



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46906 (13) C2

(51) 6 C07D233/54, 257/04, A61K31/03,  
31/4164МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ І БЕНЗИМІДАЗОЛУ З ФТОРОВІСНИМИ ЗАМІСНИКАМИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ  
ГІПОТЕНЗИВНУ ДІЮ

1

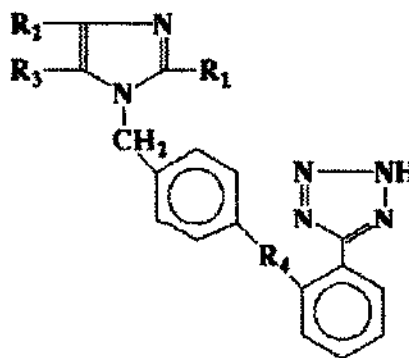
2

(21) 99126697

(22) 09 12 1999

(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002р

(72) Ягупольський Лев Мусійович, Федюк Дмитро  
Володимирович, Малетіна Ірина Ісааківна, Матю-  
щечева Галина Іванівна, Шаваран Сергій  
Сергійович, Клебанов Борис Маркович(73) Інститут органічної хімії Національної академії  
наук України(56) RU 2057126 Efficient Synthesis of Losartan, A  
Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist  
/R D Larsen, A O King, Cheng Y Chen et al  
//J Org Chem -1994 - Vol 59, N21 - P 63-6394 Non-  
peptide Angiotensin II Receptor Antagonists Synthe-  
sis and Biological Activity of Benzimidazolecarboxylic  
acids /K Kubo, Y Kohara, E Imamiya et al // J Med  
Chem -1993 - Vol 36, N15 -P 2182-2195 Nonpep-  
tide Angiotensin II Receptor Antagonists Synthesis  
and Biological Activity of Potential Prodrugs of Ben-  
zimidazole-7-carboxylic Acids /K Kubo, Y Kohara,  
Y Yoshimura et al // J Med Chem -1993 - Vol 36,  
N16 -P 2343-2349 Synthesis and Angiotensin II  
Receptor Antagonistic Activities of Benzimidazole  
Derivatives Bearing Acidic Heterocycles as Novel  
Tetrazole Bioisosteres / Y Kohara, K Kubo,  
E Imamiya et al // J Med Chem -1996 - Vol 39,  
N26 -P 5228-5235(57) Похідні імідазолу і бензімідазолу з фто-  
ровісними замісниками загальної формули

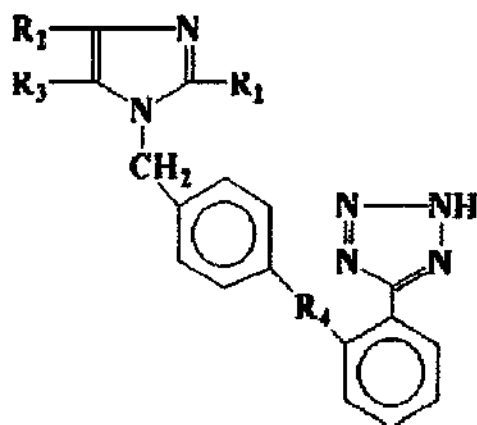
I a-k

де Іа - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> =  
CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,Іб - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -,  
R<sub>5</sub> = OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,Ів - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -,  
R<sub>5</sub> = SCF<sub>3</sub>,Іг - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -, R<sub>5</sub>  
= SC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,Ід - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -,  
R<sub>5</sub> = SC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>,Іе - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -, R<sub>5</sub>  
= SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>,Іж - R<sub>1</sub> = SC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -,  
R<sub>5</sub> = H,Із - R<sub>1</sub> = SC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -,  
R<sub>5</sub> = H,Іл - R<sub>1</sub> = SC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = -CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub> = -,  
R<sub>5</sub> = H,Ік - R<sub>1</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>4</sub> = CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>,  
які виявляють гіпотензивну діюВинахід стосується органічної хімії, а саме си-  
нтезу фторовісних похідних імідазолу і бензіміда-  
золу, які виявляють гіпотензивні властивості, від-  
повідно формулам (Іа-Ік)

(13) C2

(11) 46906

(19) UA

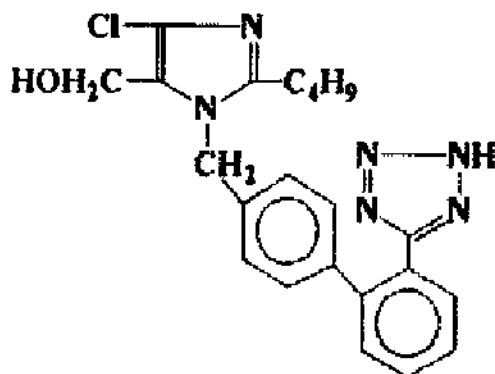


## I a-k

де Ia-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-,  
 R<sub>4</sub>=CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>=OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,  
 Ib-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,  
 Ic-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=SCF<sub>3</sub>,  
 Id-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=SC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,  
 Ie-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=SC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>,  
 If-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>,  
 Ig-R<sub>1</sub>=SC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=H,  
 Ih-R<sub>1</sub>=SC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=H,  
 Ii-R<sub>1</sub>=SC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=-,  
 R<sub>5</sub>=H,  
 Ik-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>OH, R<sub>4</sub>=CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>.

В літературі описані структурні аналоги заявлюваних сполук

Найбільш близьким структурним аналогом є 2-н-бутил-4-хлор-1-[[2'-(2H-тетразол-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]метил-1H-імідазол-5-метанол, DuP-753 (лозартан) (II), який виявляє гіпотензивну активність і вже застосовується у клініці



## DuP-753 (лозартан) (II)

Заявлювані сполуки, їхні властивості і методи одержання в літературі не описані. Вони можуть знайти використання в медицині, як активна субстанція для створення лікарських засобів для ліку-

вання серцево-судинних захворювань

Відповідно сучасним уявленням, ренін-ангіотензивна система (РАС), є основним регулятором кров'яного тиску. Високо специфічний протеолітичний фермент ренін, який виробляється нирками, розщеплює циркулюючий у крові α-глобулін ангіотензіноген (який виробляється печінкою) з утворенням декапептиду ангіотензину I. Ангіотензин I гемодинамічно неактивний, але ашотензіно-конвертуючий фермент (АКФ) перетворює його в октапептид ангіотензин II - потужний вазоконстриктор, який виявляє свою гіпертензивну дію при з'єднанні з специфічними рецепторами, що знаходяться в мембранах клітини.



Внаслідок цього зменшується просвіт кровоносних судин, зростає кров'яний тиск, утруднюється виділення води і іонів натрію нирками.

В теперішній час проводяться пошуки лікарських препаратів -інгібіторів РАС, які діють на різні її ланцюги, інгібіторів реніна, інгібіторів АКФ і блоаторів ашотензину II.

Всі відомі природні і синтетичні інгібітори реніну - поліпептиди, що ускладнює їх синтез.

Інгібітори АКФ, такі як каптоприл і еналаприл, вже застосовуються в клініці. Але АКФ не тільки розщеплює ашотензин I до ашотензину II, а й потрібен також для гідролізу ряду інших біологічно важливих пептидів.

Тому в останній час все більш інтенсивніше розвивається новий напрям - синтез непептидних антагоністів ангіотензину II рецепторів.

Першим активним при пероральному введенні препаратом такої дії є DuP-753 (лозартан) (II).

Завдяки близькому до ангіотензину II розміру і просторовій будові, а також наявності специфічних функціональних груп, лозартан зв'язується з рецептором і блокує його, не вживаючи підвищення кров'яного тиску. При цьому ангіотензин II під дією ангіотензінази поступово перетворюється в неактивні фрагменти.

Допускається, що зв'язування препарату типу лозартану з рецептором відбувається завдяки тому, що молекула блоатора своїми ліпофільними замісниками в 2-му і 4-му положеннях імідазолу входить до ліпофільних "кишень" рецептора. З'ясовано, що вуглеводневий радикал у 2-му положенні повинен містити від 3-х до 5-ти атомів вуглецю і мати нормальну будову. В одній із частин рецептору знаходиться основна група, для зв'язування з якою необхідна наявність в молекулі блоатора кислотної функції, в разі лозартану (II) - тетразольного циклу.

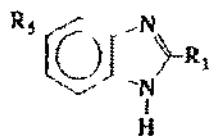
В останній час з'явився ряд робіт, в яких описано синтез і біологічна активність аналогів лозартану, що містять замість імідазольного циклу шразольний, триазольний, імідазольний, дигідропримідинний і т.п. Ряд перспективних препаратів отримано також заміною імідазольного циклу бегоімідазольним з різними замісниками. Наведено модель зв'язування бензімідазольних аналогів лозартану з рецептором, в якій велике значення відіграють ліпофільні групи.

Відомо, що фторовмісні замісники часто мають великі значення  $\pi$  - констант Ганца (кількісна

міра ліпофільності) Ми припустили, що такі замісники у відповідних положеннях молекули бензімідазолу підвищують зв'язування молекули з рецептором і завдяки чому й ефективність препаратів

В основі даного винаходу лежить задача створення нових аналогів лозартану з фторовмісними замісниками в 2 і 5 положеннях бензімідазольної частини молекули, а також з ліпофільним тетрафторетилснмовим мостиком замість простого зв'язку у бісфенілі, які виявляють потензивні властивості. Припускається, що фторовмісні замісники підвищують зв'язування молекули з рецептором і завдяки чому ефективність препарату зростатиме.

Поставлена задача вирішується синтезом нових фторовмісних бензімідазолів (IIIa-з), 2-бутил-4-хлор-5-оксиметилімідазолу (IIIi) і сполученням їхніх натрієвих похідних з "південними кінцями" молекули аналогів лозартану (IV і V)



III a-z

де IIIa-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>=OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,

IIIб-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>=SCF<sub>3</sub>

IIIв-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>=SC<sub>3</sub>F<sub>5</sub>,

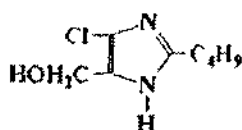
IIIг-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>=SC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>,

IIIд-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>=SO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>,

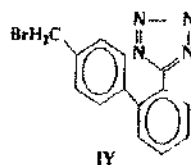
IIIе-R<sub>1</sub>=SC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>=H,

IIIж-R<sub>1</sub>=SC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R<sub>5</sub>=H,

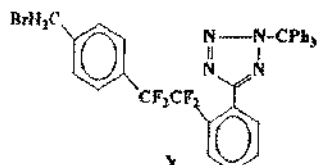
IIIз-R<sub>1</sub>=SC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, R<sub>5</sub>=H



III i



IV



V

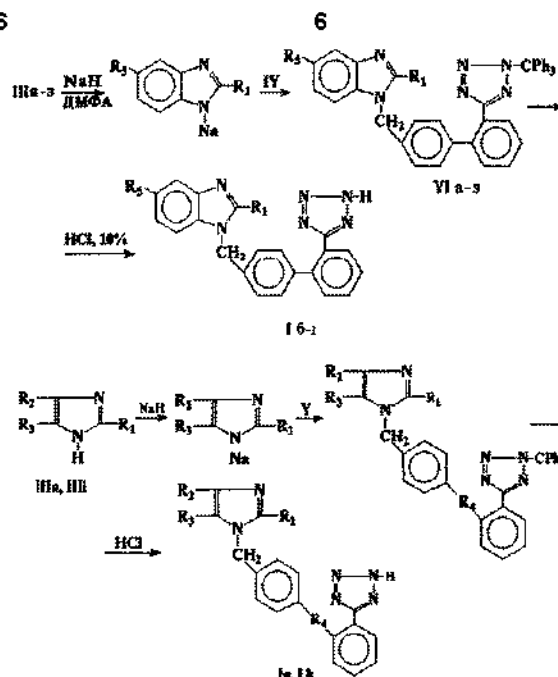
Бромід (IV) отримано бромуванням N-бромсукцинімідом (НБС) N-(трифенілетил)-5-(4'-метилбіфеніл-2-іл)тетразолу, удосконалений синтез якого наведено в роботі,

Фсдюк Д В, Малспша И И, Ягупольский Л М орто-Замещенные бифенилы - промежуточные продукты для синтеза пептидных антагонистов ангиотензин II рецептора // Укр хим журн - 1997 - Т 64 №11 - С 47-52

В цій же роботі подано метод одержання броміду (V) Бегоімідазоли (IIIб-з) приведено в роботі

Фсдюк Д В, Малспша И И, Ягупольский Л М Бензимидазолы с фторсодержащими заместителями // Укр хим журн - 1997 - Т 63, №9 - С 29-39, а бензімідазол (IIIа) отримано за аналогічною методикою

Після проведення конденсації натрієвих похідних бензімідазолів (IIIа-з) та імідазолу (IIIi) з бромідом (IV) або (V) у отриманих сполук був вилучений тритильний захист дією 10%-ної соляної кислоти з одержанням сполук (Ia-k)



де Ia-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>=-CH=C(R<sub>5</sub>)-CH=CH-, R<sub>4</sub>=CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>=OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>,

Ik-R<sub>1</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>OH, R<sub>4</sub>=CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>

Винахід ілюстровано наступними прикладами

Приклад 1 4'-[[2-н-Бутил-5(6)-трифторметилтіобензімідазол-1-іл]тил]-2-[(N-трифенілметил)-1Н-тетразол-5-іл]біфеніл, (VIв)

У круглодонній колбі на 10мл зважують 0,0252г (1,05ммоль) гідриду натрію, додають по краплям розчин 0,274г (1,0ммоль) 2-н-бутил-5(6)-трифторметилтіобензімідазолу в 5мл безводного диметилформаміду (ДМФА) і перемішують 1 год. Реакційну суміш фільтрують під аргоном і до фільтрату по краплям в току аргому додають 0,556г (1,0ммоль) 1-бромметил-[2'-(М-трифенілметил)-(1Н-тетразол-5-іл)-біфеніл-4-іл]у в 10мл безводного ДМФА. Перемішують при кімнатній температурі 5год, потім 15год при 80°C. Реакційну суміш виливають на 100мл води і екстрагують ефіром (3x75мл). Ефірний розчин сушать MgSO<sub>4</sub>, упарюють, залишок кристалізують із суміші дибутилового ефіру з гексаном (1:3). Вихід 0,41г (55%), т топл 158-161°C

Сполуки (VI б-з) отримано аналогічно

Приклад 2 4'-[[2-н-Бутил-5(6)-трифторметилтіобензімідазол-1-іл]метил]-2-(1Н-тетразол-5-1л)бефеніл, (Iв)

У круглодонній колбі на 10мл розчиняють 0,25г (0,33ммоль) (VIв) в 65мл ТГФ і додають по краплям 2,41мл 10%-ної соляної кислоти. Перемішують 4год при 25°C. Реакційну суміш нейтралізують 2,5мл 10%-ного розчину NaOH і упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у воді, дрібнодисперсний осад трифенілкарбінолу центрофугують, відляють. Розчин підкислюють 10%-ною соляною кислотою до pH=3. Осад відфільтровують і очищують переосаджуванням із води. Вихід 0,1г (60 %), т топл 118-120°C

Сполуки (Iб-і) одержано за аналогією

Приклад 3 1-[4-[[2-н-Бутил-5-оксиметил-4-хлорімідазол-1-іл]метил]-феніл]-2-[[2'-(1-трифенілметил)-1Н-тетразол-5-іл]феніл]-1,1,2,2-тетрафтор-етан, (Ik)

У круглодонній колбі на 10мл зважують 0,0252г (1,05ммоль) піриду натрію, додають по краплям розчин 0,189г (1,0ммоль) 2-бутил-4-хлор-5-оксизетимідазолу (III) в 5мл безводного диметилформаміду і перемішують 1год. Реакційну суміш фільтрують під аргоном і до фільтрату по краплям у струмі аргону додають 0,656г (1,0ммоль) 2-[ (трифенілметил) -тетразол-5-іл]-4'-бромметил-1,1,2,2-тетрафтордифенілпентану в 10мл безводного ДМФА. Перемішують при кімнатній температурі 5год, потім 10год при 50°C. Реакційну суміш виливають на 100мл води і екстрагують ефіром (3x50мл). Ефірний розчин сушать  $MgSO_4$ , упарюють, залишок кристалізують із суміші дибутилового ефіру з гексаном (1:3). Вихід 0,466г (61%), т.топл 189-191°C.

Приклад4 4'-[[2-н-Бутил-5(6)-пентафторетоксибензімідазол-1-іл]метил]-2-[(1-трифенілметил)1Н-тетразол-5-т)біфеніл, (Ia)

У круглодонній колбі на 10мл зважують 0,0252г (1,05ммоль) піриду натрію, додають по краплям розчин 0,308г (1,05ммоль) 2-н-бутил-5(6)-пентафторетоксибензімідазолу в 5мл безводного диметилформаміду і перемішують 1год. Реакційну суміш фільтрують під аргоном і до фільтрату додають по краплям у струмі аргону розчин 0,656г (1,0ммоль) 2-[(трифенілметил)-тетразол-5-іл]-4'-бромметил-1,1,2,2-тетрафтордифенілпентану в 10мл безводного ДМФА. Перемішують при кімнатній температурі 5 год, потім 10 год при 50°C. Реакційну суміш виливають на 100мл води і екстрагують ефіром (3x50мл). Ефірний розчин сушать  $MgSO_4$ , упарюють, залишок кристалізують із суміші дибутилового ефіру з гексаном (1:5). Вихід 0,512г (58 %), т.топл 127-131°C.

Фізичні константи, дані елементного аналізу синтезованих похідних імідазолу і бензімідазолу з фторовмісними замісниками (Ia-к) наведено у таблиці (1), а дані спектрів ядерного магнітного резонансу  $^1H$  і  $^{19}F$  цих сполук у таблиці 2.

Винахід ілюструється біологічними прикладами.

Приклад5,

Експериментальні дослідження впливу на серцево-судинну систему сполук (Ia-к) проводили на наркотизованих тваринах натрію (0,2мг/кг) щурах лінії Wistar обох статей масою 100-250г.

Виконувалась синхронна реєстрація артеріального тиску при його прямому вимірюванні електроманометричним методом у сонній артерії, електрокардіограми в II стандартному відведенні та диференційованої тетраполярної реограми на приладі Polygraph System 6000 (Nikon Kokden, Японія) з швидкістю запису 1мм/с та 50мм/с.

Для оцінки системної гемодинаміки та насосної функції вимірювались наступні показники:

1. Систолічний артеріальний тиск
2. Діастолічний артеріальний тиск
3. Середній артеріальний тиск
4. Систолічний об'єм (CO) (методом реографії)

за формулою Кубичека

$$CO = (K \cdot I^2 \cdot A_p \cdot T_{\text{виг}}) / Z$$

де K - поправочний коефіцієнт

I - електропровідність крові

l - відстань між грудними електродами

Z базовий імпеданс

$A_p$  - амплітуда диференційованої програми

$T_{\text{виг}}$  - час вигнання

5 Частота серцевих скорочень (ЧСС)

6 Хвилинний об'єм крові (ХОК), що розраховувався за формулою

$$ХОК = CO \cdot ЧСС$$

Приклад6

Внутрішньовенне введення досліджуваних сполук (в яремну вену) виконували в дозах 0,1, 0,5, 1, 3, 5мг/кг.

Для визначення впливу цих сполук на ангіотензинові рецептори проводили тестування за допомогою препарату Angiotensin II, який вводили внутрішньовенно в дозі 1мг/кг до та після (через 5 хвилин) введення сполук (Ia-к).

Порівняння проводили з аналогом по структурі та дії - Лозартаном, який має гіпотензивний ефект та є блокатором ангіотензинових рецепторів.

В проведених дослідках встановлено, що Ангіотензин II при його внутрішньовенному введенні викликав закономірну гіпертензивну реакцію, яка реалізується через його зв'язування з ангіотензиновими рецепторами в гладеньких м'яцях судинної стінки. Спостерігалось підвищення артеріального тиску систолічного на 27,6%, а діастолічного на 24,2%. Блокатор ангіотензинових рецепторів Лозартан значно зменшував цю реакцію. Підвищення тиску на введення Ангіотензину після Лозартану відбувалось тільки на 9,7% та 8,7%. Тобто реакція зменшувалась 65-67%.

Частина речовин, що заявляються, які так само зменшують величину реакції на Ангіотензин II можна віднести до блокаторів ангіотензинових рецепторів так Іа відповідно зменшує гіпертензивний ефект Ангіотензину II на 51% та 57%, Ік на 38% та 42%, Іб на 43% та 46%.

Разом з тим внутрішньовенне введення Іа) навіть в стані спокою в контролі приводило до достовірного зменшення артеріального тиску систолічного на 19%, діастолічного на 22%. Тоді як у речовин Ік) та Іб) такого ефекту не спостерігалось.

Друга група речовин (згідно з табл 3) - речовини, що не попереджали підвищення артеріального тиску, який спричиняє Ангіотензин II. Тому вони ймовірно не блокують ангіотензинові рецептори, але їх внутрішньовенне введення в спокої та в контролі викликало зменшення артеріального тиску. Найбільше цей ефект виражений у Ів) зменшення систолічного тиску на 39%, діастолічного на 41%, Іі) - відповідно 23% та 25%, Іе) Іа) відповідно 45% та 50%. Тому їх можна віднести до сполук, що дають гіпотензивний ефект.

Дані біологічних випробувань синтезованих сполук Іа-к) приведено у таблицях 3 і 4.

Усі синтезовані препарати Іа-к) виявили гіпотензивну активність, яка порівнювалась з еталоном препаратом Лозартаном. Найбільшу активність виявили сполуки Іе) і Ів), активність яких в 4-5 разів перевищує етalon.

Біологічні випробування сполук Іа-к) довели, що всі вони виявляють гіпотензивну дію і можуть знайти використання в медицині, як активна субстанція для створення лікарських засобів, які застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань.

Даш про фізичні константи синтезованих фто  
ровмісних піпотензивних сполук та їх біологічну

активність наведено у таблицях 1 4

Таблиця 1

Фізичні константи дані спектроскопічного аналізу синтезованих сполук (Іа-Ік)

Сино- дука	Темпера- тура топ- лення, °C	Висл. %	Елементний аналіз						Брутто формула
			Знайдено			Нараховано			
			C	H	N	C	H	N	
Ia	98-101	61	55.02	3.51	13.01	54.21	3.61	13.08	$C_{26}H_{23}F_3N_4O$
Iб	101-103	66	60.40	4.08	15.36	59.78	4.15	15.05	$C_{27}H_{23}F_3N_4O$
Iв	118-120	60	62.01	4.68	16.02	61.41	4.56	16.52	$C_{28}H_{23}F_3N_4OS$
Iг	115-117	63	58.24	4.11	14.72	58.06	4.15	13.05	$C_{27}H_{23}F_3N_4S$
Iа	113-114	62	55.98	4.02	13.70	55.26	3.81	13.81	$C_{26}H_{23}F_3N_4S$
Iе	145-147	67	52.62	3.51	13.00	52.50	3.62	13.12	$C_{27}H_{23}F_3N_4O_2S$
Iж	128-131	63	54.14	2.95	16.52	54.96	3.81	16.73	$C_{28}H_{23}F_3N_4S$
Iз	132-135	71	52.30	2.55	15.11	52.18	2.74	15.21	$C_{26}H_{23}F_3N_4S$
И	142-145	64	49.01	2.42	14.14	48.48	2.51	13.95	$C_{25}H_{23}F_3N_4S$
Ик	158-161	61	55.24	4.30	16.01	55.12	4.43	16.07	$C_{28}H_{23}ClF_3N_4O$

Таблиця 2

Дані спектрав ядерного магнітного резонансу  $^1H$  і  $^{19}F$  синтезованих сполук (Іа-Ік)

Сполука	ЯМР $^1H$ і $^{19}F$
Ia	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.91 (т 3H) 1.38 (м 2H) 1.75 (м 2H) 2.85 (т 2H) 5.67 (с 2H) 7.2-8.1 (м 11H аром.) 8.45 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -84.15 (с 3F) -92.90 (с 2F) -103.56 (с 2F) -107.13 (с 2F)
Iб	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.89 (т 3H) 1.39 (м 2H) 1.75 (м 2H) 2.84 (т 2H) 5.55 (с 2H) 7.1-8.1 (м 11H аром.) 8.4 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -84.15 (с 3F) -92.90 (с 2F)
Iв	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.95 (т 3H) 1.37 (м 2H) 1.74 (м 2H) 2.84 (т 2H) 5.51 (с 2H) 7.1-8.1 (м 11H аром.) 8.4 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -43.60 (с 3F)
Iг	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.90 (т 3H) 1.39 (м 2H) 1.74 (м 2H) 2.81 (т 2H) 5.54 (с 2H) 7.1-8.1 (м 11H аром.) 8.34 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -82.19 (с 3F) -91.98 (с 2F)
Iж	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.95 (т 3H) 1.38 (м 2H) 1.74 (м 2H) 2.81 (т 2H) 5.54 (с 2H) 7.2-8.0 (м 11H аром.) 8.29 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -80.51 (с 3F) -91.71 (с 2F) -124.20 (с 2F)
Iз	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.89 (т 3H) 1.43 (м 2H) 1.86 (м 2H) 3.09 (т 2H) 5.56 (с 2H) 7.1-8.1 (м 11H аром.) 8.29 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -80.46 (с 3F) -111.62 (с 2F) -123.96 (с 2F)
Iж	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 5.87 (с 2H) 7.3-7.9 (м 12H) 8.3 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -82.52 (с 3F) -90.20 (с 2F)
Iз	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 5.88 (с 2H) 7.3-7.9 (м 12H) 8.3 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -80.18 (с 3F) -85.96 (с 2F) -123.63 (с 2F)
И	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 5.88 (с 2H) 7.3-7.9 (м 12H) 8.3 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -81.52 (с 3F) -86.69 (с 2F) -120.35 (с 2F) -126.05 (с 2F)
Ик	$^1H$ ( $CDCl_3$ , TMC) д 0.89 (т 3H) 1.30 (м 2H) 1.56 (м 2H) 2.64 (т 2H) 4.37 (м 2H) 5.23 (т OH) 5.56 (с 2H) 7.0-8.1 (м 8H аром.) 8.5 (с NH) $^{19}F$ ( $CDCl_3$ , $CFCl_3$ ) д -102.52 (с 2F) -106.92 (с 2F)

Таблиця 3

Зміни системної гемодинаміки при введенні сполук, що  
закладаються в дозі 3 мг/кг в порівнянні з постійним препаратом  
Лозартаном

Спо- лука	АТ сист			АТ диаст			ЧСС			СО		
	поч.	п.в.	%	поч.	п.в.	%	поч.	п.в.	%	поч.	п.в.	%
Лозартан	130	120	8,4	104	95	8,8	315	307	1,9	3,58	3,66	15,0
Иа	172	144	19,0	116	95	22,0	400	375	6,25	3,0	3,0	0
Иб	143	139	3,1	107	97	11,4	315	315	0	2,25	3,0	25,0
Ив	139	74	45,0	121	51	55,0	382	324	19,0	5,0	5,83	16,0
Иж	133	111	13,0	110	90	16,0	333	321	3,7	3,5	5,0	51,0
Ив	139	83	39,0	114	66	41,0	285	257	17,0	3,0	3,67	22,0
Иг	122	113	7,0	102	84	16,0	281	254	11,6	4,0	5,5	36,0
И	112	89	23,0	93	63	29,0	308	280	6,6	3,0	3,0	0
Ик	132	128	4,0	114	108	6,8	375	307	16,0	2,0	2,5	16
Ид	134	115	12,0	100	85	15,0	300	280	6,6	3,0	3,0	0

Таблиця 4

Вплив Ангіотензину II на артеріальний тиск до та після введення  
речовин, що закладаються (Іа-Ік)

Сполука	Сист. тиск мм рт.ст.	%	Диаст. тиск мм рт.ст.	%
Ангіотензин	35,6±6,3	27,6	25,6±	24,2
Лозартан	12,0±3,2	9,7	6,0±3,3	8,7
Иа	11,5±4,6	13,4	7,2±3,4	10,3
Иб	15,4±3,3	16,0	12,8±3,8	13,0
Ив	40,0±9,3	48,0	50,0±8,8	48,0
Иж	27,0±3,8	24,0	29,0±6,3	32,0
Ив	32,0±4,2	26,0	30,0±5,1	30,0
Иг	34,0±5,5	28,0	33,0±4,3	29,0
И	32,0±4,3	27,0	33,0±5,0	35,0
Ик	16,6±4,3	17,0	13,2±5,3	14,0
Ид	35,3±5,3	27,0	33,3±5,4	29,0

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71