



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87983

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/00

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

(54) ПОХІДНІ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРА АНГІОТЕНЗИНУ II

1

2

(21) а200600273

(22) 20.07.2004

(24) 10.09.2009

(86) РСТ/ЕР2004/051550, 20.07.2004

(31) 03102379.9

(32) 31.07.2003

(33) ЕР

(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) АЛЬМІРАНТЕ НІКОЛЕТТА, ІТ, ДЕЛЬ СОЛЬ-
ДАТО П'ЕРО, ІТ, ОН'ІНІ ЕННІО, ІТ

(73) НІКОКС С.А., FR

(56) WO 00/61537 A (NICOX SA (FR)), 19.10.2000

WO 03/013499 A (NICOX SA (FR)), 20.02.2003

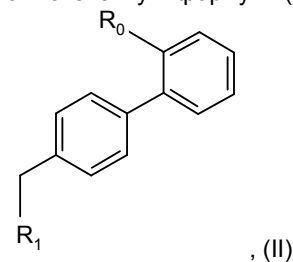
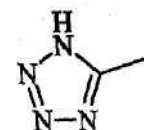
MCINTYRE ET AL.: "Losartan, an Orally Antagonist:
A Review of Its Efficacy and Safety in Essential
Hypertension" PHARMACOL. THER., vol.74, no.2,
1997, pages 181-194, XP002262197

UA 82216, C2, 25.03.2008

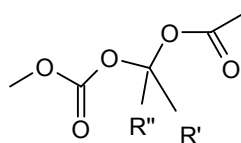
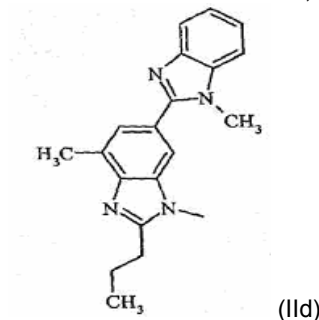
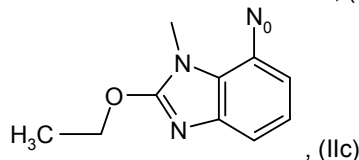
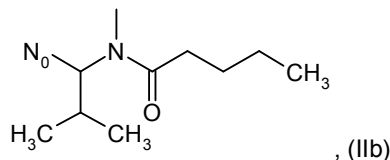
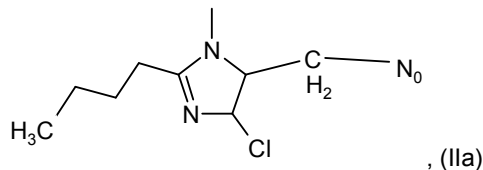
(57) 1. Сполука загальної формули (I) або її фар-
мацевтично прийнятні сіль або стереоізомер: $R-(Y-ONO_2)_s$, (I)

в якій:

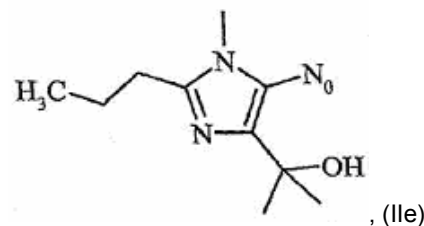
s дорівнює 1 або 2;

R вибрана з таких залишків блокатора рецептора
ангіотензину II формули (II) або (III):де R₀ єабо -N₀, яка є групою, здатною приєднуватись до
Y, і має одне з таких значень:

-COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OCOO- або

де R' і R'', однакові або різні, є H або лінійним або
розгалуженим C₁-C₄алкілом;
R₁ вибрана з групи, яку складають:

або

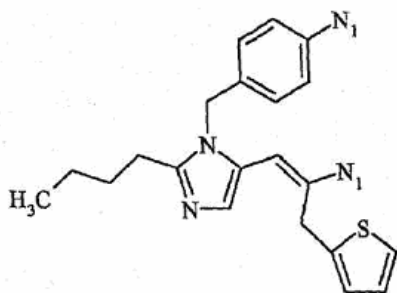


(13) C2

(11) 87983

(19) UA

де m дорівнює 0 або 1, а N_0 була визначена вище;



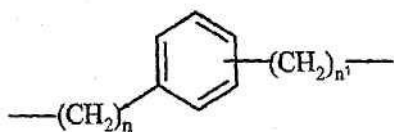
(III)

де N_1 ідентична N_0 або є $-\text{COOH}$, за умови, що щонайменше одна з груп N_1 є $-\text{COO}-$ або $-\text{CONH}-$, тобто є групою, здатною приєднуватись до Y ;

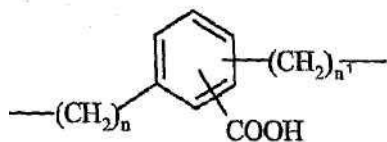
Y - бівалентний радикал, який є:

а) лінійним або розгалуженим C_1 - C_{20} алкіленом, бажано C_1 - C_{10} , як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яку складають атом галогену, гідрокси, $-\text{ONO}_2$ або T_0 , де T_0 є $-\text{OC(O)}(C_1$ - C_{10} алкіл)- ONO_2 або $-\text{O}(C_1$ - C_{10} алкіл)- ONO_2 ; циклоалкілен з 5-7 атомами карбону у циклоалкіленовому кільці, як варіант, заміщеному бічними ланцюгами T , де T є лінійним або розгалуженим алкілом з 1-10 атомами карбону, бажано CH_3 ;

б)

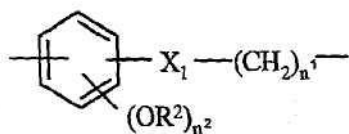


с)



де n є цілим числом, від 0 до 20, а n^1 є цілим числом, від 1 до 20;

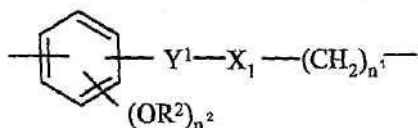
д)



де

n^1 визначено вище, а n^2 є цілим числом, від 0 до 2; X_1 = $-\text{OCO}-$ або $-\text{COO}-$, а R^2 є H або CH_3 ;

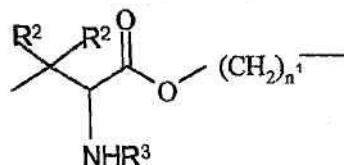
е)



де

n^1 , n^2 , R^2 і X_1 ідентичні визначеним вище; Y^1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n^2-$;

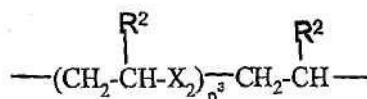
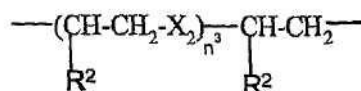
ф)



де

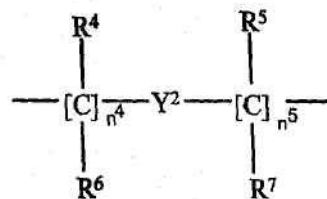
n^1 і R^2 ідентичні визначеним вище, R^3 є H або $-\text{COCH}_3$; за умови, що, коли Y вибрана з бівалентних радикалів, зазначених у b)-f), то група $-\text{ONO}_2$ має зв'язок з групою $-(\text{CH}_2)_n^1$;

g)



де X_2 є $-\text{O}-$ або $-\text{S}-$, n^3 - ціле число, від 1 до 6, бажано від 1 до 4, а R^2 визначена вище;

h)



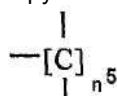
де

n^4 - ціле число, від 0 до 10;

n^5 - ціле число, від 1 до 10;

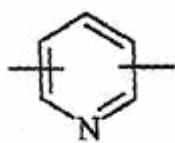
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , однакові або різні, є H або лінійним або розгалуженим C_1 - C_4 алкілом; бажано, коли R^4 , R^5 , R^6 , R^7 є H ;

а група $-\text{ONO}_2$ має зв'язок з

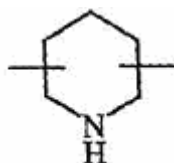


де n^5 визначено вище;

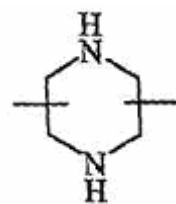
Y^2 - гетероциклічне насичене, ненасичене або ароматичне 5-6-членне кільце з одним або більше гетероатомами, вибраними з нітрогену, оксигену і сульфуру, а саме кільце вибране з



, (Y1)



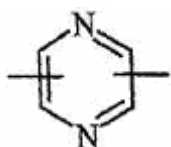
, (Y2)



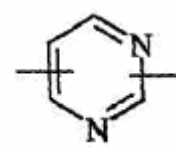
, (Y3)



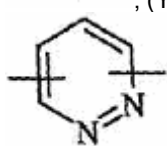
, (Y4)



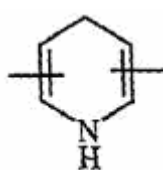
, (Y5)



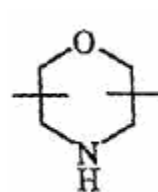
, (Y6)



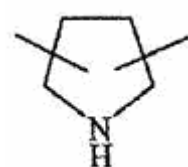
, (Y7)



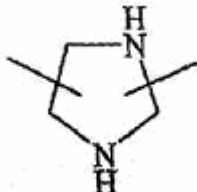
, (Y8)



, (Y9)



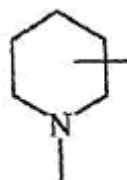
, (Y10)



, (Y11)



, (Y12)

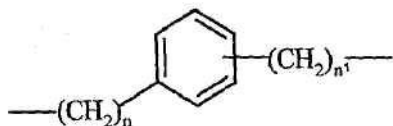


(Y13).

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятні сіль або стереоізомер, яка **відрізняється** тим, що Y є бівалентним радикалом, яким може бути:

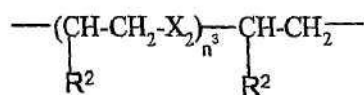
а) лінійний або розгалужений C₁-C₁₀алкілен, як варіант, заміщений T₀, визначеною вище;

б)



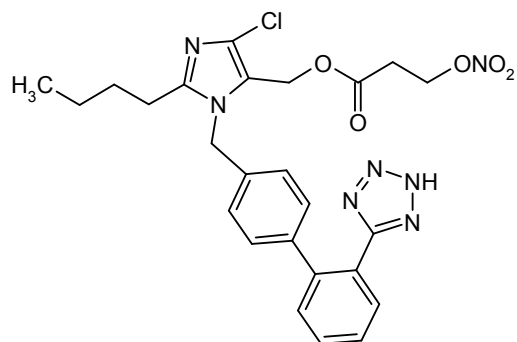
де n дорівнює 0 або 1, а n¹ = 1; за умови, що група -ONO₂ має зв'язок з групою -(CH₂)_n¹;

с)

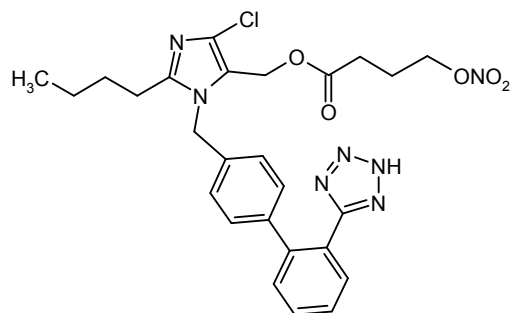


де X₂ є -O- або -S-, n³ = 1 і R² є H.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яку складають:

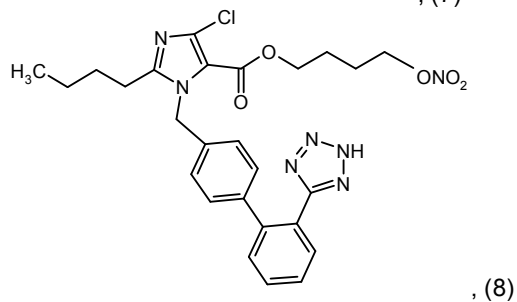
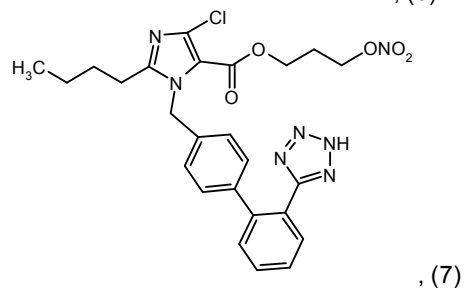
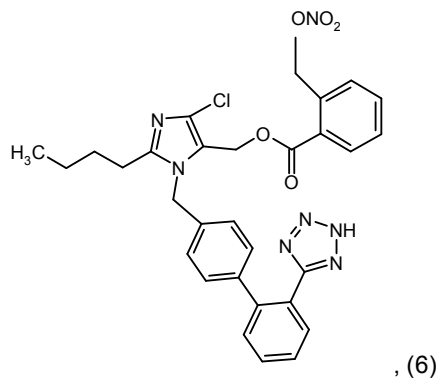
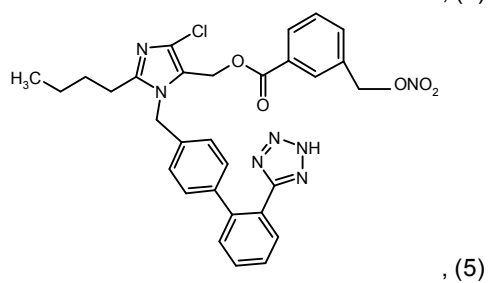
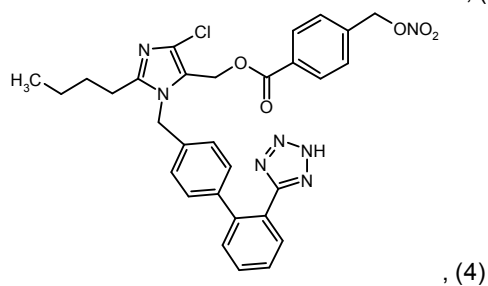
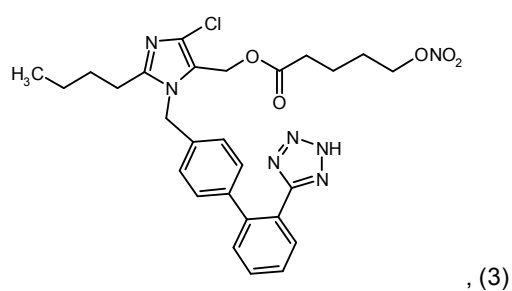


, (1)



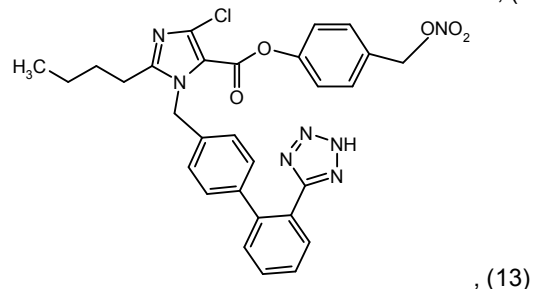
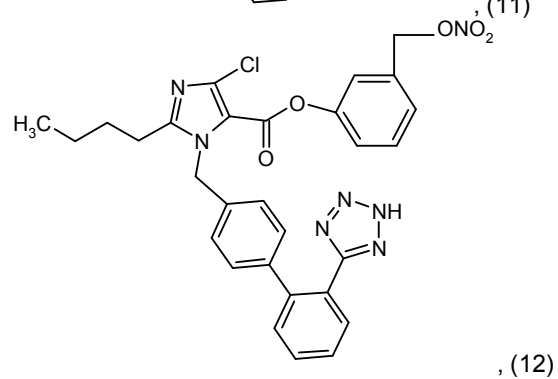
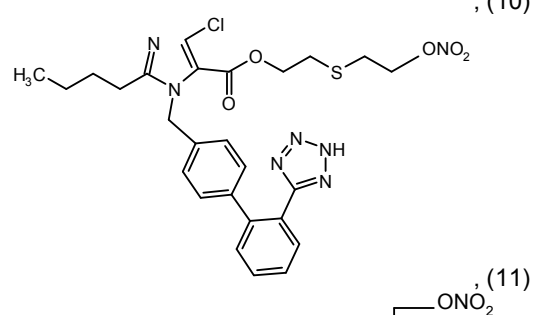
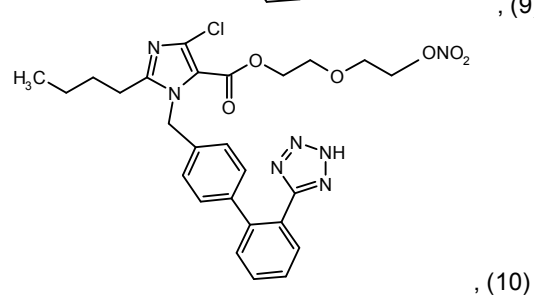
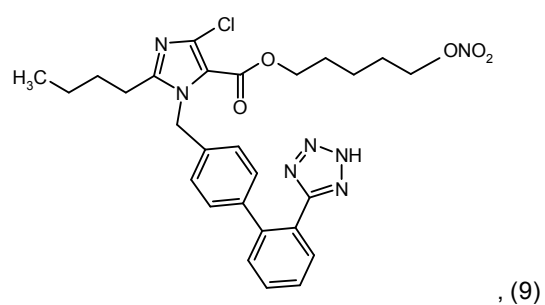
, (2)

7

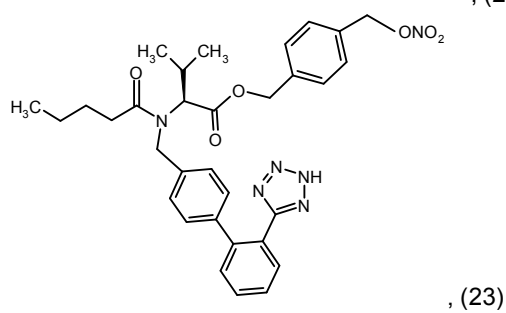
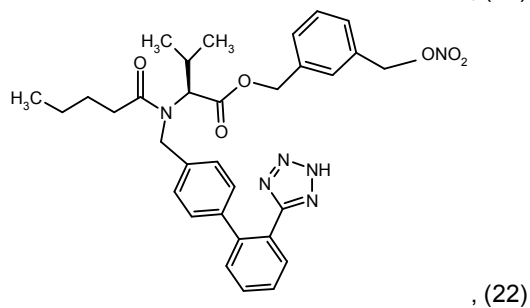
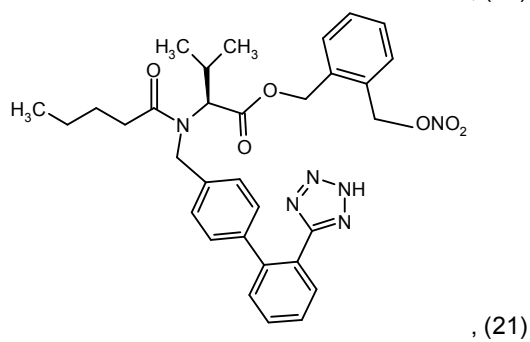
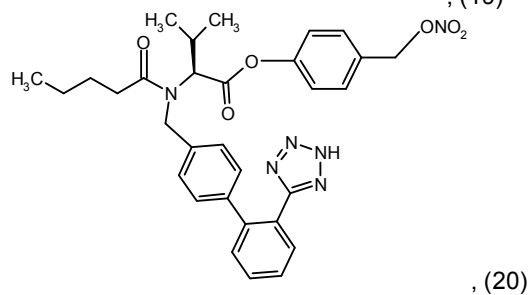
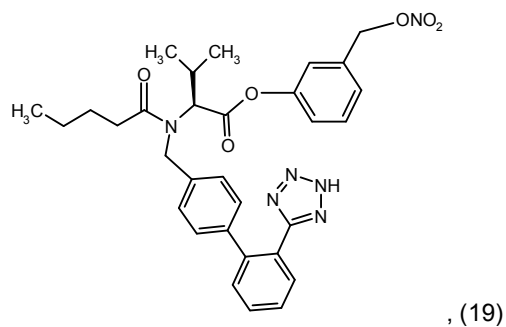
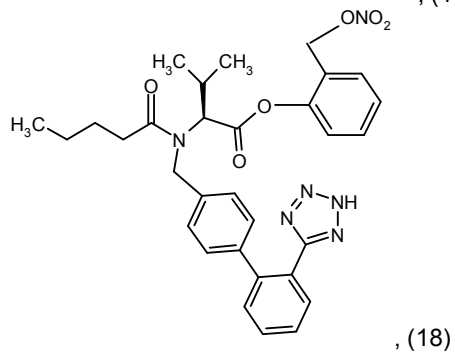
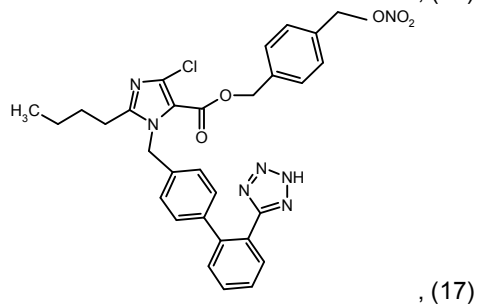
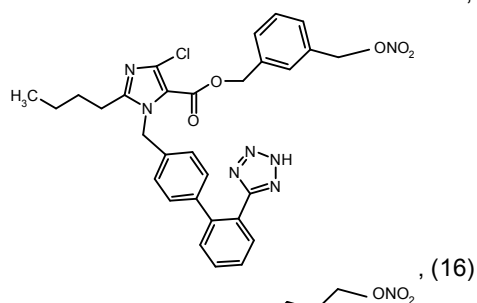
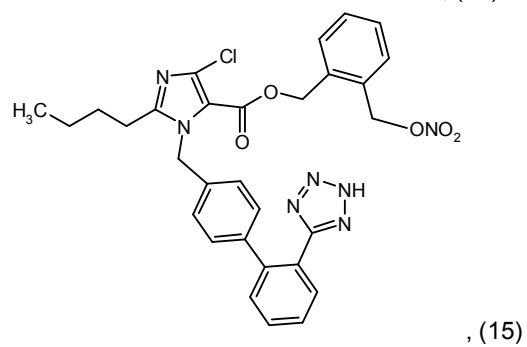
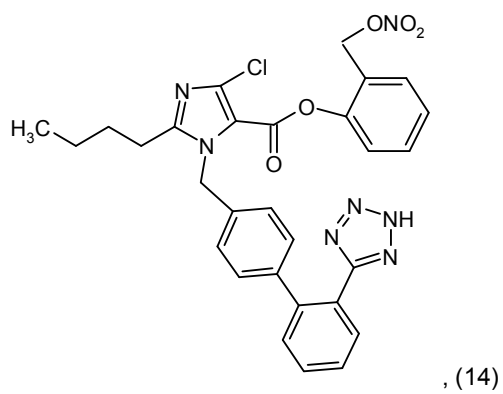


87983

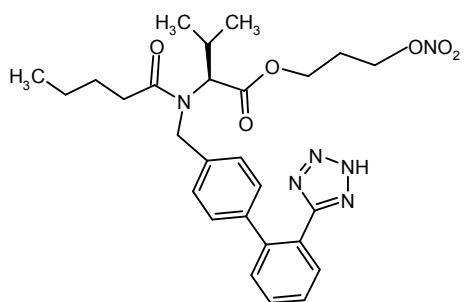
8



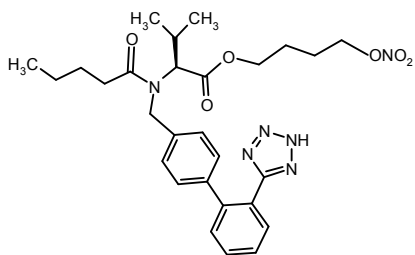
10



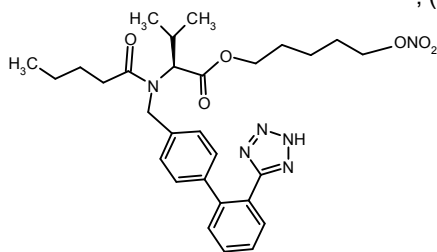
11



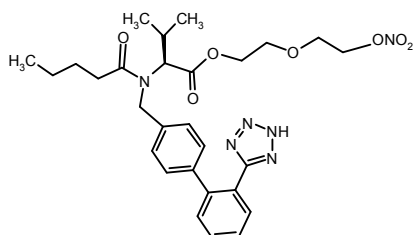
, (24)



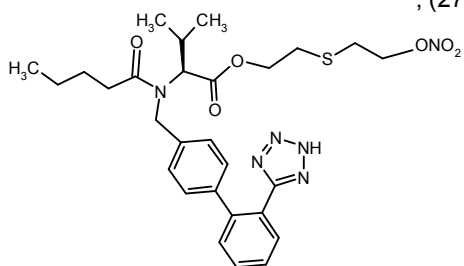
, (25)



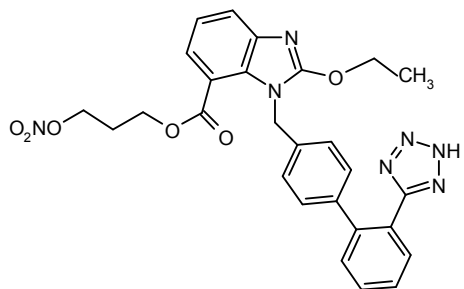
(26)



, (27)



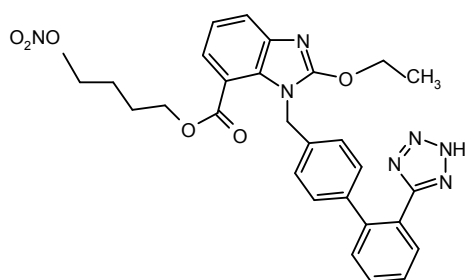
, (28)



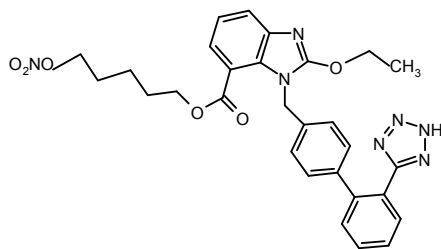
, (29)

87983

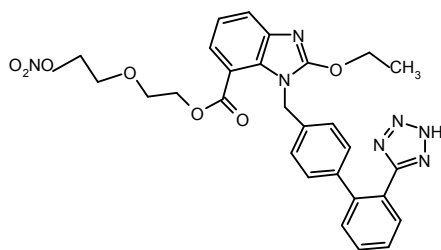
12



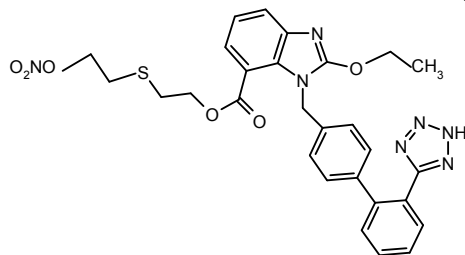
, (30)



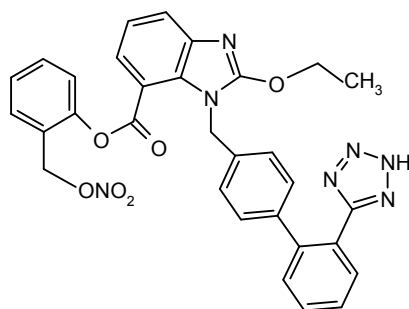
, (31)



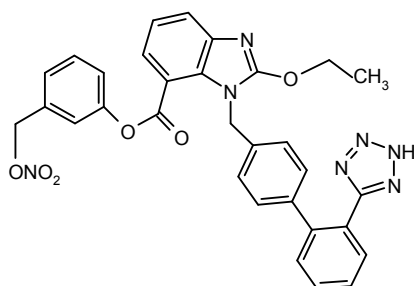
, (32)



, (33)

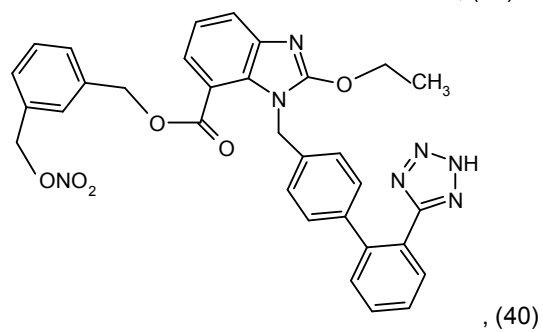
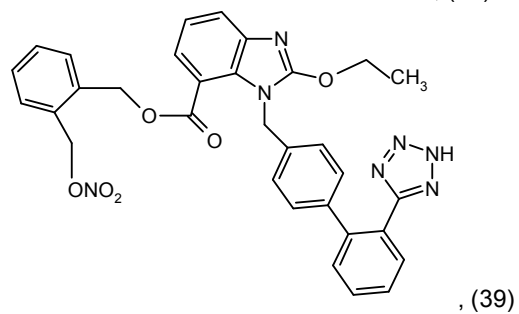
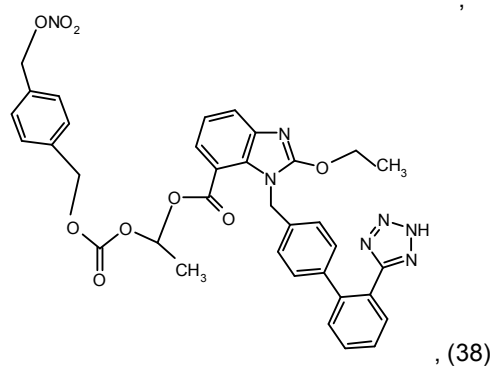
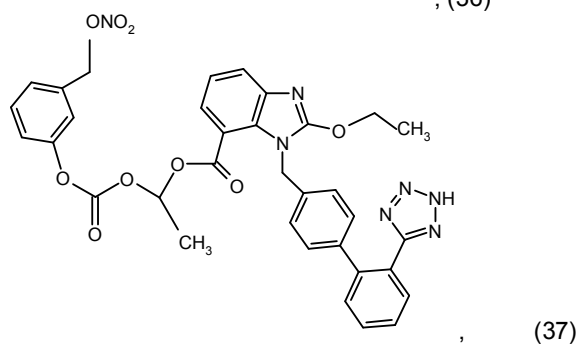
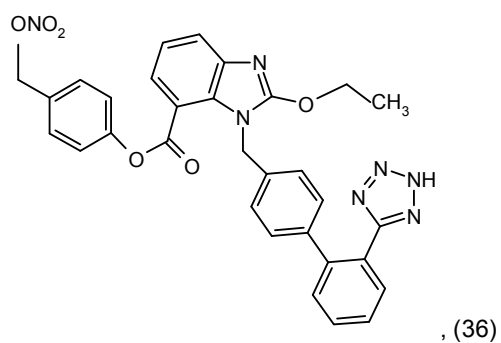


, (34)



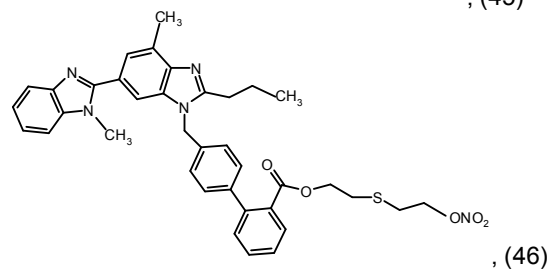
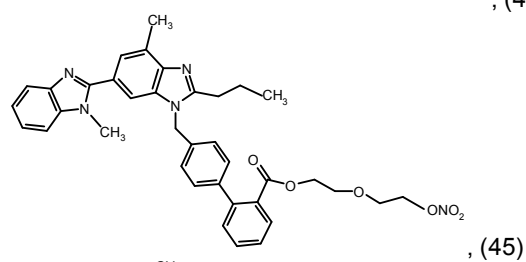
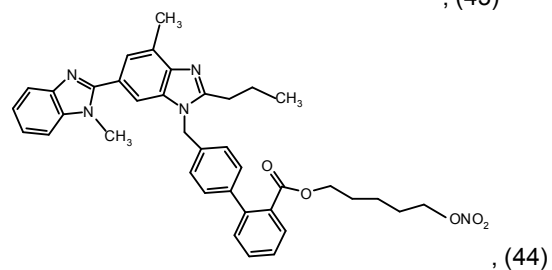
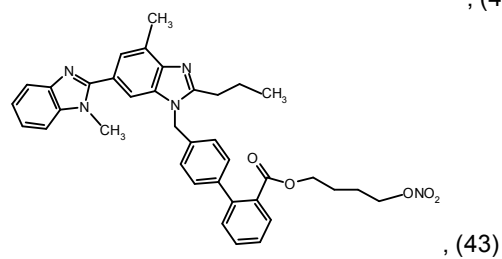
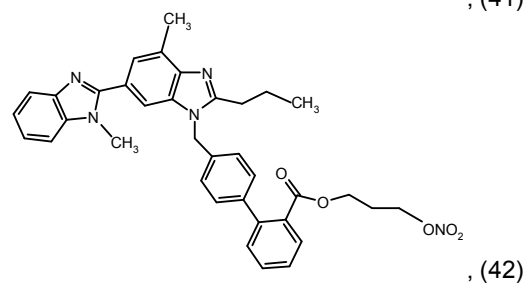
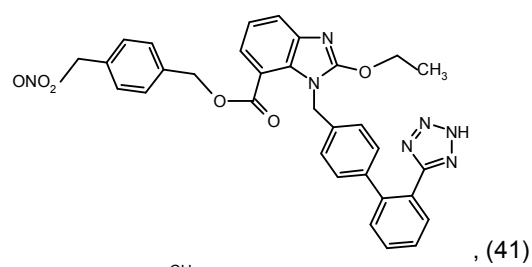
, (35)

13

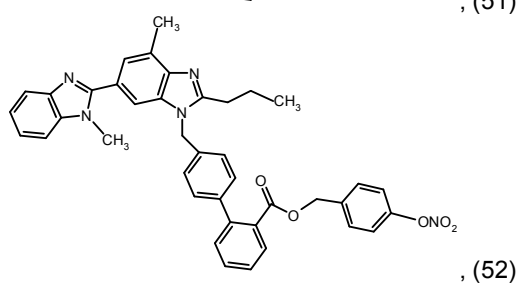
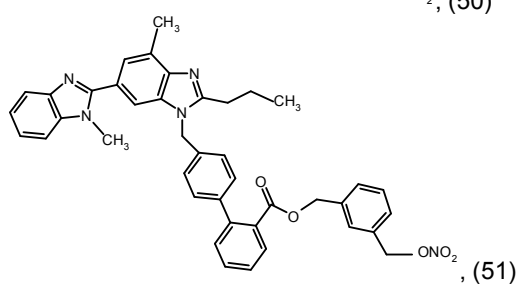
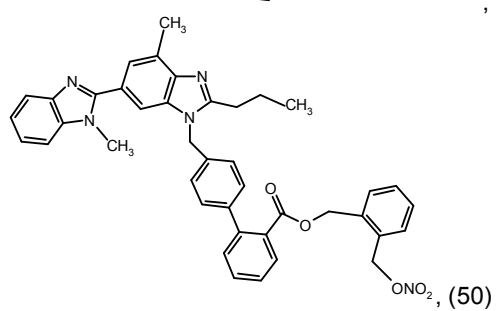
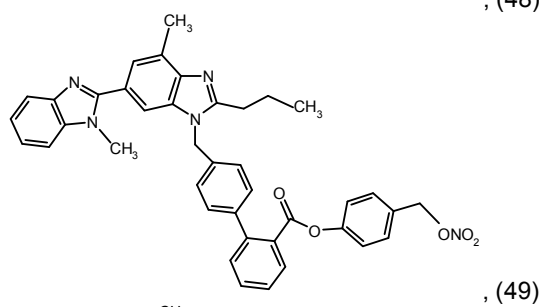
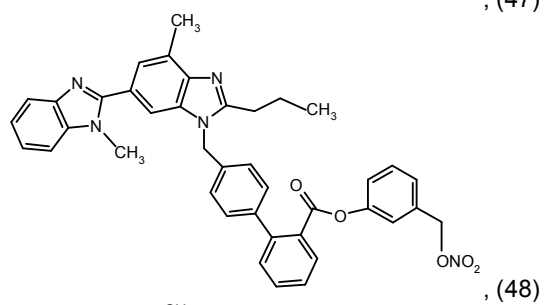
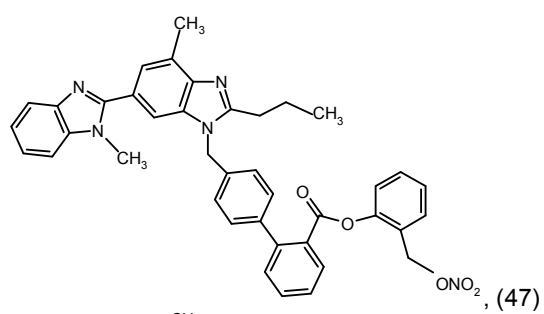


87983

14

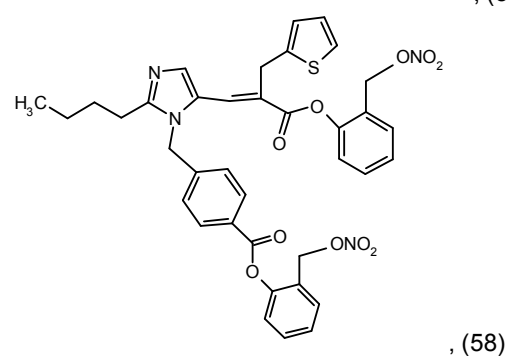
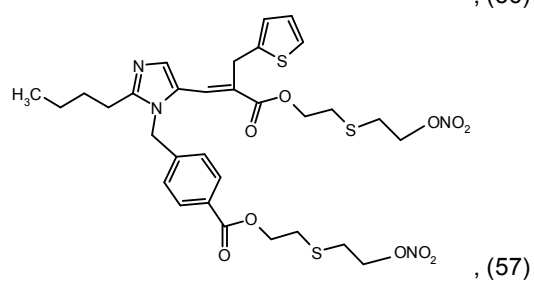
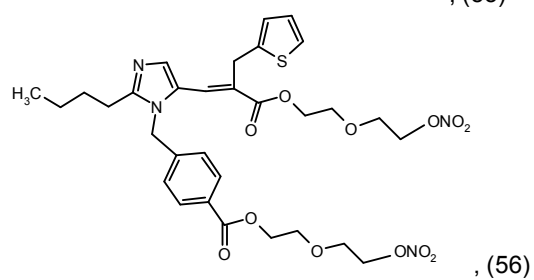
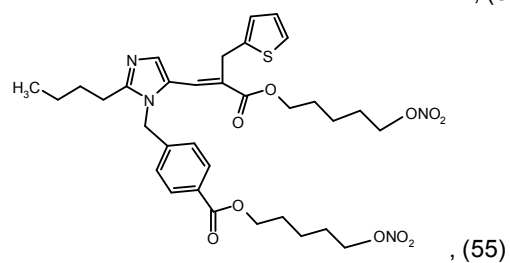
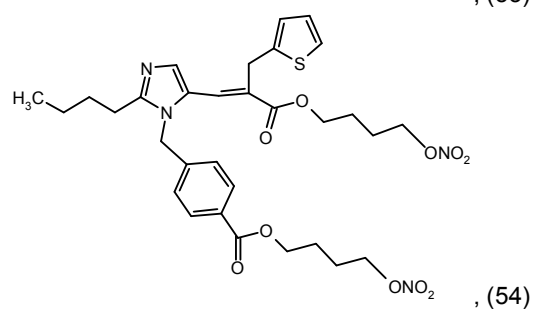
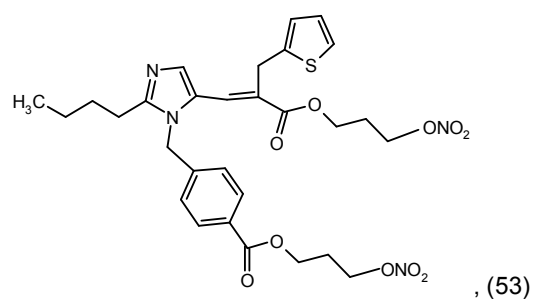


15

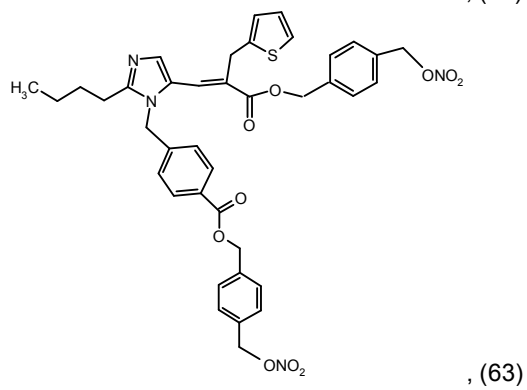
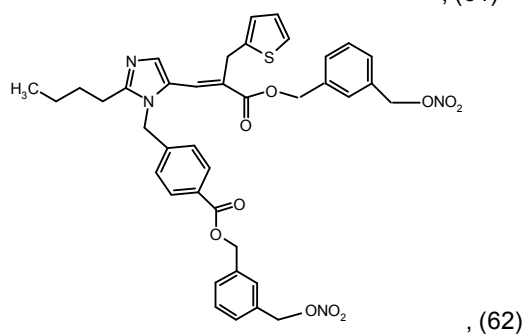
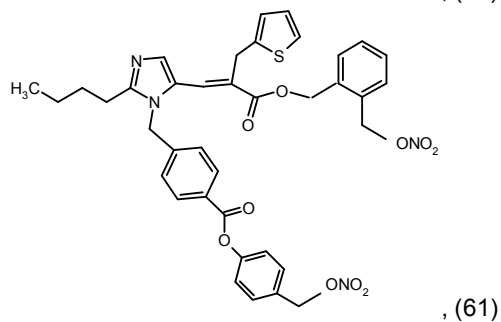
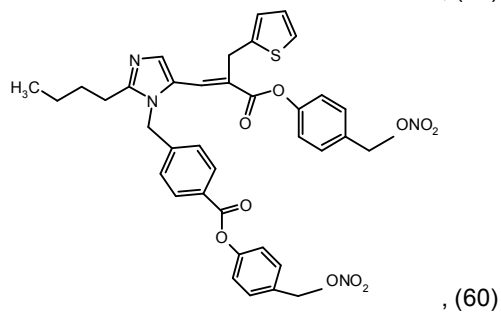
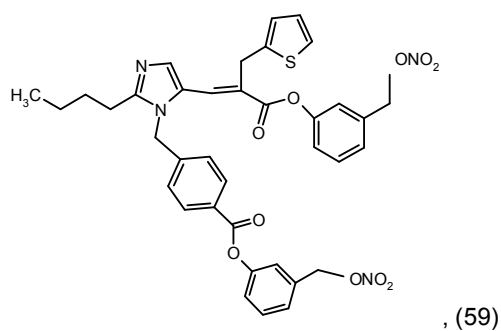


87983

16

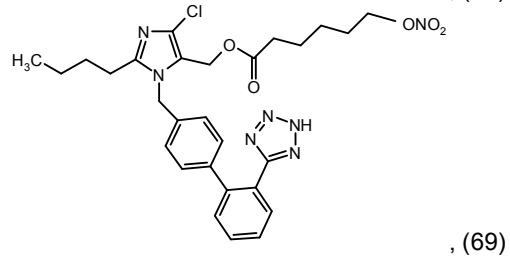
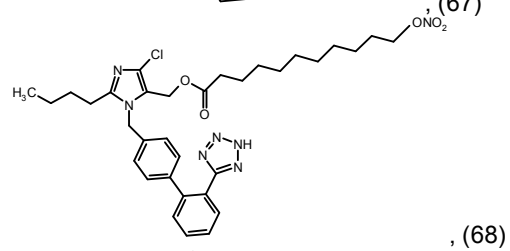
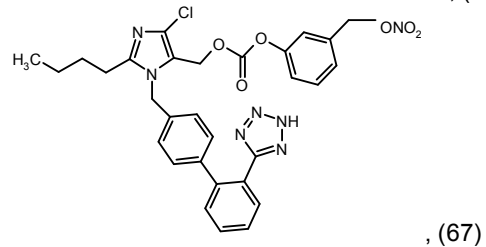
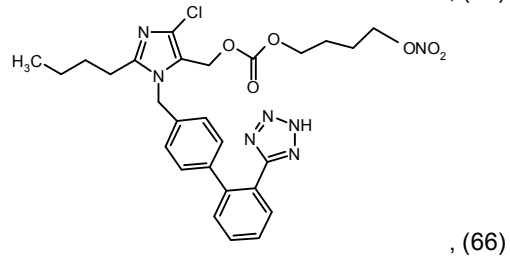
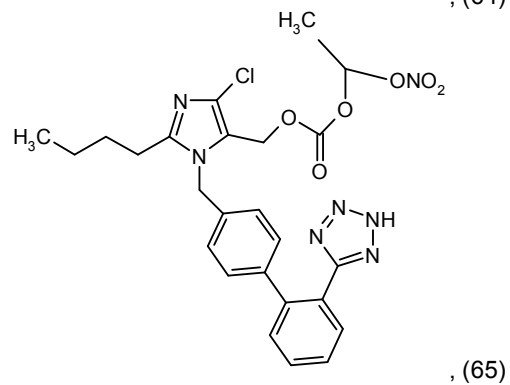
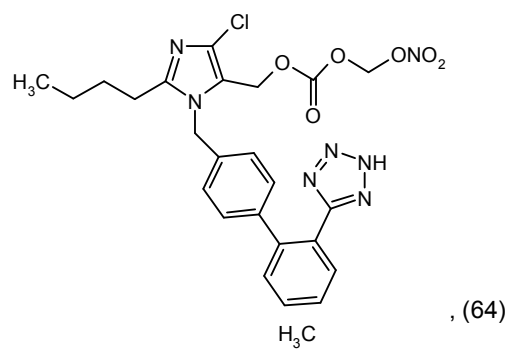


17

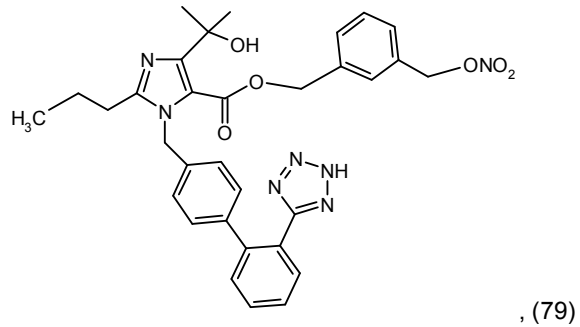
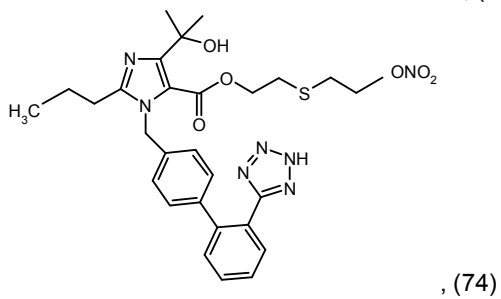
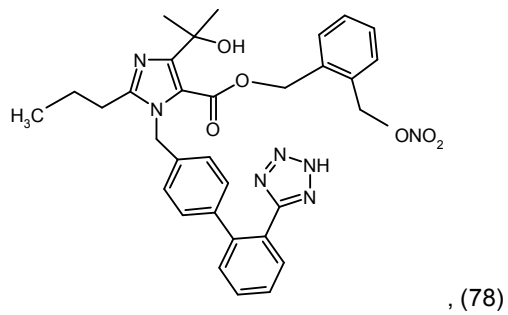
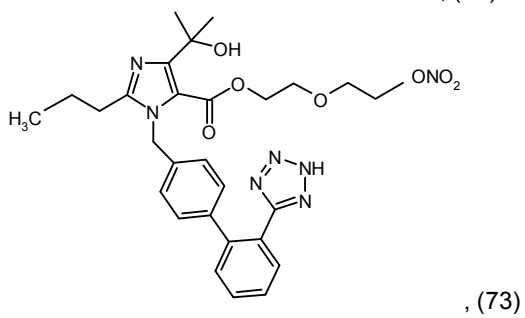
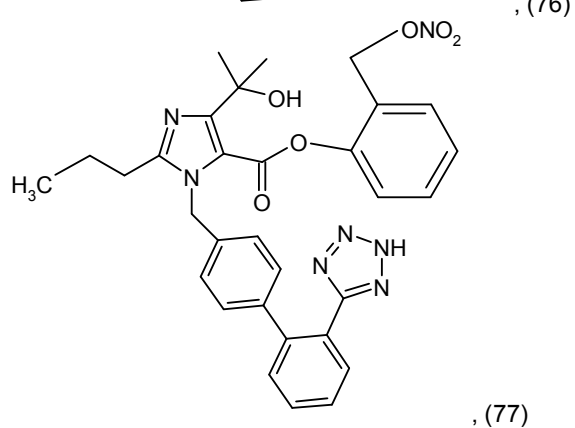
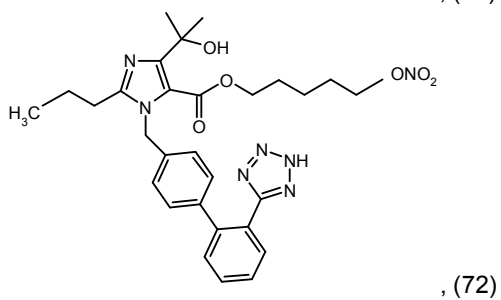
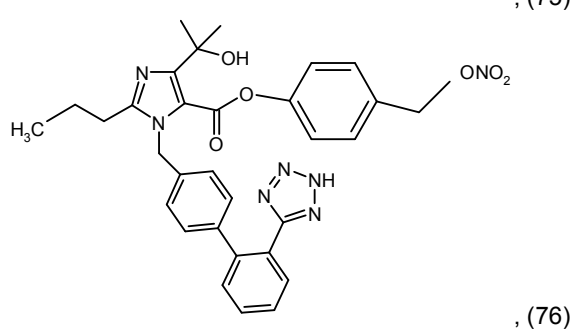
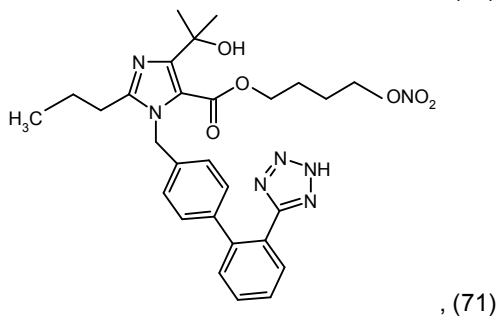
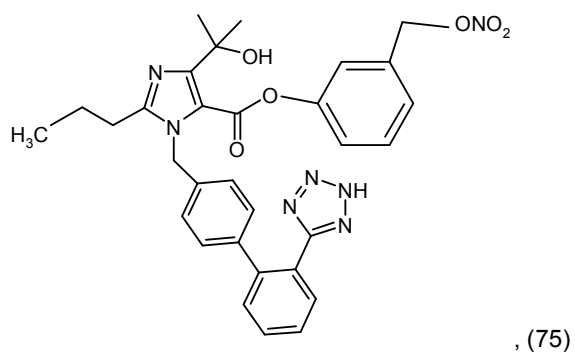
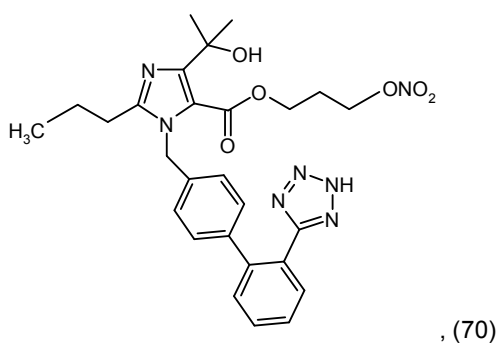


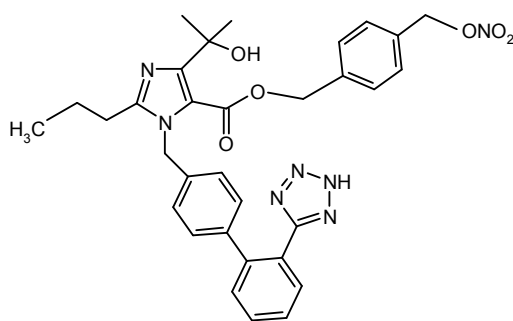
87983

18



20





(80).

4. Сполука загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, призначена для застосування як медикаменту.

5. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для приготування ліків антизапальної, антитромботичної і антитромбоцитної дії.

6. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для приготування ліків, які можуть бути використані у лікуванні або профілактиці серцево-судинних, ниркових хвороб, хронічних захворювань печінки, запальних процесів і метаболічних синдромів.

7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 для приготування ліків, які можуть бути використані у лікуванні або профілактиці серцевої недостатності, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, атеросклерозу, очної і легеневої гіпертонії, гіпертонії, діабетичної нефропатії, хвороб периферійних судин, дисфункції і гіпертрофії лівого шлуночка, фіброзу печінки і коміркової гіпертонії.

8. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і фармацевтично ефективну кількість сполуки загальної формули (I) або її солі або стереоізомера за будь-яким з пп. 1-3.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що може бути застосована у придатній формі для введення пацієнту перорально, парентерально, ректально, локально, трансдермально, інгаляцією аерозолі або іонофорезом.

10. Рідка або тверда фармацевтична композиція для перорального, парентерального, ректального, локального і трансдермального введення або інгаляцією у формі таблеток, капсул і пігулок, як варіант, з ентеральним покриттям, порошків, гранул, желе, емульсій, розчинів, суспензій, сиропів, еліксиру, форм для ін'єкції, супозиторіїв, через трансдермальні накладки або ліпосоми, яка містить сполуку формули (I) або її сіль або стереоізомер за будь-яким з пп. 1-3 і фармацевтично прийнятний носій.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I), щонайменше сполуку для лікування серцево-судинної хвороби, і фармацевтично прийнятний носій.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що сполука, призначена для лікування серцево-судинної хвороби, вибрана з групи, яку складають: інгібітори АСЕ, інгібітори редуктази HMGCoA, бета-адренергічні блокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, такі антитромботичні агенти, як аспірин, нітронасичені інгібітори АСЕ, нітронасичені інгібітори редуктази HMGCoA, нітронасичені бета-адренергічні блокатори, нітронасичений аспірин і нітронасичені діуретики.

13. Фармацевтичний комплект, який містить сполуку загальної формули (I), визначену у п. 1, і сполуку, призначену для лікування серцево-судинної хвороби, як комбіновану рецептуру для одночасного, роздільного і послідовного застосування у лікуванні серцево-судинної хвороби.

14. Фармацевтичний комплект за п. 13, який **відрізняється** тим, що сполука, призначена для лікування серцево-судинної хвороби, вибрана з групи, яку складають: інгібітори АСЕ, інгібітори редуктази HMGCoA, бета-адренергічні блокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, такі антитромботичні агенти, як аспірин, нітронасичені інгібітори АСЕ, нітронасичені інгібітори редуктази HMGCoA, нітронасичені бета-адренергічні блокатори, нітронасичений аспірин і нітронасичені діуретики.

Винахід стосується похідних блокатора рецептора ангіотензину II (БРА), зокрема, нітропохідних БРА, фармацевтичних композицій, що містять їх, і їх використання для лікування серцевосудинних, ниркових захворювань і хронічних хвороб печінки, запальних процесів і метаболічних синдромів.

Блокатори рецептора ангіотензину II є членами класу, головними компонентами якого є лосартан, EXP3174, кандесартан, тельмісартан, вальсартан, епросартан, ірбесартан і ольмесартан.

БРА призначають лише для лікування гіпертонії, причому його антигіпертонічна дія зумовлюється, головним чином, селективною блокадою рецепторів AT₁, і, як наслідок, зниженням гіпертонічної дії ангіотензину II. Ангіотензину II стимулює синтез і секрецію альдостерону і піднімає кров'яний тиск потужною судинозвужуючою дією.

Було показано, що блокатори рецептора ангіотензину II мають побічну дію, наприклад, гіпотонію,

гіперкалемію, міалгію, розлади дихальних шляхів, ниркові розлади, болі у спині, шлунково-кишкові порушення, виснаження і нейтропенію (Martindale, ed. 33, p. 921).

Об'єктом винаходу є нові похідні БРА, які здатні не лише усунути або щонайменше знизити побічні ефекти первісних сполук, але й мають поліпшену фармакологічну активність. Було виявлено, що порівняно з первісними сполуками нітропохідні блокаторів рецептора ангіотензину II мають значно кращий загальний профіль більш широкої фармакологічної активності і поліпшену толерабельність.

Зокрема, було виявлено, що нітропохідні блокатора рецептора ангіотензину II згідно з винаходом мають потужну антизапальну, антитромботичну і антитромбоцитну активність і тому можуть бути використані для лікування або профілактики серцевої недостатності, інфаркту міокарду, ішемічного інсульту, атеросклерозу, очної і легеневої

гіпертонії, гіпертонії, діабетичної нефропатії, хвороб периферійних судин, дисфункції і гіпертрофії лівого шлуночка, фіброзу печінки, коміркової гіпертонії і метаболічних синдромів.

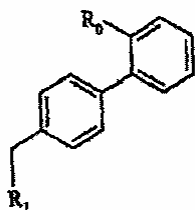
Отже, об'єктом винаходу є нітропохідні блокатора рецептора ангіотензину II загальної формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери:



де:

s дорівнює 1 або 2;

R вибрана з таких залишків блокатора рецептора ангіотензину II формули (II) або (III):

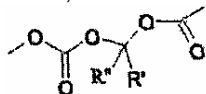


(II)

де R₀ є

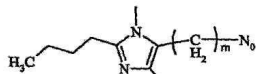


або -N₀, яка є групою, здатною приєднуватись до Y, і має такі значення: -COO-, -O-, -CONH-, -OCO-, -OSCOO- або

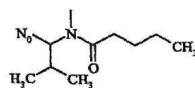


де R' і R'', однакові або різні, є H або лінійним або розгалуженим C₁-C₄алкілом;

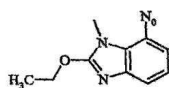
R₁ вибрана з групи, яку складають:



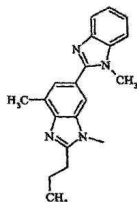
(IIa)



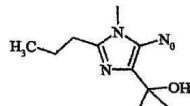
(IIb)



(IIc)



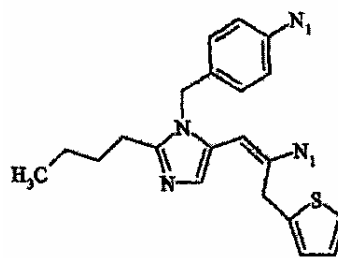
(IIId)



(IIe)

3

m є цілим, що дорівнює 0 або 1, а N₀ була визначена вище,



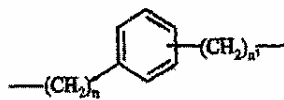
(III)

де N₁ ідентична N₀ або є -COOH за умови, що щонайменше одна з груп N₁ є -COO- або -CONH-, тобто є групою, здатною приєднуватись до Y; Y - бівалентний радикал, який є:

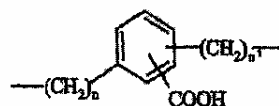
a)

- лінійним або розгалуженим C₁-C₂₀алкіленом, бажано C₁-C₁₀, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, яку складають атом галогену, гідрокси-, -ONO₂ або T₀, де T₀ є -OC(O)(C₁-C₁₀алкіл)-ONO₂ або -O(C₁-C₁₀алкіл)-ONO₂; циклоалкілен з 5 - 7 атомами карбону у циклоалкіленовому кільці, як варіант, заміщеному бічними ланцюгами T, де T є лінійним або розгалуженим алкілом з 1-10 атомами карбону, бажано CH₃;

b)

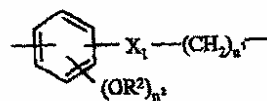


c)



де n є цілим, від 0 до 20, і n¹ є цілим, від 1 до 20;

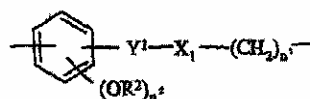
d)



де:

n¹ визначено вище, а n² є цілим, від 0 до 2; X₁ є -OCO- або -COO-, а R² є H або CH₃;

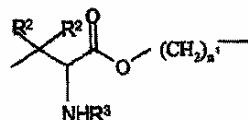
e)



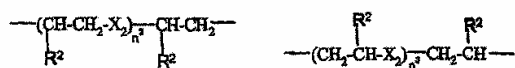
де:

n¹, n², R² і X₁ ідентичні визначеним вище; Y¹ є -CH₂-CH₂- або -CH=CH- (CH₂)_n²-;

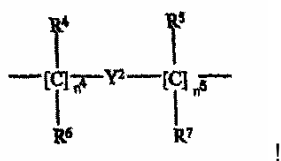
f)



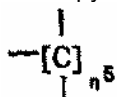
де:
 n^1 і R^2 ідентичні визначеним вище, R^3 є H або -COCH₃; за умови, що, коли Y вибрана з бівалентних радикалів, зазначених у b)-f), то група -ONO₂ має зв'язок з групою - (CH₂)_{n¹},
 g)



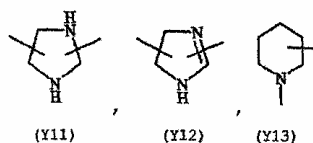
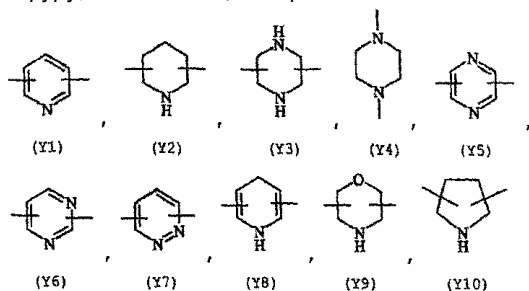
де X₂ є -O- або -S-, n^3 - ціле, від 1 до 6, бажано, від 1 до 4, а R² визначена вище;
 h)



де.
 n^4 - ціле, від 0 до 10;
 n^5 - ціле, від 1 до 10;
 R^4, R^5, R^6, R^7 , однакові або різні, є H або лінійним, або розгалуженим C₁-C₄алкілом; бажано, коли R^4, R^5, R^6, R^7 є H;
 а група -ONO₂ має зв'язок з



де n^5 визначено вище;
 Y^2 - гетероциклічне насичене, ненасичене або ароматичне 5-6-членне кільце з одним або більше гетероатомами, вибраними з нітрогену, кисню та сульфору, а саме кільце вибране з



Термін "C₁-C₂₀алкілен" тут стосується розгалуженого або лінійного ланцюга C₁-C₂₀гідрокарбону, який, бажано, має 1-10 атомів карбону, наприклад, метилену, етилену, пропілену, ізопропілену, n-бутилену, пентилену, n-гексилену тощо.

Термін "C₁-C₁₀ алкіл" тут стосується розгалужених або лінійних ланцюгових алкільних груп, що містять 1-10 атомів карбону, включаючи метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, t-бутил, пентил, гексил, октил тощо.

Термін "циклоалкілен" тут стосується кільця з 5 - 7 атомами карбону, включаючи, (але без обмеження об'єму винаходу), циклопентилен, циклогексилен, як варіант, заміщений бічними ланцюгами, наприклад, лінійним або розгалуженим (C₁-C₁₀)алкілом, бажано, CH₃.

Термін "гетероциклічний" тут стосується насичених, ненасичених або ароматичних 5-6-членних кільць з одним або більше гетероатомами, вибраними з нітрогену, кисню, сульфору. Прикладами є піридин, піразин, піримідин, піролідин, морфолін, імідазол тощо.

Іншим аспектом винаходу є використання сполук формули (I) у комбінації з щонайменше сполукою, що використовується для лікування серцево-судинних хвороб, вибраних з групи, яку складають: інгібітори ACE, інгібітори редуктази НМГCoA, бета-адренергічні блокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, антитромботики, наприклад, аспірин, нітронасичені інгібітори ACE, нітронасичені інгібітори редуктази НМГCo, нітронасичені бета-адренергічні блокатори, і нітронасичені аспірин і діуретики.

Придатні інгібітори ACE, інгібітори редуктази НМГCoA, бета-адренергічні блокатори, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, антитромботики і діуретики описані, наприклад, у The Merck Index (13th ed).

Придатні нітронасичені сполуки описані у WO 98/21193, WO 97/16405 і WO 98/09948.

Описані вище сполуки можна вводити пацієнту одночасно або у послідовності.

Винахід також включає фармацевтичні комплекти, які містять один або більше контейнерів, заповнених однією або більше сполуками і/або композиціями винаходу і однією або більше сполуками, призначеними для лікування серцево-судинних хвороб, зазначених вище.

Винахід включає також фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) і її стереоізомери.

Прикладами фармацевтично прийнятних солей є утворені з неорганічними основами, наприклад, гідроксиди натрію, калію, кальцієвих каналів і алюмінію, або утворені з органічними основами, наприклад, лізин, аргінін, триетиламін, дибензиламін, піперидин і інші прийнятні органічні аміни.

Якщо сполуки згідно з винаходом містять у молекулі солеутворюючий атом нітрогену, вони можуть бути перетворені у відповідні солі реакцією з відповідною органічною або неорганічною кислотою в органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрил, ТГФ.

Прикладами органічних кислот є оксалінова, винна, малеїнова, бурштинова, лимонна кислоти. Прикладами неорганічних кислот є нітрокислота, гідрохлорна, сульфурова, фосфорна кислоти. Бажаними є солі нітрокислоти.

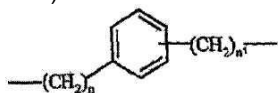
Сполуки винаходу з одним або більше асиметричними атомами карбону можуть існувати як оптично чисті енантіомери, чисті діастереомери, енантіомерні суміші, діастереомерні суміші, енантіомерні рацемічні суміші, рацемати або рацематні суміші. Винахід включає всі можливі ізомери, стереоізомери і їх суміші з сполуками формули (1).

Бажаними є сполуки формули (I), в яких s і R є ідентичними визначеним вище; Y є бівалентним радикалом, яким може бути:

a)

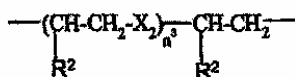
- лінійний або розгалужений C₁-C₁₀алкілен, як варіант, заміщений T₀, визначеною вище;

b)



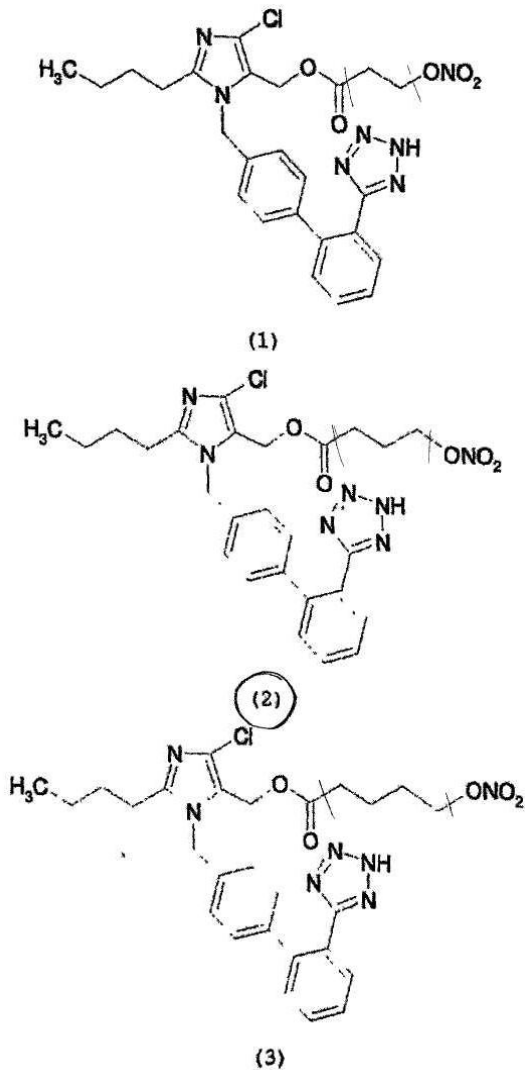
де n дорівнює 0 або 1, а n¹ = 1; за умови, що група -ONO₂ має зв'язок з групою -(CH₂)_n;

c)



де X₂ є -O- або -S-, n³ = 1 і R² є H;

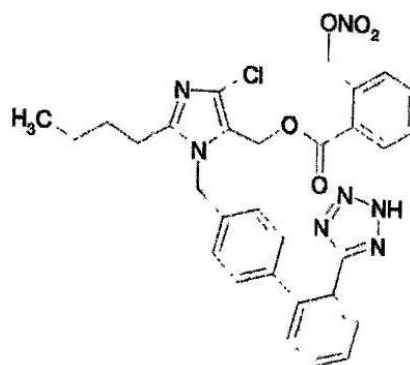
Бажаними сполуками згідно з винаходом є:



(4)

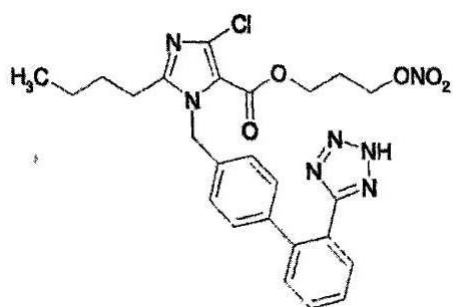


(5)



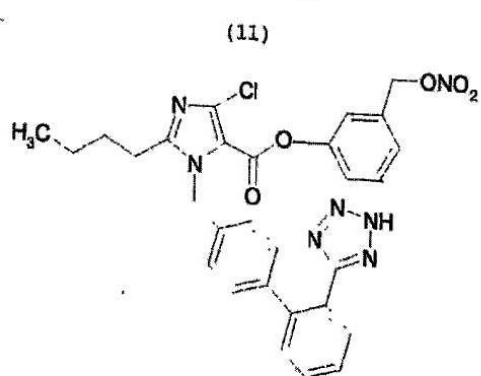
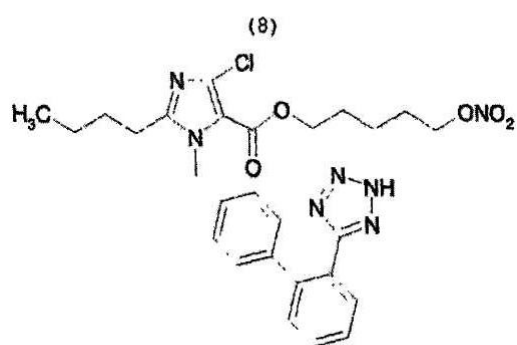
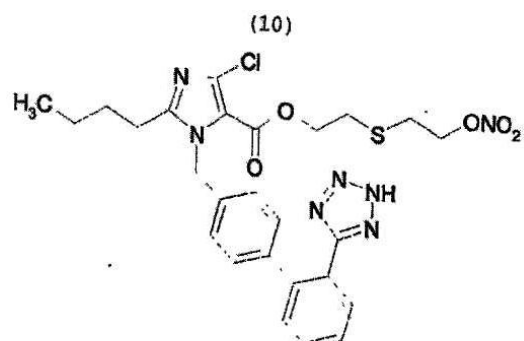
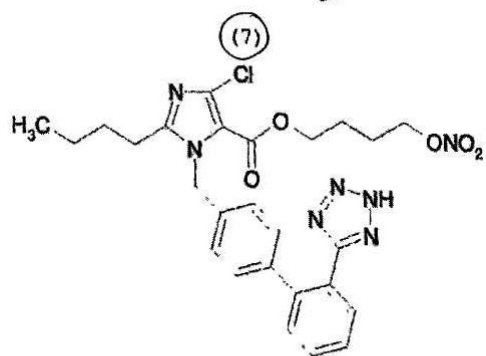
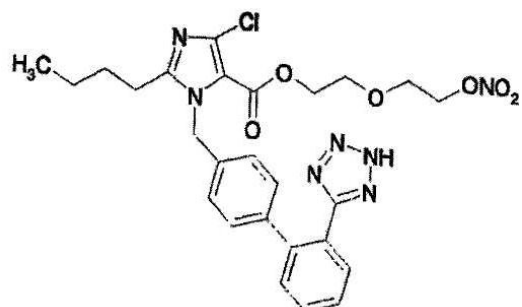
(6)

29



87983

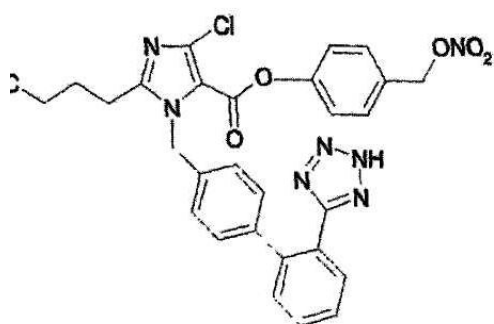
30



(9)

(12)

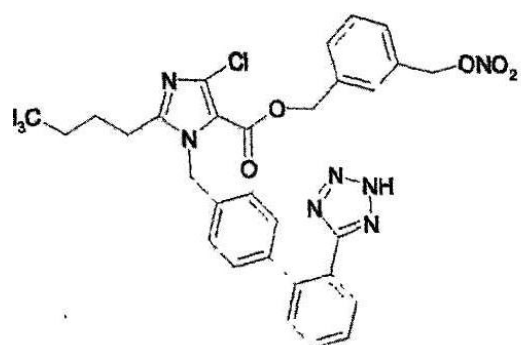
31



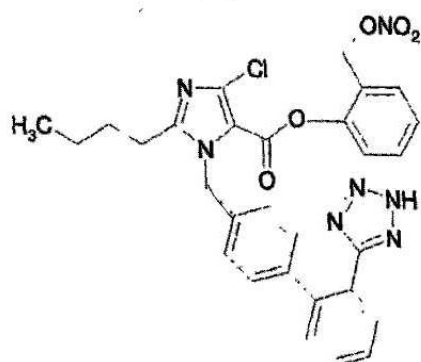
(13)

87983

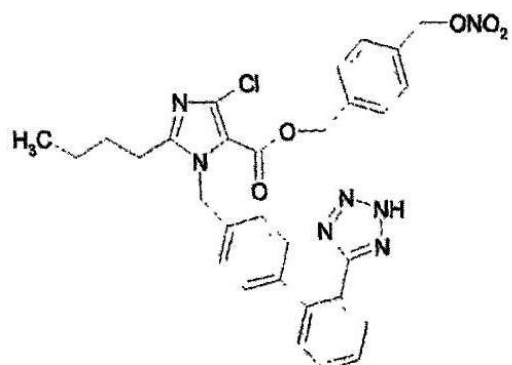
32



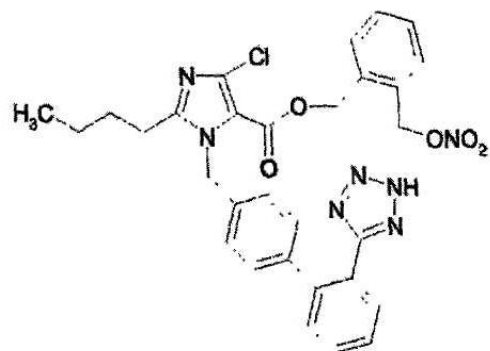
(16)



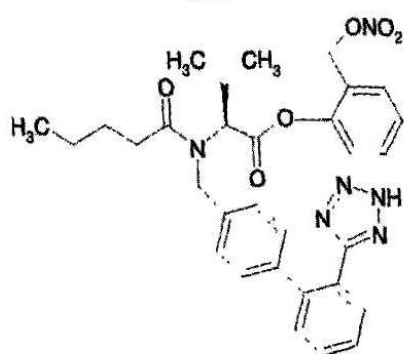
(14)



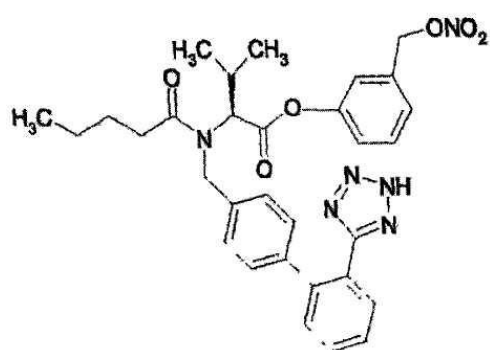
(17)



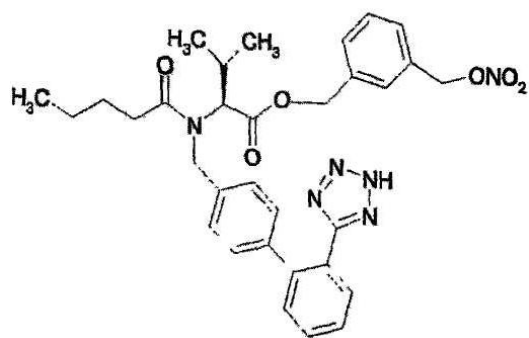
(15)



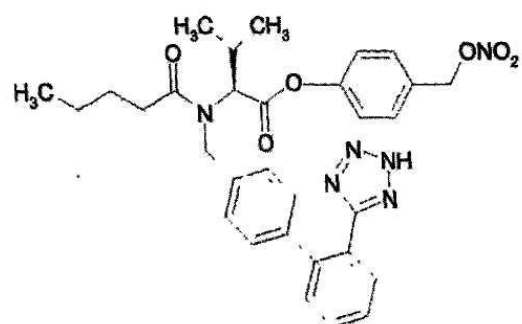
(18)



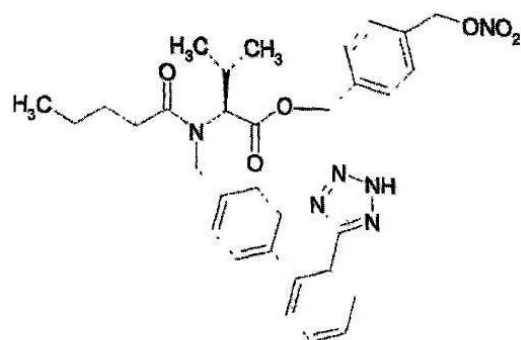
(19)



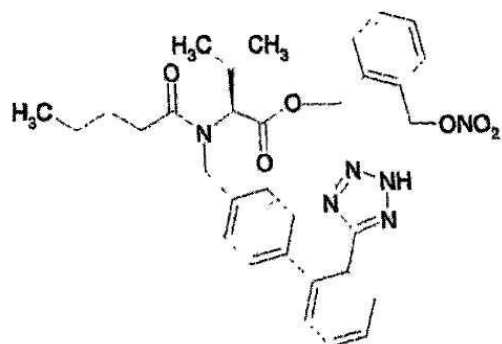
(22)



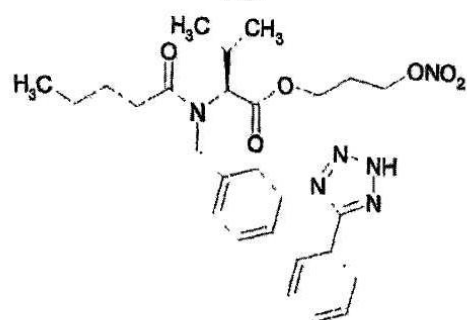
(20)



(23)



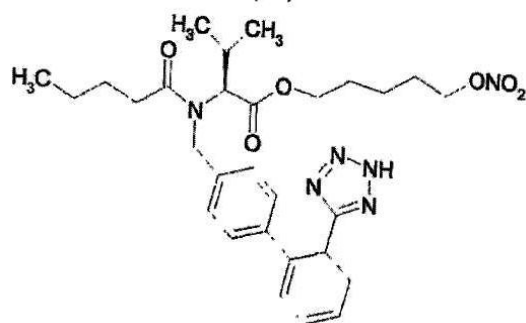
(21)



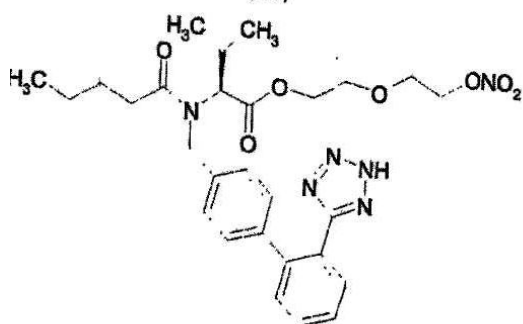
(24)



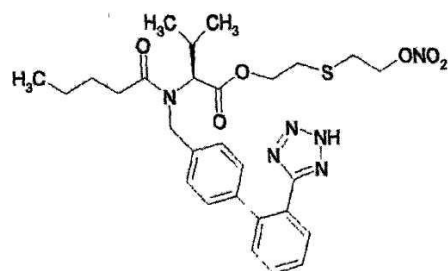
(25)



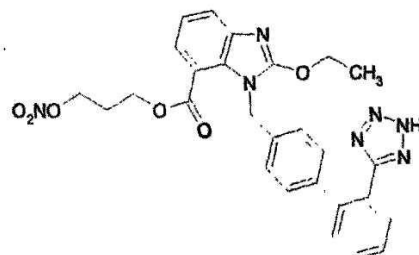
(26)



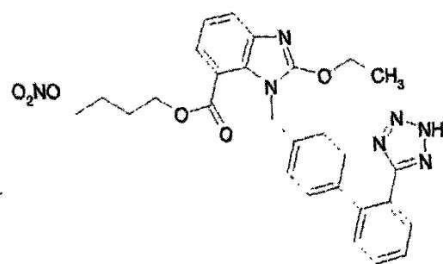
(27)



(28)



(29)

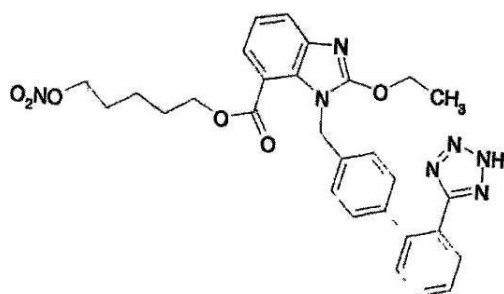


(30)

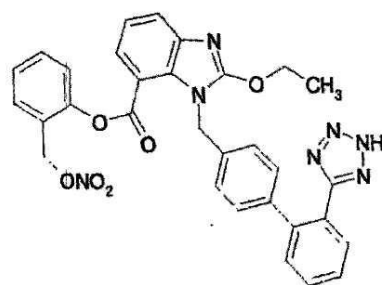
37

87983

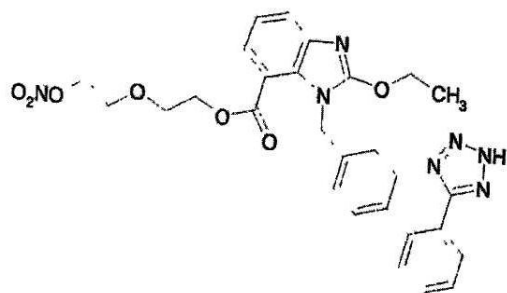
38



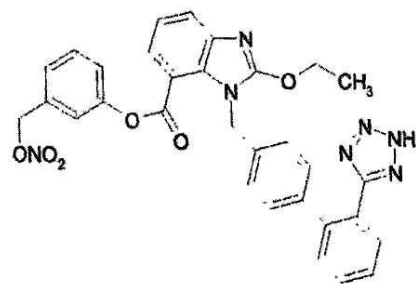
(31)



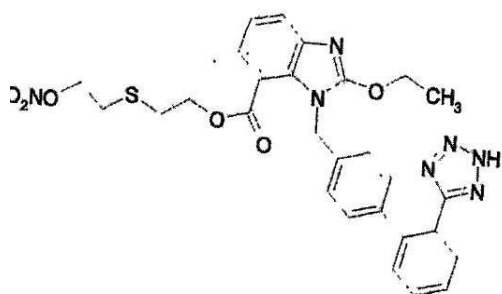
(34)



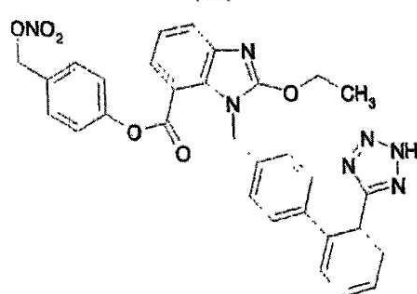
(32)



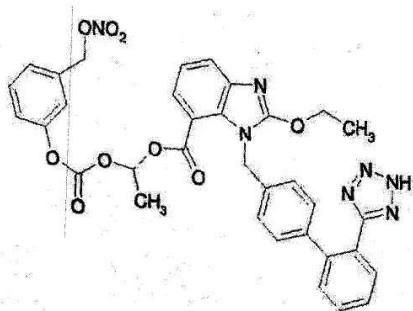
(35)



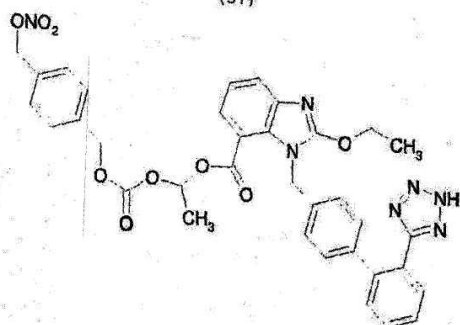
(33)



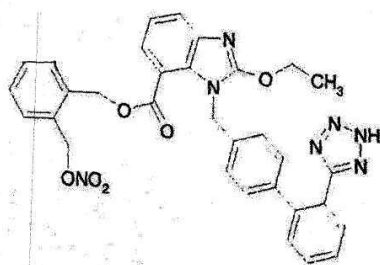
(36)



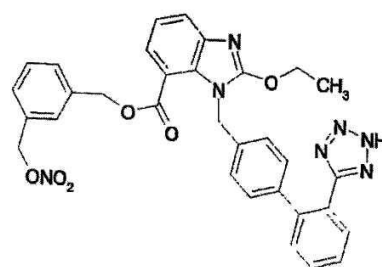
(37)



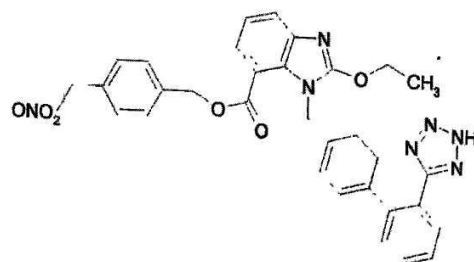
(38)



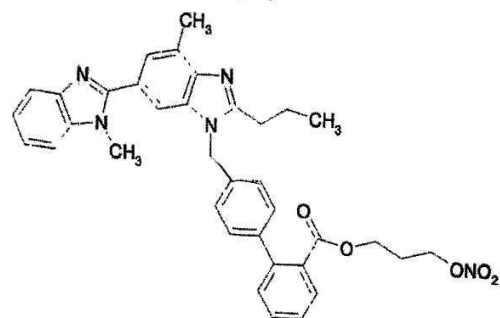
(39)



(40)

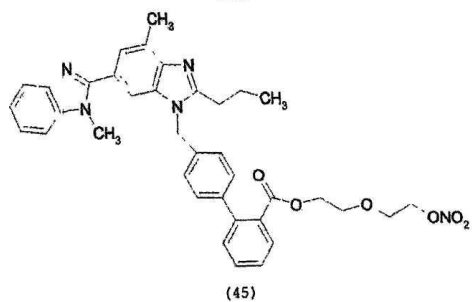
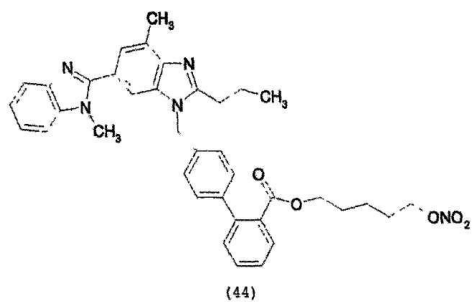
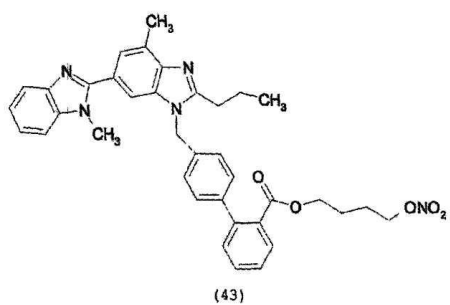


(41)



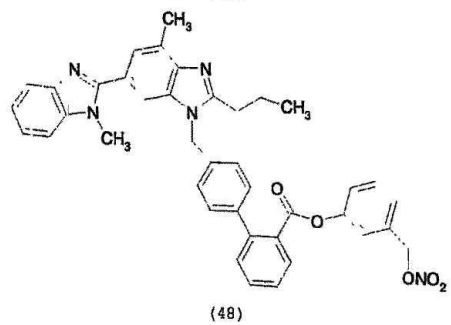
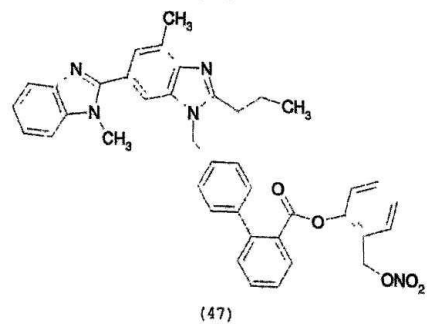
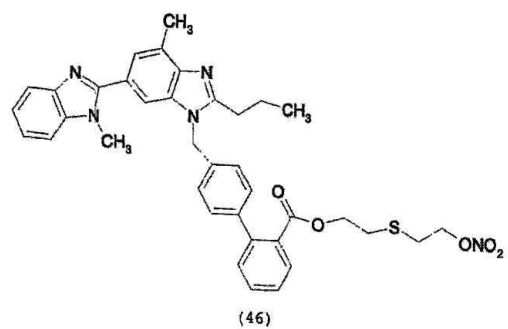
(42)

41

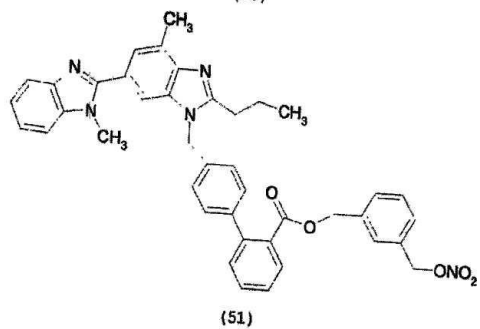
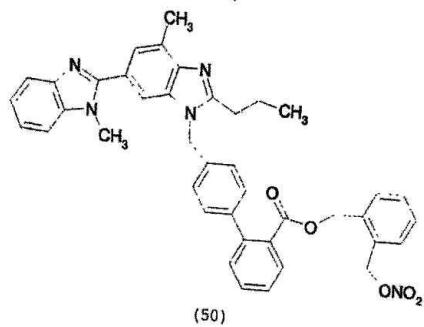
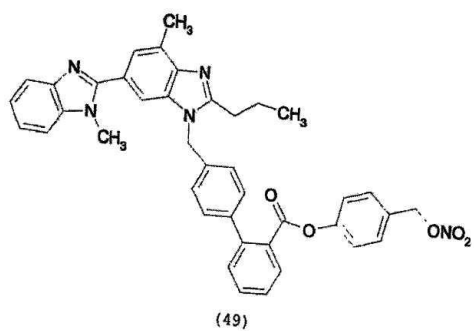


87983

42

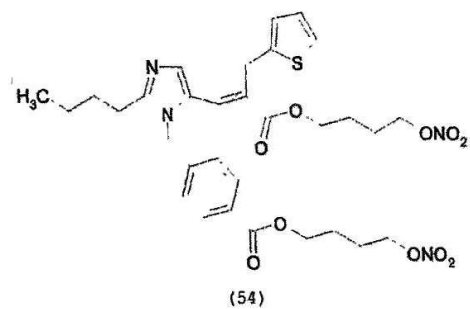
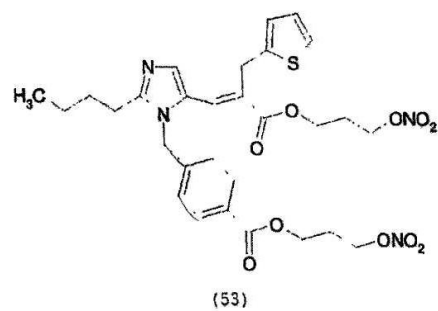
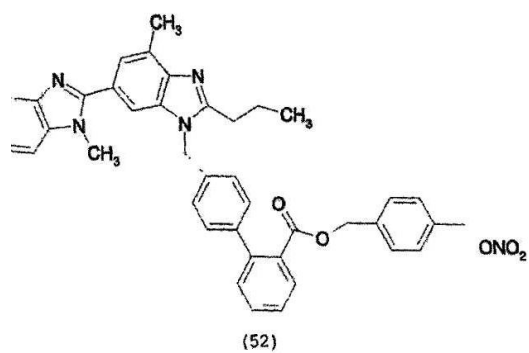


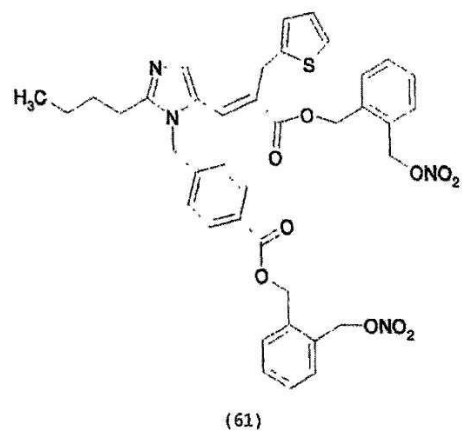
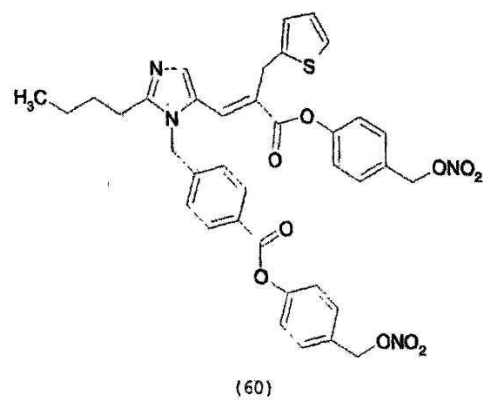
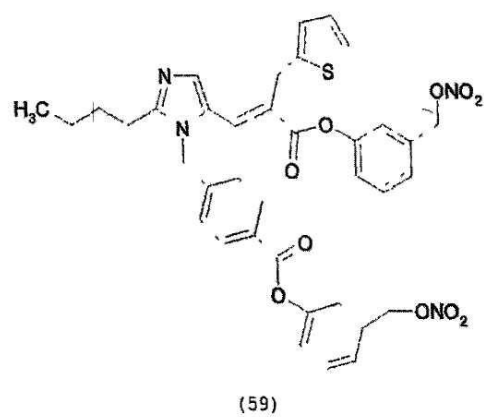
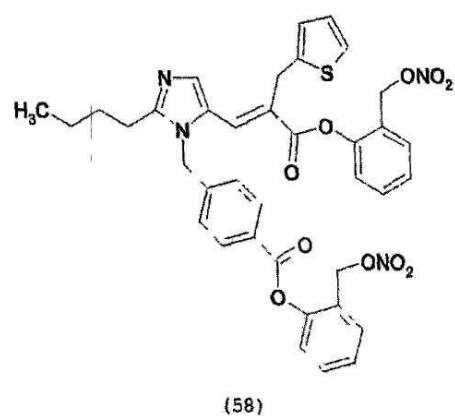
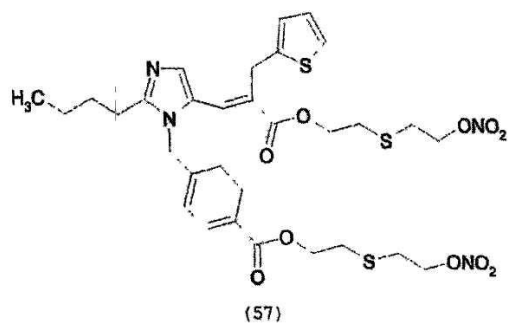
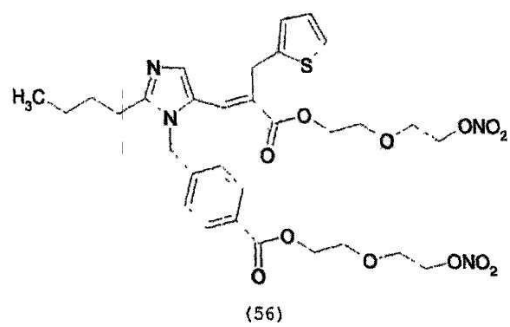
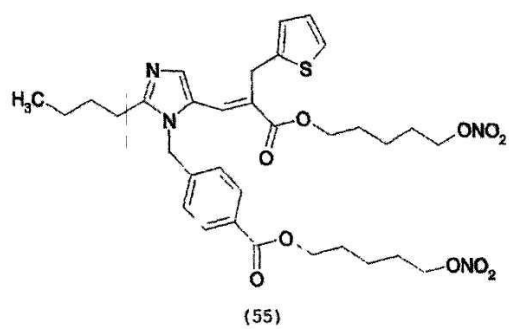
43



87983

44

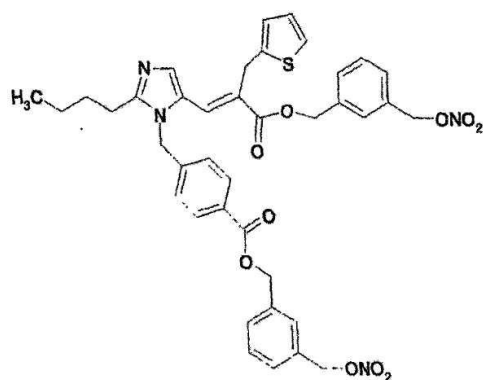




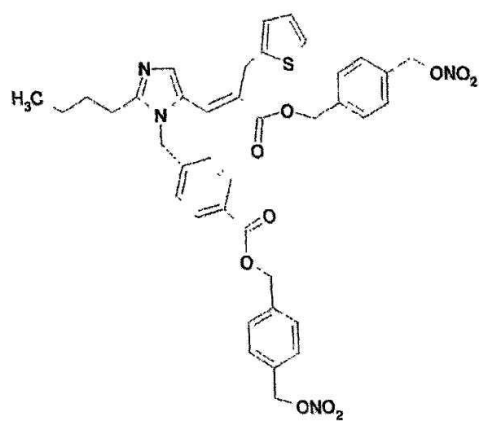
47

87983

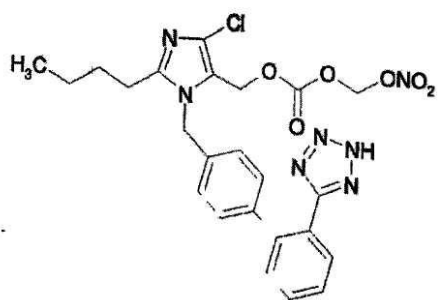
48



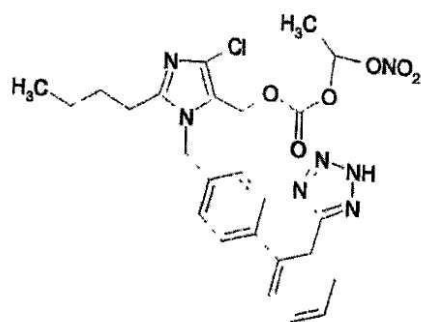
(62)



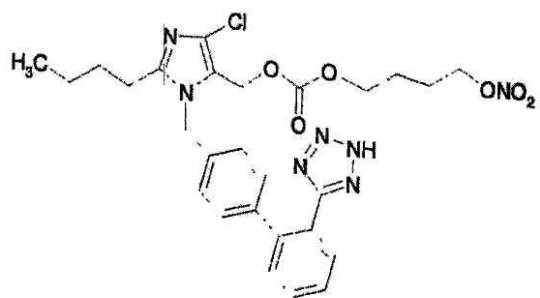
(63)



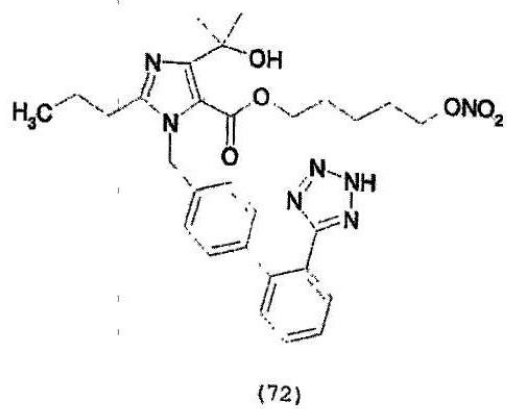
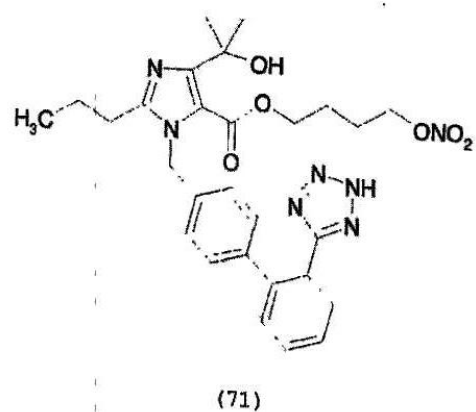
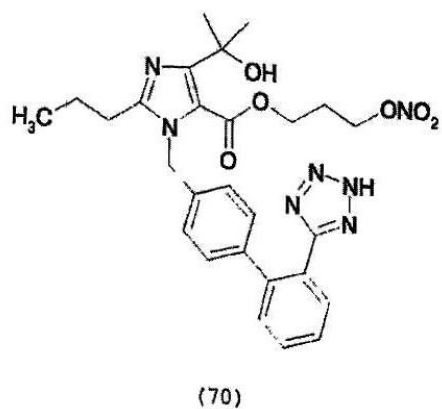
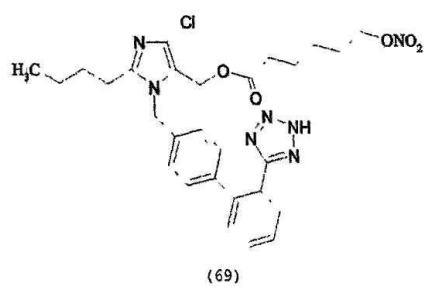
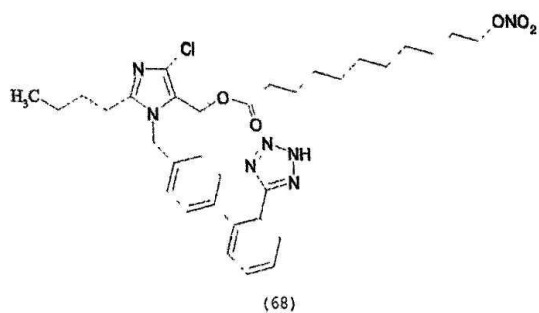
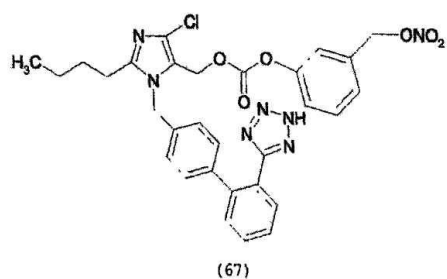
(64)



(65)



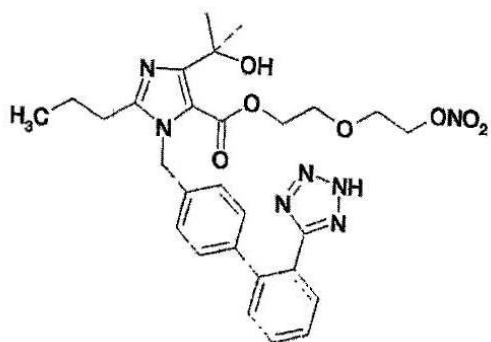
(66)



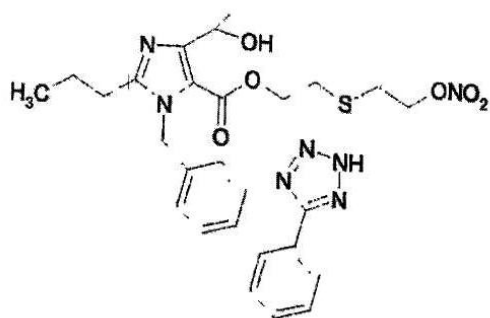
51

87983

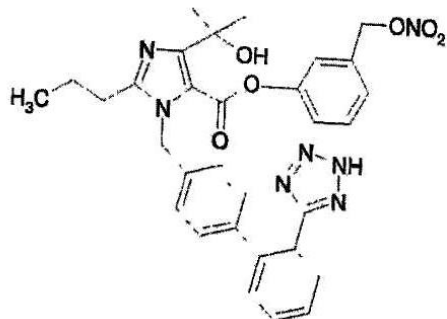
52



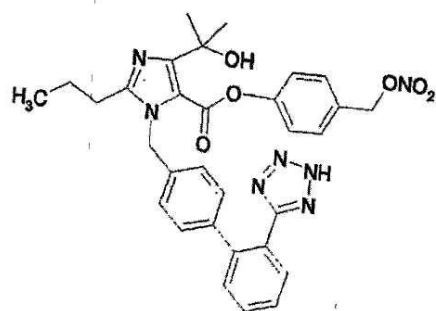
(73)



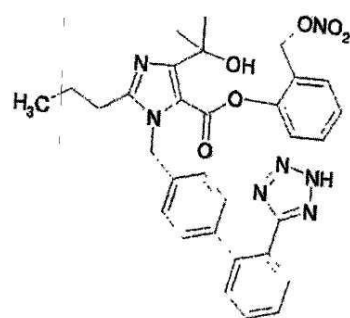
(74)



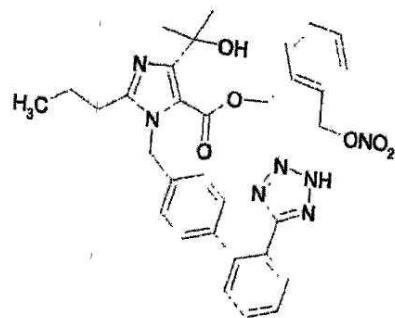
(75)



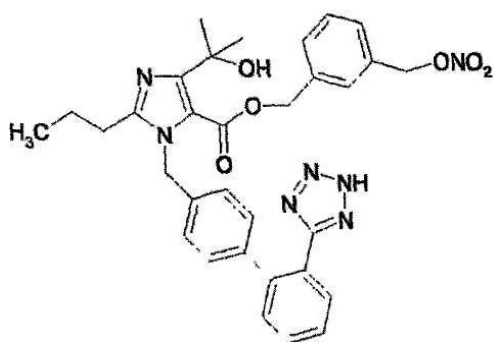
(76)



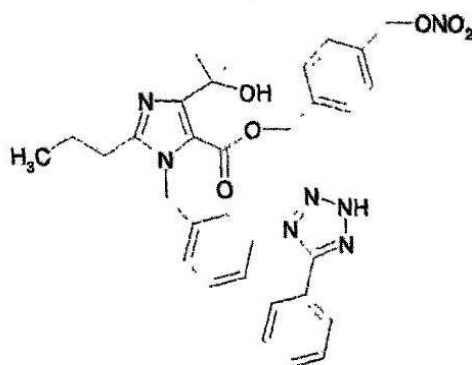
(77)



(78)



(79)



(80)

Як уже зазначалось, об'єктом винаходу є також фармацевтичні композиції, які містять щонайменше сполуку винаходу формули (I) разом з нетоксичними ад'ювантами і/або носіями, які звичайно використовують у фармацевтиці.

Денна доза активного інгредієнта, що має бути введена пацієнту, може бути одиночною дозою або ця ефективна кількість може бути розділена на декілька менших доз, які вводять протягом дня. Звичайно бажана повна денна доза може становити від 50 до 500 мг. Дозу для пацієнта і частоту введення для лікування згаданих хвороб сполукою винаходу і/або фармацевтичними композиціями винаходу визначають в залежності від різних факторів, включаючи, наприклад, вік, масу тіла, стать і медичний стан пацієнта, а також важкість захворювання, спосіб введення, фармакологічні міркування і сумісність з терапією і з іншими ліками. У деяких випадках адекватним може бути дозування нижче або вище зазначених меж і/або з більшою частотою, але це визначається лікарем і залежить від хвороби.

Сполуки винаходу можна вводити перорально, парентерально, ректально або локально, інгаляцією аерозолі, у рецептурах, які додатково містять звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі. Для локального введення можуть бути використані трансдермальні накладки або іонофорезом. Термін "парентеральний" тут включає підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньогрудні ін'єкції або інфузію.

Препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні або олійні суспензії приготують звичай-

ними методами з використанням диспергувальних або зволожуючих агентів. Стерильними препаратами для ін'єкцій можуть також бути розчини або суспензії у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику. Прикладами прийнятних носіїв і розчинників є вода, розчин Рінгера і ізотонічний хлорид натрію. Розчинником або суспензійним середовищем можуть бути певні стерильні олії. Для цього можуть бути використані суміші таких олій, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди і жирні кислоти, наприклад, олеїнову.

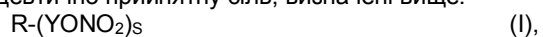
Супозиторії для ректального введення ліків можна приготувати, змішуючи активний інгредієнт з придатним не подразнюючим ексципієнтом, наприклад, маслом какао і поліетиленгліколями.

Прикладами твердих дозованих форм для перорального введення є капсули, таблетки, пігулки, порошки, гранули і гелі. У таких твердих дозованих формах активна сполука може бути змішана з щонайменше одним інертним розріджувачем, наприклад, сахарозою, лактозою або крохмалем. Такі дозовані форми можуть, крім інертних розріджувачів також включати додаткові речовини, наприклад, змащувачі, зокрема, стеарат магнію. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозовані форми можуть також включати буферні агенти. Таблетки і пігулки можуть мати ентерне покриття.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири разом з інертними розріджувачами, наприклад, водою. Такі композиції можуть включати ад'юванти, наприклад, зволожуючі агенти, емульгатори і суспендувачі, підсолоджувачі, смакові добавки тощо.

Сполуки винаходу можуть бути синтезовані, як це описано далі.

А) Сполуку загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, визначені вище:

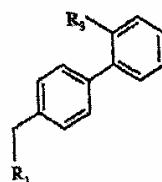


де R - залишок формули (II), можна отримати за процедурою, яка включає:

i) реакцію сполуки формули (IV):

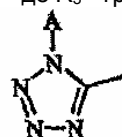


де s = 1, а R₂ - залишок формули (IIA):



(IIA)

де R₃ - група формули (VA):



(VA)

в якій A = H або W, а W - тетразольна захисна група, наприклад, тритил, трет-бутоксикарбоніл (BOC) і етилоксикарбоніл або R₁ є групою -COO-, здатною приєднуватись до Y; R₁ вибрана з груп

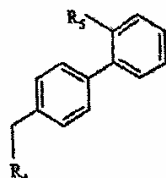
(IIa)-(IIe), визначених вище, в яких N_0 - група здатна приєднуватись до Y, визначеної вище, а Hal - атом галогену, бажано, Cl, Br або I;

з $AgNO_3$ у належному органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або ТГФ під нітрогеном у темряві при температурі 20 - 80°C; в іншому варіанті реакцію з $AgNO_3$ можна проводити під мікрохвильовим опромінюванням у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або ТГФ при температурі 100 - 180°C протягом короткого часу (1 - 60хв.) і

ii) як варіант, кислотний гідроліз тетразольної захисної групи W, як це описано, наприклад, у T. W Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", Harvard University Press, 1980, і

iii) за бажанням, перетворення отриманої сполуки загальної формули (I) у її фармацевтично прийнятну сіль.

Сполуку формули (IV) можна отримати реакцією сполуки формули (V):



(v)

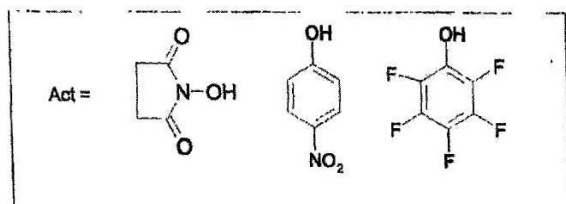
в якій R_5 є групою формули (VA), визначеної вище або $-COOH$ і R_4 є ідентичними R_1 з $N_0 = -COOH$ або $-OH$,

i.1) коли R_5 є групою (VA), $R_4 = R_1$ і R_1 є групою (IIa), в якій $m = 1$, а $N_0 = -OH$, з сполукою формули (VI) або (VII):

Hal-Y-COAct (VI),

Hal-Y-OCOAct (VII),

де Hal і Y є такими, що були визначені вище, і Act є Hal або карбонокислотним активатором, що використовується у хімії пептидів, як:



Цю реакцію звичайно проводять у присутності неорганічної або органічної основи в апротонному полярному/неполярному розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ або CH_2Cl_2 при температурі 0-65°C або у двофазній системі H_2O/Et_2O при температурі 20-40°C;

Сполуки формули (VI), де Act = Hal є у продажу або можуть бути отримані з відповідних кислот формули (VIII):

Hal-Y-COON (VIII)

добре відомими реакціями, наприклад, реакцією з тіоніл- або оксалілхлоридом, галогенами R^{III} або R^V в інертному розчиннику, наприклад, толуолі, хлороформі, ДМФ тощо. Відповідні кислоти є у продажу. Сполуки формули (VI), де Act не є Hal, можна отримати з відповідних сполук формули (VI), де Act є Hal реакцією з N-гідроксисукцинімідом або з відповідними заміще-

ними фенолами у присутності основи (див. літературу).

Сполуки формули (VII), де Act = Hal є у продажу або можуть бути отримані з відповідних спиртів формули (IX):

Hal-YOH (IX)

реакцією з трифосгеном у присутності органічної основи; сполуки формули (VII), де Act не є Hal, можна отримати з відповідної сполуки (VII), в якій Act є Hal, реакцією з N-гідроксисукцинімідом або з відповідними заміщеними фенолами у присутності основи.

В іншому варіанті сполуку формули (IV) можна отримати реакцією сполуки формули (V), згідно з i.1), з сполукою формули (VIII), визначеною вище і доступною комерційно, у присутності конденсуючого агента, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC), EDAC у присутності каталітичної кількості DMAP або активуючого агента, наприклад, N,N'-карбонілдіімідазолу (CDI) у розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, хлороформі при температурі -5°C-50°C;

i.2) коли R_5 є групою (VA) або $-COOH$, $R_4 = R_1$ і R_1 вибрана з груп (IIa)-(IIe), в яких $m = 0$, а $N_0 = -COOH$, з сполукою формули (IX), визначеною вище, у присутності конденсуючого агента, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC), EDAC, і у присутності каталітичної кількості DMAP або з активуванням карбоксильної групи таким агентом, як N,N'-карбонілдіімідазол (CDI) у розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, хлороформі при температурі -5°C - 50°C.

Сполуки формули (IX) є у продажу. В іншому варіанті, перетворення групи $-COOH$ в активований ацилхлорид або в іншу групу, придатну для естерифікації відомими методами здійснюють естерифікацією у присутності органічної або неорганічної основи в апротонному полярному/неполярному розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ або CH_2Cl_2 , при температурі 0-65°C або у двофазній системі H_2O/Et_2O при температурі 20-40°C;

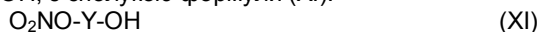
A1) В іншому варіанті сполуки формули (I), визначені вище, коли R є залишком формули (II), можна отримати реакцією сполук формули (V), визначених вище:

i. 1.1) коли R_5 є групою (VA), $R_4 = R_1$ і R_1 є групою (IIa), $m = 1$, а $N_0 = -OH$, з сполукою формули (X):

$O_2NO-Y-COZ$ (X)

в якій Y визначено вище, а Z є OH або групою Act, визначеною вище, найкращим шляхом синтезу, наприклад, у присутності конденсуючого агента, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC) або EDAC або з активуванням N,N'-карбонілдіімідазолом (CDI) у розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, хлороформі при температурі -5°C - 50°C і/або у присутності органічної або неорганічної основи. Сполуки формули (X) можна отримати з відповідних спиртів реакцією з нітрокислотою і оцтовим ангідридом при температурі -50°C - 0°C, або реакцією відповідних галогенових похідних формули (VI) або (VIII) з $AgNO_3$, як було описано.

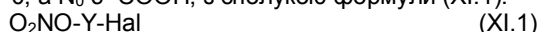
i.2.1) коли R_5 є групою (VA) або $-\text{COOH}$, $R_4 = R_1$ і R_1 вибрана з груп (IIa)-(IIc), в яких $m = 0$, і $N_0 \in -\text{COOH}$, з сполукою формули (XI):



де Y визначено вище, у присутності конденсуючого агента, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC) або EDAC або активуючого агента, наприклад, N,N'-карбонілдіімідазолу (CDI) у розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, хлороформі, при температурі -5°C - 50°C .

Сполуку формули (XI) можна отримати реакцією сполуки формули (IX) з AgNO_3 у належному органічному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або ТГФ під нітрогеном при температурі 20 - 80°C ; в іншому варіанті реакцію з AgNO_3 можна провести під мікрохвильовим опромінюванням у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі або ТГФ, при температурі 100 - 180°C протягом 1 - 60 хвил.

В іншому варіанті, коли R_5 є групою (VA) або $-\text{COOH}$, $R_4 = R_1$ і R_1 вибрана з груп (IIa)-(IIe), в яких $m = 0$, а $N_0 \in -\text{COOH}$, з сполукою формули (XI.1):



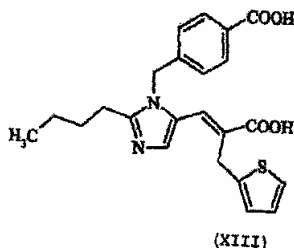
де Y і Hal визначені вище, реакцією у присутності неорганічної або органічної основи, здатної саліфікувати карбоксильну групу.

В) Сполуку загальної формули (I), коли R є залишок формули (III), можна отримати реакцією сполуки формули (XII):



де $s = 2$, R_6 є залишком (III), $N_1 \in -\text{COO}-$, а Y і Hal є такими, що були визначені вище, з AgNO_3 , як було описано.

Сполуки формули (XII) отримують реакцією сполуки формули (XIII):



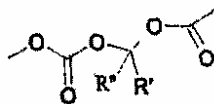
з сполуками формули (IX), визначеними вище, у присутності конденсуючого агента, наприклад, дициклогексилкарбодііміду (DCC) або EDAC або активуючого агента, наприклад, N,N'-карбонілдіімідазолу (CDI) у розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, хлороформі, при температурі -5°C - 50°C , як це було описано.

В іншому варіанті перетворення групи $-\text{COOH}$ в активований ацилхлорид або в іншу групу, придатну для естерифікації відомими методами, здійснюють естерифікацією у присутності органічної або неорганічної основи в апротонному полярному/неполярному розчиннику, наприклад, ТГФ або CH_2Cl_2 , при температурі 0 - 65°C , або у двофазній системі.

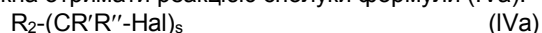
В1) В іншому варіанті сполуки загальної формули (I), визначені вище, коли R є залишком формули (III), можна отримати реакцією сполуки формули (XIII) з сполукою формули (XI), визначеної вище, у присутності конденсуючого або активуючого агента, як було описано вище.

В іншому варіанті перетворення групи $-\text{COOH}$ у сіль з неорганічною або органічною основою здійснюють відомими методами і відомою з літератури реакцією з $\text{O}_2\text{NO}-\text{Y}-\text{Hal}$ (XI.1).

С) Сполуки формули (I), визначені вище, коли $s = 1$ і R є залишком формули (II), в якій R_0 є тетразольною групою, R_1 є групою (IIa), де $m = 1$, а $N_0 \in$



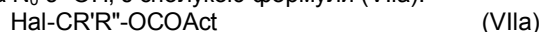
де R' і R'' є такими, що були визначені вище, можна отримати реакцією сполуки формули (IVa):



де $s = 1$, R_2 і Hal є такими, що були визначені вище, R_3 є групою (VA), R_1 є групою (IIa), в якій $m = 1$, а $N_0 \in -\text{OCOO}-$,

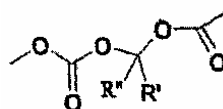
з сполукою формули (X), визначеною вище, у присутності органічної або неорганічної основи у полярному розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, ацетонітрилі, при температурі -5°C - 60°C або у двофазній системі, відомій у літературі.

Сполуки (IVa) можна отримати реакцією сполуки формули (V), визначеної вище, в якій R_5 є групою (VA), $R_4 = R_1$, а R_1 є групою (IIa), в якій $m = 1$, а $N_0 \in -\text{OH}$, з сполукою формули (VIIa):

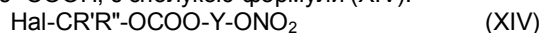


де Act ідентична визначеній у (VII), за процедурою, описаною для сполук (IV); і, як варіант, кислотним гідролізом тетразольної захисної групи, як це було описано.

Д) Сполуки формули (I), визначені вище, коли $s = 1$ і R є залишком формули (II), в якій R_0 є тетразольною групою, а R_1 вибрана з груп (IIa)-(IIc), в яких $m = 0$ і $N_0 \in$



де R' і R'' є такими, що були визначені вище, можна отримати реакцією сполуки формули (V), де R_5 є групою (VA), $R_4 = R_1$ і R_1 є групою (IIe), в якій $N_0 \in -\text{COOH}$, з сполукою формули (XIV):

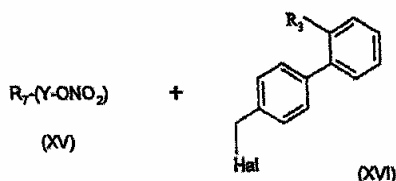


в якій Hal, Y, R' і R'' є такими, що були визначені вище, у присутності органічної або неорганічної основи у полярному/неполярному розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ, ацетонітрилі, при температурі -5°C - 60°C або у двофазній системі, як це описано у літературі.

Сполуки формули (XIV) можна отримати реакцією сполук (XI) з сполуками (VIIa), визначеними вище. Реакцію проводять у присутності основи в апротонному полярному/неполярному розчиннику, наприклад, ТГФ або CH_2Cl_2 , при температурі 0 - 65°C або у двофазній системі $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ при температурі 20 - 40°C ; і, як варіант, з кислотним гідролізом тетразольної захисної групи, як було описано.

Е) Сполуки формули (I), визначені вище, коли $s = 1$ і R є залишком формули (II), в якій R_0 є тетразольною групою, а R_1 вибрана з груп (IIa)-(IIc), можуть бути також отримані реакцією сполуки фо-

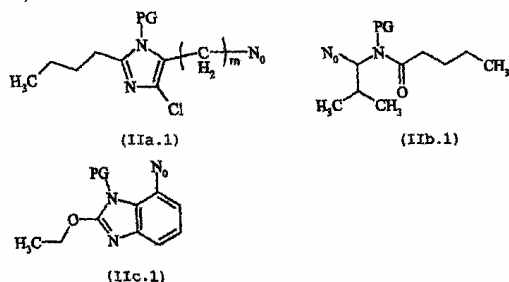
рмули (XV) з сполукою формули (XVI) (є у продажу):



де R_7 є залишком (IIa)- (IIc), R_3 є групою (VA) і Hal визначено вище. Реакцію проводять у присутності основи в апротонному полярно-неполярному розчиннику, наприклад, ДМФ, ТГФ або CH_2Cl_2 , при температурі -15°C - $+80^\circ\text{C}$ або у двофазній системі $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ при температурі $20-40^\circ\text{C}$; і потім кислотним гідролізом тетразольної захисної групи, як це було описано.

Сполуки формули (XV) можна отримати реакцією сполук формули (XVII):

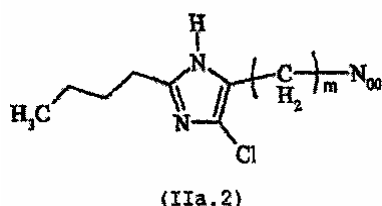
R_8 - (Y-Hal) (XVII),
де R_8 є залишком формули (IIa.1), (IIb.1) або (IIc.1):



де PG - N-захисна група, наприклад, BOC або тритил, з AgNO_3 , як це було описано, і як варіант, з гідролізом N-захисної групи.

Сполуки (XVII), в яких R_8 є (IIa.1), $m=1$ і $N_0 = -\text{OCO}-$, можна отримати з відповідних спиртів реакцією з сполукою формули (VI) або (VII), як це буде описано.

Зазначені спирти отримують відомими реакціями захисту і відновлення з комерційно доступних сполук формули (IIa.2):

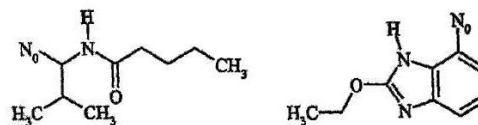


в яких $m=0$, а $N_{00} \in -\text{CHO}$.

Сполуки (XVII), в яких R_8 є (IIa.1), $m=0$ і $N_0 = -\text{COO}-$ або R_8 є (IIb.1), або (IIc.1) і $N_0 = -\text{COO}-$, можна отримати з відповідних кислот реакцією з сполуками формули (IX), як це було описано.

Відповідні кислоти (IIa.1), зазначені вище, отримують з сполук (IIa.2), в яких $m=0$, а $N_{00} \in -\text{CHO}$, відомими реакціями захисту і відновлення.

Відповідні кислоти (IIb.1) і (IIc.1) можна отримати з комерційно доступних (IIb.2) і (IIc.2):



(IIb.2)

(IIc.2),

де $N_0 \in -\text{COOH}$, відомими реакціями захисту і відновлення

Далі наведено приклади, які ілюструють винахід, не обмежуючи його об'єму.

Приклад 1

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол-4-(нітрооксиметил)-бензойної кислоти (відповідає сполуці (4))

Трифенілметилхлорид (4,68г, 16,8ммоль) додають порціями до розчину лосартанової калієвої солі (7,0г, 15,2ммоль) у ТГФ (150мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 24год. Реакцію адсорбують у силікагель і очищують флеш-хроматографією (n-гексан/AcOEt 6:4), отримуючи

2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол (6,7г, 66%).

З цієї сполуки бажану сполуку (4) можна отримати двома різними процедурами синтезу:

Процедура синтезу А

До розчину 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанолу (1,7г, 2,6ммоль), 4-(нітрооксиметил)бензойної кислоти (0,66г, 3,38ммоль) і N,N-диметиламінопіридину (0,049г, 0,4ммоль) у CH_2Cl_2 (20мл) і ТГФ (6мл), охолодженого до 0°C , повільно додають розчин дициклогексилкарбодііміду (0,722г, 3,50ммоль) у CH_2Cl_2 (5мл) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 24год. Потім утворену дициклогексилмочевину відфільтровують і органічну фазу концентрують. Сирий матеріал очищують силікагелевою хроматографією (n-гексан/AcOEt 75:25), отримуючи естер

2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(нітрооксиметил)бензойної кислоти (1,2г, 55%) як білу тверду речовину.

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(нітрооксиметил)бензойної кислоти (1,2г, 1,42ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (10мл) і протягом 20хв. бульбашками додають HCl. Суміш концентрують і очищують флеш-хроматографією (CH_2Cl_2 /ацетон 8:2, потім ацетон), отримуючи сиру сполуку, яку розчиняють у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ і висушують виморожуванням, отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(нітрооксиметил)бензойної кислоти як білу тверду речовину (0,304г, 36%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): 7,73-7,56 (7H,m); 7,24 (1H,d); 7,00 (4H,m); 5,60 (2H,s); 5,39 (2H,s); 5,28

(2H,s); 2,61 (2H,t); 1,53 (2H,m); 1,28 (2H,m); 0,82 (3H,t).

Процедура синтезу В

До розчину 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанолу (1,7г, 2,6ммоль), 4-(хлорметил)-бензойної кислоти (0,571г, 3,35ммоль) і N,N-диметиламінопіридину (0,049г, 0,4ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) і ТГФ (6мл), охолодженого до 0°C, повільно додають дициклогексилкарбодіімід (0,64 г, 3,12ммоль) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 24год. Утворену дициклогексилмочевину відфільтровують і органічну фазу концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/АсОEt 75:25), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(хлорметил)-бензойної кислоти (1,56г, вихід 73%).

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(хлорметил)-бензойної кислоти (0,807г, 0,98ммоль) розчиняють у CH₃CN (15мл) і у темряві під нітрогеном додають AgNO₃. Суміш перемішують при 60°C 6 год. Потім осад з солі срібла відфільтровують і органічну фазу розбавляють АСОEt і промивають NaH₂PO₄ (5%, 2x10мл) і розсоллом (2x10мл), висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/АсОEt 75:25), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(нітрооксиметил)бензойної кислоти (0,553г, 66%).

З естеру 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-(нітрооксиметил)-бензойної кислоти отримують бажану сполуку естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксиметил)-бензойної кислоти кислотним гідролізом, описаним у Процедурі А.

Приклад 2

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти (відповідає сполуці (2))

Цю сполуку можна отримати чотирма різними процедурами синтезу:

Процедура синтезу А

До розчину 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанолу (1,7г, 2,6ммоль) (отриманого у Прикладі 1), 4-нітрооксибутанової кислоти (0,536г, 3,6ммоль) і N,N-диметиламінопіридину (0,05г, 0,4ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) і ТГФ (6мл), охолодженого до 0°C, повільно додають розчин дициклогексилкарбодіімиду (DCC) (0,722г, 3,50ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 24год. Утворену дициклогексилмочевину відфільтровують і органічну фазу концентрують.

Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/ЕтОAc 7:3), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-

трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти (1,45г, 70%).

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти (1,0г, 1,25ммоль) розчиняють у CH₂Cl₂ (20мл) і у розчин бульбашками протягом 20хв. вводять HCl. Реакцію концентрують і очищають флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/ацетон 8:2, потім ацетон), отримуючи сиру сполуку у вигляді білої піни, яку розчиняють у H₂O/CH₃CN і висушують виморожуванням, отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти (0,507г, вихід 71%) як білу тверду речовину. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆) 7,66 (2H,d); 7,57 (1H,d); 7,49 (1H,d); 7,09 (2H,d); 6,95 (2H,d); 5,25 (2H,s); 4,99 (2H,s); 4,49 (2H,t); 2,54 (2H,t); 2,01 (2H,t); 1,60 (2H,m); 1,49 (2H,m); 1,32 (4H,m); 0,84 (3H,t).

Процедура синтезу В

До розчину 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанолу (отриманого у Прикладі 1) (1,7г, 2,6ммоль), 4-бромбутанової кислоти (0,561г, 3,36ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (0,05г, 0,4ммоль) у CH₂Cl₂ (20мл) і ТГФ (6мл), охолодженого до 0°C, повільно додають розчин дициклогексилкарбодіімиду (0,722г, 3,50ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 24 год. Утворену дициклогексилмочевину відфільтровують і органічну фазу концентрують. Сирий матеріал очищають силікагелевою хроматографією (n-гексан/ЕтОAc 75: 25), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-бромбутанової кислоти (1,27г, вихід 60%).

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-бромбутанової кислоти (1,2г, 1,47ммоль) розчиняють у CH₃CN (20мл) і у темряві під нітрогеном додають AgNO₃. Суміш перемішують при 60°C 8год. і потім розподіляють між ЕтОAc і фосфатним буфером (pH=3,40мл). Органічну фазу промивають фосфатним буфером (pH=3, 2x25мл), розсоллом, (3 x 25мл), висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/АсОEt 7:3), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти (0,819г, вихід 70%) у вигляді піни.

З естеру 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти отримують бажану сполуку естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутанової кислоти кислотним гідролізом, описаним у Прикладі 2, Процедура А (0,507г, 71%).

Процедура синтезу С

До розчину 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанолу (3,6г, 8,5ммоль), N,N-диметиламінопіридину (0,1г, 0,85ммоль) і TEA (1,18мл, 0,85ммоль) у ТГФ (60мл), охолодженого до 0°C, під нітрогеном повільно додають розчин 4-бромбутаноїлхлориду (0,98мл, 8,5ммоль) у ТГФ (1мл) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 1,5год., після чого розподіляють між EtOAc і фосфатним буфером (pH=3, 40мл) і екстрагують EtOAc (3 x 15мл). Органічну фазу висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/ацетон 8:2), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 4-бромбутаної кислоти (2,5г, вихід 51%) як білу тверду речовину.

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 4-бромбутаної кислоти (0,56г, 0,98ммоль) розчиняють у CH₃CN (15мл) і у темряві під нітрогеном додають AgNO₃. Суміш перемішують при 60°C 8год., потім охолоджують і вливають у фосфатний буферний розчин (pH=3, 40мл). Додають твердий NaCl і суміш екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають фосфатним буфером (pH=3, 2 x 25мл), розсоллом, (3 x 25мл), висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/ацетон 8:2, потім ацетон), отримуючи сиру сполуку у вигляді білої піни, яку розчиняють у H₂O/CH₃CN і висушують заморожуванням, отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 4-нітрооксибутаної кислоти (0,3г, вихід 55%) як білу тверду речовину.

Процедура синтезу D

До розчину 4-бромбутирової кислоти (0,91г, 5,4ммоль), пентафлуорфенолу (1,00г, 5,4ммоль) і DMAP (0,13г, 1,1ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл), охолодженого до 0°C, під нітрогеном додають порціями N,N-дициклогексилкарбодіімід (1,70г, 8,1ммоль). Через 1год. реакцію повільно підігрівують до кімнатної температури і перемішують 5год. Дихлоргексилмочевину відфільтровують і маточну рідину концентрують і очищають флеш-хроматографією (n-гексан/EtOAc 98:2), отримуючи пентафлуорфеніловий естер 4-бромбутирової кислоти у вигляді безбарвного масла (1,40г, 78%).

Суміш пентафлуорфенілового естеру 4-бромбутирової кислоти (0,65г, 1,9ммоль) і AgNO₃ (0,83г, 4,9ммоль) у CH₃CN (8мл) гріють при 70°C 20хв. мікрохвилями. Утворені солі відфільтровують, розчинник концентрують і залишок очищають флеш-хроматографією (n-гексан/EtOAc 95:5), отримуючи пентафлуорфеніловий естер 4-нітрооксибутирової кислоти у вигляді прозорого масла (0,38г, 62 %).

До розчину 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанолу (0,48г, 1,1ммоль), TEA (0,16мл, 1,1ммоль) і DMAP (0,14г, 1,1ммоль) у ДМФ (3мл), охолодженого до 0°C, додають розчин пентафлуорфенілового естеру 4-нітрооксибутирової кислоти (0,36г, 1,1ммоль) у ДМФ (3мл). Реакцію повільно

нагрівають до кімнатної температури і перемішують 3год. Розчинник випарюють під зниженим тиском, залишок розчиняють у EtOAc (10мл) і промивають буферним розчином (pH=3) і потім розсоллом. Органічний шар висушують над Na₂SO₄, концентрують і очищають флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/ MeOH 98:2), отримуючи бажану сполуку (0,41г, 66%).

Приклад 3

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 11-нітрооксиундецилової кислоти (відповідає сполуці (68))

Використовуючи процедуру, описану у Прикладі 2, але починаючи з 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанолу (1,7г, 2,6ммоль) і 11-нітрооксиундецилової кислоти (0,78г, 3,36ммоль), отримують естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл) [1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 11-нітрооксиундецилової кислоти (1,65г, 80%).

Кислотним гідролізом цієї сполуки (1,6г, 2,0ммоль) після кристалізації з Et₂O/n-гексану отримують естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 11-нітрооксиундецилової кислоти (0,91г, 70%)

(DMSO): 7,66 (2H,d); 7,57 (1H,d); 7,59 (1H,d); 7,09 (2H,d); 6,95 (2H,d); 5,25 (2H,s); 4,99 (2H,s); 4,49 (2H,t); 2,54 (2H,t); 2,01 (2H,t); 1,62 (2H,m); 1,49 (2H,m); 1,35-1,14 (16H,m); 0,84 (3H,t).

Приклад 4

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1Н-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 3-(нітрооксиметил) бензойної кислоти (відповідає сполуці (5))

2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифеніл метилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол (Приклад 1) (1,0г, 1,5ммоль), триетиламін (0,42мл, 3,0ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (36мг, 0,30ммоль) розчиняють у CH₂Cl₂ (10мл). Додають 3-(хлорметил)бензоїлхлорид (0,24мл, 1,7ммоль) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 4год. Суміш розбавляють EtOAc (50мл) і органічну фазу промивають NaH₂PO₄ (5%, 2 x 25мл), NaHCO₃ (5%, 2 x 25мл), розсоллом (2 x 25мл), висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/EtOAc 75:25), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 3-(хлорметил)бензойної кислоти (1,0г, 81%) у вигляді масла.

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1Н-імідазол-5-метанол 3-(хлорметил)бензойної кислоти (0,66г, 0,20ммоль) суспендують у CH₃CN (10мл) і додають NaI (0,24г, 1,6ммоль). Реакцію витримують під зворотним холодильником 1год., потім розбавляють EtOAc (25мл). Органічну фазу промивають H₂O (3 x 25мл), висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал розчиняють у CH₃CN (4мл) і у темряві під нітрогеном додають AgNO₃ (0,34г, 2ммоль).

Реакцію перемішують при кімнатній температурі 2 год., потім розбавляють EtOAc (10 мл). Органічну фазу промивають NaH_2PO_4 (5%, 2 x 10 мл) і розсолом (2 x 10 мл), висушують над Na_2SO_4 і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (гексан/EtOAc 75:25), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметил-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 3-(нітрооксиметил)бензойної кислоти (230 мг, 33%).

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметил-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 3-(нітрооксиметил)бензойної кислоти (0,23 г, 0,27 ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (5 мл) і у розчин додають бульбашками HCl. Через 10 хв. реакцію концентрують і очищають флеш-хроматографією (CH_2Cl_2 /ацетон 8:2, потім ацетон). Отриману жовту піну обробляють знебарвлюючим карбоном, розчиняють у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ і висушують виморожуванням, отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол m-нітробензилбензойної кислоти як білу тверду речовину (0,11 г, 63%).

(CDCl₃): 7,90 (2H, m); 7,78 (1H, d); 7,56 (3H, m); 7,40 (1H, m); 7,19 (1H, d); 7,06 (2H, d); 6,83 (2H, d); 5,40 (2H, s); 5,24 (2H, s); 5,14 (2H, s); 2,47 (2H, t); 1,61 (2H, m); 1,32 (2H, m); 0,87 (3H, m).

Приклад 5

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2X1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 6-нітрооксигексанової кислоти (відповідає сполуці (69))

2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол (Приклад 1) (2,0 г, 3,0 ммоль), 6-бромгексанову кислоту (0,90 г, 4,6 ммоль), N,N-диметиламінопіридин (38 мг, 0,3 ммоль), триетиламін (1,3 мл, 9,3 ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (20 мл) і розчин охолоджують 0°C. Додають гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDAC) (0,94 г, 9,3 ммоль) і реакцію повільно нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Органічну фазу промивають Na_2PO_4 (5%, 20 мл) і розсолом (20 мл), висушують над Na_2SO_4 і очищають флеш-хроматографією (n-гексан/EtOAc 7:3), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 6-бромгексанової кислоти у вигляді масла (1,94 г, 76%).

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 6-бромгексанової кислоти (0,77 г, 0,90 ммоль) і NaI (0,30 г, 2,0 ммоль) розчиняють у CH_3CN (10 мл) і суміш витримують під зворотним холодильником 1 год., потім розбавляють EtOAc (50 мл) і органічну фазу промивають H_2O (2 x 25 мл), висушують над Na_2SO_4 і концентрують. Сирий матеріал суспендують у CH_3CN (7 мл) і додають AgNO_3 (0,60 г, 3,5 ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі у темряві під нітрогеном протягом 3 год., потім розподіляють між EtOAc (30 мл) і фосфатним буфером (pH=3, 25 мл). Органічну фазу промивають фосфатним

буфером (pH=3/ 2 x 25 мл) і розсолом (3 x 25 мл), висушують над Na_2SO_4 і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/EtOAc 7:3), отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметил-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 6-нітрооксигексанової кислоти у вигляді піни (0,69 г, 64%).

Естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметил-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 6-нітрооксигексанової кислоти естер (0,88 г) розчиняють у CH_2Cl_2 (20 мл) і бульбашками додають HCl протягом 20 хв. Суміш концентрують і очищають флеш-хроматографією (CH_2Cl_2 /ацетон 8:2, потім ацетон), отримуючи продукт у вигляді жовтої піни, яку обробляють знебарвлюючим карбоном, розчиняють у $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ і висушують виморожуванням, отримуючи естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол 6-нітрооксигексанової кислоти як білу тверду речовину (0,41 г, 68%).

(CDCl₃): 7,79 (1H, d); 7,63-7,49 (2H, m); 7,41 (1H, d); 7,08 (2H, d); 6,77 (2H, d); 5,14 (2H, s); 4,88 (2H, s); 4,38 (2H, t); 2,38 (2H, t); 2,06 (2H, m); 1,70-1,50 (6H, m); 1,37-1,30 (4H, m); 0,85 (3H, t).

Приклад 6

(3-нітроокси)пропіловий естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-карбонової кислоти (відповідає сполуці (7))

До розчину 2-бутил-4-хлор-5-формілімідазол (1,2 г, 6,4 ммоль) у t-ButOH (35 мл) і 5%-му водному Na_2HPO_4 (25 мл), додають розчин KMnO_4 (6,1 г, 38,6 ммоль) у воді (40 мл). Через 6 хв. при кімнатній температурі суміш гасять додаванням 40%-го водного розчину NaHSO_3 . Суспензію фільтрують, промивають H_2O і фільтрат висушують виморожуванням. Залишок вносять у H_2O (50 мл), підкислюють до pH 2,5 HCl 3N і екстрагують EtOAc (3 x 70 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і випарюють до сухості, отримуючи 2-бутил-4-хлор-імідазол 5-карбонову кислоту (1,07 г, 83%) як білу тверду речовину.

До розчину 2-бутил-4-хлорімідазол 5-карбонової кислоти (0,61 г, 3 ммоль), 3-бромпропанолу (0,52 г, 3,74 ммоль) і N,N-диметиламінопіридину (0,08 г, 0,65 ммоль) у ТГФ (12 мл), охолодженого до 0°C, повільно порціями додають дициклогексилкарбодіімід (0,91 г, 4,4 ммоль) і реакцію перемішують при кімнатній температурі 4 год. Отриману дициклогексилмочевину відфільтровують і органічну фазу концентрують. Сирий матеріал очищають силікагелевою хроматографією (n-гексан/АсОEt 8:2), отримуючи 3-бромпропіловий естер 2-бутил-4-хлорімідазол 5-карбонової кислоти (0,5 г, 50%) у вигляді білої піни.

3-бромпропіловий естер 2-бутил-4-хлорімідазол 5-карбонової кислоти (0,807 г, 2,47 ммоль) розчиняють у CH_3CN (15 мл) і додають AgNO_3 (0,63 г, 3,7 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 8 год. Осад солі срібла відфільтровують і органічну фазу розбавляють АсОEt і промивають NaH_2PO_4 (5%, 2 x 10 мл) і розсолом (2x10 мл), висушують над Na_2SO_4 і концент-

рують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/АсОEt 70:30), отримуючи 3-нітрооксипропіловий естер 2-бутил-4-хлор-імідазол 5-карбонової кислоти (0,377г, 50%).

До розчину 3-нітрооксипропілового естеру 2-бутил-4-хлор-імідазол 5-карбонової кислоти (0,76г, 2,5ммоль) у диметилацетаміді (DMA) (13мл), охолодженого до 0°C, під нітрогеном повільно порціями додають трет-бутилат (0,28г, 2,5ммоль). Після 10-хвилинного перемішування додають розчин N-(трифенілметил)-5-(4'-бромметилбифеніл-2-іл)-тетразолу (1,7г, 3ммоль) у DMA (10мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 1год. Суміш розподіляють між водою і EtOAc. Органічну фазу відокремлюють, висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (n-гексан/EtOAc 7:3), отримуючи 3-нітрооксипропіловий естер 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифентметилтетразол-5-іл)][1,1'-бифеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-карбонової кислоти (1,56г, 80%).

Бажану сполуку (білу тверду речовину) отримують з 3-нітрооксипропілового естеру 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1-трифенілметилтетразол-5-іл)][1,1'-бифеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-карбонової кислоти (1г, 1,28ммоль) кислотним гідролізом, як це описано у Прикладі 1 (0,28г, 40%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 7,60-7,20 (4H,m); 7,12 (2H,d); 6,92 (2H,d); 5,72 (2H,s); 4,58 (2H,t); 4,50 (2H,t); 2,54 (2H,t); 2,31 (2H,m); 1,49 (2H,m); 1,32 (2H,m); 0,84 (3H,t).

Дослідження м'язового тону

Здатність нітропохідних БРА викликати вазорелаксацію порівняно з природним БРА досліджували *in vitro* на ізольованих препаратах грудної аорти кроля (Wanstall J.C. et al., Br. J. Pharmacol., 134:463-472, 2001). Самці новозеландського кроля були анестезовані тіопенталом (50мг/кг, внутрішньовенно), і після умертвлення знекровлюванням була відкрита грудина і розсічена аорта. Препарати кілець аорти (4мм довжиною) були внесені у фізіологічний сольовий розчин (PSS) при 37°C у невеликих органних камерах (5мл). Склад PSS (мМ): NaCl 130, NaHCO₃ 14,9, KH₂PO₄ 1,2, MgSO₄ 1,2, HEPES10, CaCl₂, аскорбінова кислота 170 і глюкоза 1,1 (95% O₂ 5% CO₂; pH 7,4). Кожне кільце було піддане статичному розтягуванню з силою 2г. Ізометричне розтягуюче зусилля реєстрували перетворювачем Grass FT03, приєднаним до BIO-PAC MP150 System. Препарати залишили урівноважитись на 1год., потім викликали субмаксимальне скорочення дією норадреналіну (NA, 1мкМ) і після стабілізації скорочення додали ацетохолін (ACh, 10мкМ). Релаксацийна реакція на ACh вказує на присутність функціонального ендотелію. Судини були не здатні скорочуватись під дією NA або не показали зниження релаксації під дією ACh. Після досягнення стабільної передконтракції була побудована крива залежності реакції від концентрації для кожного з вазорелаксантів у присутності функціонального ендотелію. Кожне артеріальне кільце було піддане лише одній комбінації інгібітору і вазорелаксанта. Крім того, дія розчинного інгібітору циклази гуанілілу ODQ (1-N-(1,2,4)-оксадіазол (4,3-а)хіноксалін-1-он) на вазо-

релаксацію, викликану сполуками, була виявлена преінкубацією кілець аорти ODQ (10мкМ) протягом 20хвил.

Реакцію на релаксанти репрезентували як процент від остаточної контракції у вигляді кривої залежності від концентрації випробуваної сполуки. Значення IC₅₀ (концентрації, яка викликає 50% максимальної релаксації під дією цієї сполуки) були отримані з графіка інтерполяцією. Для періоду експерименту плато, отримане з NA було стабільним без значних спонтанних втрат контракції у кільцях аорти. У цьому експерименті БРА лосартан не викликав релаксації при будь-яких концентраціях, і крива не відрізнялась від кривої, отриманої для присутності лише носія.

З табл. 1 можна бачити, що нітропохідні винаходу здатні викликати релаксацію, яка залежить від концентрації. В експериментах у присутності ODQ (10мкМ) вазорелаксанта реакція на випробувану сполуку була пригнічена.

Таблиця 1

Сполука	IC ₅₀ (мкМ) ± стандартне відхилення
Лосартан	відсутність діє до 100мкМ
Сполука EX.1	33±12
Сполука EX.2	15±3
Сполука EX.4	54±16
Сполука EX.5	18±6

IC₅₀ є концентрацією, яка інгібує 50% реакції.

Дія нітропохідної лосартану на запалення *in vitro*

Експерименти проводили на клітинній лінії RAW 264.7 моноцитного макрофагу. Клітини стимулювали у присутності ліпополісахариду (LPS) (1пкг/мл) протягом 16год. Наприкінці інкубації культуру збирали і аналізували на вміст нітриту, використовуючи стандартну реакцію Грісса (Griess).

Результати наведені у табл. 2 як % вмісту нітриту для кожної операції порівняно з зразками, обробленими LPS.

Таблиця 2

Дослідження інгібування накопичення нітриту, викликаного LPS, у макрофагах RAW 264.7		
Сполука	Концентрація (мкМ)	Нітрит (% від носія)
Лосартан	25	99±9
Сполука EX.4	25	61±3

Як можна бачити з табл. 2, на відміну від первісної сполуки нітропохідна (сполука Ex.4) здатна інгібувати накопичення нітриту, викликане LPS.

Дослідження антитромбоцитної дії нітропохідних лосартану *in vitro*

Була визначена здатність нітропохідних лосартану інгібувати *in vitro* агрегування тромбоцитів людини. Агрегування тромбоцитів виміряли у 0,24-мілілітрових зразках плазми тромбоцитів за методом Борна (Gresele P, Arnout J, Deckmyn H, et al., J

Clin Invest. 1987;80:1435-45). Був використаний агент агрегування U46619, аналог TxA_2 , базуючись на тому, що цей агоніст є чутливим до дії нітрооксиду. Сполуки інкубували при 37°C 2хвил. і потім додавали до агента агрегування. Агрегування відбувалось протягом 5хвил. після чого виміряли максимальну амплітуда (см). Як носія використовували DMSO (кінцева концентрація 0,05%). Сполуки випробували при концентраціях від 10 до 1000мкМ.

Таблиця 3

Дослідження антитромбоцитної активності нітропохідних лосартану у залежності від лосартану тромбоцитів людини	
Сполука	Агрегування тромбоцитів (PRP)(час інкубації 2хвил.) IC_{50} рМ
Лосартан	33
Сполука EX.1	5
Сполука EX.2	11

З табл. 3 можна бачити, що нітропохідні здатні суттєво інгібувати агрегування тромбоцитів, викликане U46619. Лосартан показав слабку дію.

Дослідження антигіпертонічної активності нітропохідної лосартану in vivo

Здатність нітропохідної лосартану (сполука EX.2) знижувати кров'яний тиск оцінювали у спонтанно гіпертонічних щурів у стані свідомості (SHR). Дві групи SHR (250-300г) одержували щоденно перорально дозу лосартану (10мг/кг) або нітропохідної лосартану (еквімолярну дозу) протягом 3 днів. У різні моменти після введення дози виміряли кров'яний тиск і частоту пульсу.

Таблиця 4

Систолічний кров'яний тиск (mm Hg)				
Сполука	Базові дані	30хвил.	12год.	24год.
Лосартан (10мг/кг)	143	133	135	136
Сполука EX.2 (12мг/кг)	143	115	126	128

З табл. 4 можна бачити, що на відміну від первісної сполуки, нітропохідна (сполука EX.2) показала здатність знижувати рівень кров'яного тиску протягом періоду випробування.