мол) 2-н-бутил-5-гидроксиметил-4-йодимидазола и 360 г (4,14 мол) двуокиси марганца в 3 литрах метиленхлорида кипятились в течение 24 часов с обратным холодильником с использованием ловушки для удаления воды. Горячая реакционная смесь фильтровалась через Celite®, который затем промывался 4,5 литрами кипящего метиленхлорида. Соединенные фильтраты концентрировались до сухого состояния, остаток растворялся дважды в 150 мл метанола и раствор концентрировался до сухого состояния. Остаток растворялся в 130 мл метанола и быстро охлаждался. После осуществления кристаллизации медленно добавлялось 700 мл воды. Смесь быстро охлаждалась, твердое вещество собиралось фильтрацией и промывалось водой, образуя 145,2 г (84%) продукта, т.пл. 104–105°C.

(iii) Метил 4-[(2-н-бутил-5-формил-4-йод-1Н-имидазол-1-ил)метил]нафталин-1-карбоксилат.

Суспензия 29,53 г (0,214 мол) 2-н-бутил-4-йодимидазол-5-карбоксиальдегида и 65,68 г (0,235 мол) метил 4-бромметилнафталин-1-карбоксилата (Е.А. Dixon, A. Fischer и F.P. Robinson, Can. J. Chem., 59, 2629, (1981) в 600 мл диметилформамида перемешивалась в течение 5 часов в атмосфере аргона при 70°C. Дополнительно добавлялось 6,56 г (0,0235 мол) бромметилового эфира и суспензия перемешивалась еще 15 часов при 70°C. Реакционная смесь выливалась в воду и образующееся твердое вещество собиралось фильтрацией, промывалось водой и несколько раз растиралось с 250 мл кипящего метанола, образуя 86,8 г (85%) твердого вещества, т.пл. 177,5–179°C.

(iv) Метил 4-[(2-н-бутил-5-формил-1Н-имидазол-1-ил)метил]нафталин-1-карбоксилат.

Суспензия 40,0 г (83,9 ммол) метил 4-[(2-н-бутил-5-формил-4-йод-1Н-имидазол-1-ил)метил]нафталин-1-карбоксилата, 9,07 г (92,4 ммол) ацетата калия и 6,0 г 10% палладия на угле в 1,2 литра этилацетата подвергалась гидрогенизации в течение 2 часов. Твердое вещество удалялось фильтрацией и дополнительно добавлялось 8,0 г 10% палладия на угле и 9,01 г (92,4 ммол) ацетата калия. После гидрогенизации реакционной смеси еще в течение 2 часов, твердые вещества удаляли фильтрацией, а раствор концентрировали приблизительно до 1/3 объема. Этилацетатный раствор промывали водным раствором карбоната натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме с образованием масла, которое подвергали кристаллизации. Перекристаллизация из смеси метиленхлорид/гексан дала 25,77 г (87,6%) бесцветных кристаллов, т.пл. 95,5–97°C.

(v) метил (Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноат.

Озаглавленное соединение было получено из 25,0 г метил 4-[(2-н-бутил-5-формил-1Н-имидазол-1-ил)метил]нафталин-1-карбоксилата последовательными процедурами примера 3 с образованием 22,12 г (56%) продукта в виде хлористоводородной соли, т.пл. 217–218°C.

(vi) (Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метилпропеновая кислота.

Паста, содержащая 14,46 г (26,14 ммол) метил(Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеноата, 8,38 г (2,09 ммол) гидроксида калия в смеси 165 мл этанола и 85 мл воды перемешивалась в течение 18 часов при комнатной температуре. Концентрирование в вакууме и разбавление водой дали 400 мл прозрачного раствора. При доведении pH до 4,03 хлористоводородной кислотой были получены кристаллы, которые при перекристаллизации из метанола образовали 9,89 г (80%) бесцветных кристаллов, т.пл. 218–219°C в виде частичного гидрата.

Пример 5.

(Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-[(2-тиенил)метил]-2-пропеновая кислота.

Этиловый эфир.

Раствор 5,0 г (14,27 мол) метил 4-[(2-бутил-5-формил-1Н-имидазол-1-ил)метил]нафталин-1-карбоксилата в 60 мл этанола взаимодействовал с раствором, содержащим 2,0 г (50 ммол) гидроксида натрия в 30 мл воды. После перемешивания в течение 18 часов при 25°C реакционная смесь концентрировалась в вакууме, разбавлялась водой до 50 мл, pH доводилось до 3,15 с помощью 12N хлористоводородной кислоты. Фильтрация быстро охлажденной смеси дала 4,71 г белых кристаллов, т.пл. 183–184°C. Перекристаллизация из этилацетата дала другую кристаллическую форму, т.пл. 134–135°C.

К раствору, содержащему 27,2 г (0,119 мол) этил 2-карбокси-3-(2-тиенил)пропионата в 250 мл бензола, добавлялось 4,71 г (14 ммол) вышеприведенной альдегидокислоты, 3,58 г (42 ммол) пиридина и 10 мл пиридина и раствор кипятился с обратным холодильником в течение 18 час. С использованием ловушки для удаления воды. Затем летучие вещества удалялись с использованием вакуума, добавлялся толуол, а летучие вещества вновь удалялись. Остаток обрабатывался 2,5%-ым раствором бикарбоната натрия и гексаном, который вызывал отделение масла. Добавление этилацетата дало две фазы. Водная фаза отфильтровывалась, pH ее доводилось 12N хлористоводородной кислотой до 3,86 и экстрагировалась этилацетатом. Этот этилацетатный раствор сушился над сульфатом магния и концентрировался в вакууме, образуя смолу, которая растворялась в эфире и затем подкислялась эфирным раствором HCl. Растирание образующейся смолы с эфиром дало 5,32 г хорошо отделенных белых кристаллов, т.пл. 180–181,5°C, размягчающихся при 176°C (гидрохлоридная соль).

Пример 6.

Оральная дозированная форма для приема оральным способом активного соединения формулы (I) производится просеиванием, смешиванием и наполнением в твердые желатиновые капсулы ингредиентов в пропорциях, например, показанных ниже:

Ингредиенты	Количества
Метансульфонат (Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксифенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновой кислоты	100 мг
Стеарат магния	10 мг
Лактоза	100 мг

Пример 7.

Сахароза, дигидрат сульфата кальция и орально активные соединения формулы (I) смешивались и гранулировались с 10% желатиновым раствором. Влажные гранулы просеивались, сушились, смешивались с крахмалом, тальком и стеариновой кислотой и уплотнялись в таблетки.

Ингредиенты	Количества
(Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота	75 мг
Сульфат кальция дигидрат	100 мг
Сахароза	15 мг
Крахмал	8 мг
Тальк	4 мг
Стеариновая кислота	2 мг

Пример 8.

(Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксинафт-1-ил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота, этиловый эфир, 50 мг, диспергируется в 25 мл нормального солевого физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Пример 9.

Местный офтальмологический раствор для применения соединений формулы (I) производится смешением в стерильных условиях ингредиентов в пропорциях, например, показанных ниже.

Ингредиенты	Количества
(Е)-3-[2-н-бутил-1-((4-карбоксифенил)метил)-1Н-имидазол-5-ил]-2-(2-тиенил)метил-2-пропеновая кислота	1,0
метансульфонат	1,0
Двухосновный фосфат натрия	10,4
Одноосновный фосфат натрия	2,4
Хлорбутанол	5,0
Гидроксипропанолметилцеллюлоза	5,0
Стерилизованная вода	достаточное количество до 1,0 мл
1,0 N гидроксид натрия	достаточное количество до pH 7,4

Понятно, что изобретение не ограничивается иллюстрированными выше осуществлениями, и

следующие далее притязания сохраняют права
как на проиллюстрированные осуществления, так

и на все модификации, входящие в объем притязаний.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
