

(19)



(10) **LT IP1518 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1518**

(51) Int. Cl. (2006): **C07D 257/00**
C07D 413/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **209/91, 1991 01 31, AT**
5010741, 1992 01 30, SU

(71) Pareiškėjas:

**CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT m.b.H, St.
Peter Str. 25, A-4021 Linz, AT**

(72) Išradėjas:

Dieter BINDER, AT
Josef WEINBERGER, AT
Andreas KOCH, AT

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabalienės kontora METIDA, Verslo
centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Nauji tetrazolo dariniai, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija, į kurią įeina
šie junginiai**

(57) Referatas:

—

**NAUJI TETRAZOLO DARINIAI, JŲ GAVIMO BŪDAS IR FARMACINĖ
KOMPOZICIJA ŠIŲ DARINIŲ PAGRINDU**

Aprašymas

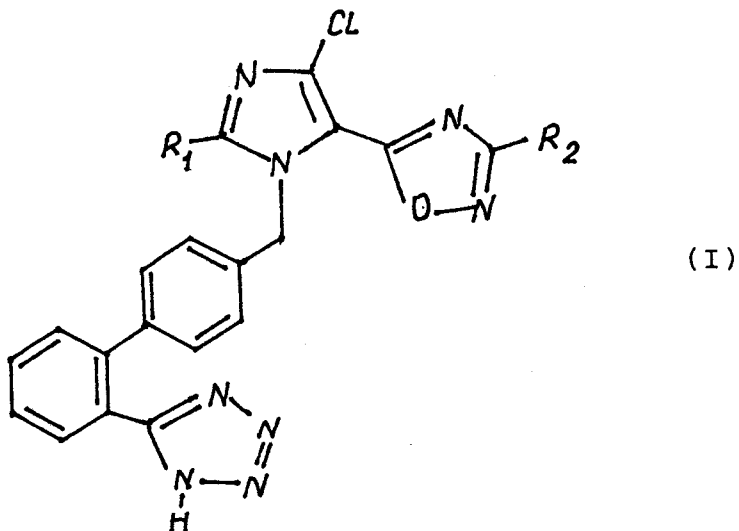
Išradimas skirtas naujiems terapiškai vertingiems tetrazolo dariniams, jų gavimo būdui ir šių darinių pritaikymui.

Iš literatūros žinoma daug junginių, kurie gali būti naudojami gydant angiotenzino II sukeltą aukštą kraujo spaudimą.

Žinomas angiotenzino II receptoriaus antagonistas - DuP 753 /2-n-butil-4-chlor-5-oksimetil-1-/2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil/imidazolas / - aprašytas, pavyzdžiui, P.C.Wong ir kt., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1990, vol. 255, p. 211-217. Tačiau DuP 753, kai jis naudojamas in vivo, virsta nesugebančiu konkuruoti metabolitu - EXP 3174 /2-n-butil-4-chlor-1-/2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil/-imidazol-5-karbonine rūgštimi /- kuri daugiausia yra atsakinga už DuP 753 veikimo trukmę. Nesugebančių konkuruoti antagonistų trūkumas yra tas, kad jie negrįžtamai susijungia su receptoriumi ir sukelia ląstelės struktūros pakitimus.

Šio išradimo tikslas yra rasti grynai konkurentabilius antagonistus, kurie neduoda jokių nesugebančių konkuruoti metabolitų. Šiuo metu šį uždavinį galima netikėtai išspręsti, panaudojant išradime aprašomus junginius.

Todėl išradimo objektas yra nauji tetrazolo dariniai, kurių formulė (I):



kurioje

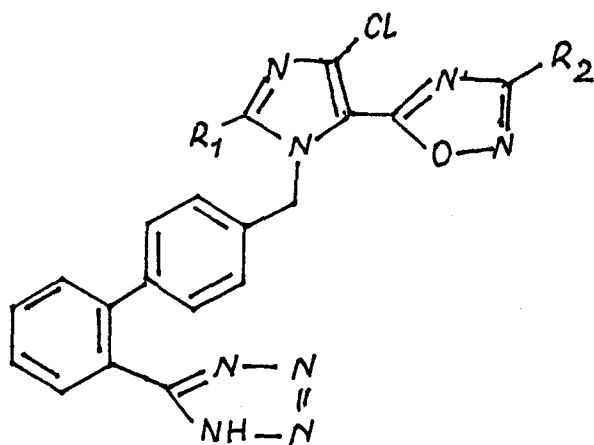
R_1 yra sotaus arba nesotaus, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_2 -alkilo liekana, o

R_2 yra metilas arba etilas,

o taip pat ir jų farmakologiškai tinkamos druskos.

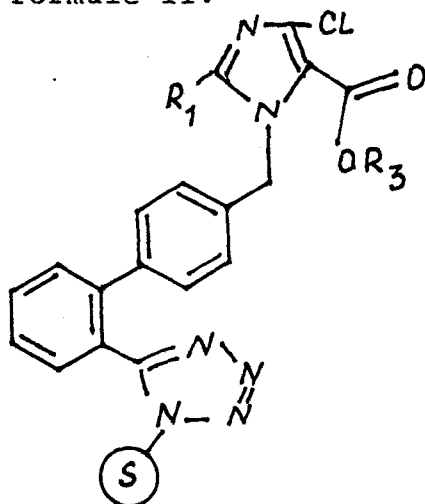
I formulėje R_1 yra sotaus arba nesotaus, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo liekana, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, antr.-butilas, tret.-butilas, heksilas, etenilas, propenilas, heksenilas. Tinkamiausi yra junginiai, kuriuose R_1 yra butilas, o taip pat tokie, kuriuose R_2 yra metilas.

Be to, išradimas apima ir junginių, kurių formulė (I):



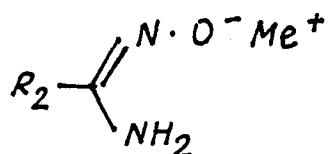
(I)

kurioje R_1 yra sotaus arba nesotaus, tiesios arba šakotos gran-
dinės C_1-C_6 -alkilo liekana, o R_2 yra metilas arba etilas, bei jų
farmakologiškai tinkamų druskų, gavimo būdą, kuris skiriasi tuo,
kad junginiai, kurių formulė II:



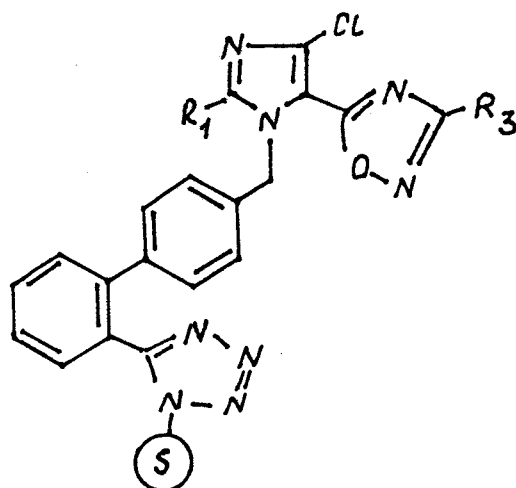
(II)

kurioje R_1 turi aukščiau aprašytas reikšmes, R_3 yra metilas ar-
ba etilas, o S yra apsauginė grupė,
inertiniame reakcijos sąlygomis organiniame tirpiklyje ir inerti-
nių dujų atmosferoje veikiami junginiais, kurių formulė III:



(III)

kurioje R_2 yra metilas arba etilas, o Me yra natris arba kalis;
reakcijoje susidaro junginiai, kurių formulė IV:



(IV)

kurioje R_1 ir R_2 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o po to atskeliama apsauginė grupė.

Išradime siūloma reakcija atliekama taip: III formulės junginio suspensija inertiniame reakcijos sąlygomis tirpiklyje, bevandeniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, eteryje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dietilo eteris arba dioksanas, inertinių dujų, tokių kaip, pavyzdžiui, argonas, helis arba azotas, atmosferoje veikiama II formulės junginiu, ištirpintu tokiame pačiame tirpiklyje. Reakcijos temperatūra yra apie $-20 - +40^{\circ}\text{C}$ geriausia nuo -10°C iki $+20^{\circ}\text{C}$; reakcijos trukmė, priklausomai nuo atitinkamų reakcijos komponentų ir reakcijos sąlygų, yra 2-40 valandų, geriausia 2-20 valandų. Apsauginėmis grupėmis naudojamos, pavyzdžiui, trifenilmetilo, benzilo, p-nitrobenzilo arba 1-etoksietilo grupės.

Apsauginė "S" grupė nuo gautų IV formulės junginių atskeliama, priklausomai nuo panaudotos apsauginės grupės, pavyzdžiui, maišant su HBr/ledinės acto rūgšties mišiniu chloroforme arba trifluoroacto rūgštimi chloroforme kambario temperatūroje, arba geriau, šildant žemesniajame alifatiniam alkoholyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, metanolis arba etanolis.

II ir III formulės junginiai yra žinomi iš literatūros (T.Hirotsu ir kt., J.Chem. Soc. Dalton, 4609, 1986; D.J. Carini ir kt. Europos patentas Nr. 0 324 377, 1989).

I formulės junginius žinomais metodais, panaudojant neorganines arba organines bazines, galima paversti jų farmaciškai tinkamomis druskomis. Druskas galima gauti, pavyzdžiui, I formulės junginius tirpinant tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, vandenyje, žemesniajame alifatiniam alkoholyje, eteri, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dioksanas, dietilo eteris, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido ir pridėdant ekvivalentinį kiekį norimos bazės; tirpalas gerai maišomas, o pasibaigus druskų susidarymui, tirpiklis išgarinamas.

Jeigu reikia, išskirtos druskos gali būti perkristalinamos.

Farmaciškai tinkamos druskos yra, pavyzdžiui, metalų, ypač šarminių ir žemės šarminių metalų, druskos, tokios kaip natrio, kalio, magnio arba kalcio druskos. Kitos farmaciškai tinkamos druskos yra, pavyzdžiui, lengvai kristalinamos amonio druskos. Šios pastarosios druskos yra amoniako arba organinių amonų, pavyzdžiui, mono-, di- arba trialkil-, cikloalkil-aminų arba oksialkilaminų, alkilendiaminų, arba oksialkil-, arilalkil- arba alkilamonio bazių dariniai, kaip pavyzdžiui, metilaminas, dietilaminas, trietilaminas, dicikloheksilaminas, trietanolaminas, etilendiaminas, tris-(oksimetil)aminometanas, benziltrimetilamonio hidroksidas ir pan.

Naujieji I formulės junginiai ir jų druskos oralinio panaudojimo atveju yra efektyvios ir slopina kraujagyslių susitraukimą ir angiotensino II sukeltą kraujospūdžio padidėjimą.

Bandymuose su gyvuliukais šie junginiai turi puikų kraujospūdį mažinantį poveikį.

VAIS... ENTU BUL

Pavyzdžiui, (1 pav.) angiotenzino poveikis-dozė kreivė, skaičiuojant pagal dozę ir konkurentabilumą, yra pasislinkusi į dešinę. Iš palyginimo bandymų su DuP 753 (2 pav.) matoma, kad ši medžiaga in vitro bandymuose veikia konkuruojančiai, tačiau in vivo bandymuose (3 pav.) ji virsta į aktyvų, nesugebantį konkuruoti metabolitą, kurio poveikis trunka ilgiau, lyginant su išradime siūlomais junginiais. Wong ir kt., JPET, 1990, vol.255, p. 211-217 tyrimai parodė, kad šis aktyvus metabolitas, EXP3174, yra nekonkurentabilus, negrįžtamas angiotenzino II receptoriaus antagonistas, atsakingas už ilgalaikį poveikį.

Priešingai, išradime siūlomi junginiai grįžtamai susiriša su receptoriumi, taigi jie nepakinta arba nesuskyla. Šis grįžtamas surišimas apsprendžia trumpesnę poveikį, ir todėl šios medžiagos veikia be aktyvaus, nekonkurentabilaus metabolito.

Remiantis šiomis farmakologinėmis savybėmis, individualūs naujieji junginiai arba jų mišiniai su kitomis veikliosiomis medžiagomis įprastų galeninių kompozicijų formoje gali rasti pritaikymą kaip vaistai, gydant aukštą kraujospūdį ir kitus širdies-kraujagyslių susirgimus.

Toliau, išradimas skirtas vaistinėms medžiagoms, kurios randa pritaikymą, pavyzdžiui, farmacinių preparatų, į kuriuos įeina išradime siūlomi I formulės junginiai arba jų druskos, mišinyje su vienu arba keletu tinkamų įvedimui į organizmą per skrandį arba parenteriniam vartojimui, farmacinių organinių arba neorganinių medžiagų, tokių kaip, pavyzdžiui, vanduo, gumiarabikas, pieno cukrus, krakmolas, magnio stearatas, talkas, augaliniai aliejai, polialkilenglikoliai, vazelinai ir pan., formoje.

Farmaciniai preparatai gali būti kietoje formoje, pavyzdžiui, tabletės, padengtos plėvele tabletės, dražė, žvakutės, kapsulės, mikrokapsulės, arba skystoje formoje, pavyzdžiui, tirpalai, in-

VALS... ENTU BUK

jekcijoms skirti tirpalai, suspensijos arba emulsijos, arba sąstatų su prolanguotu veikliosios medžiagos išsiskyrimu forme. Esant reikalui, šie sąstatai sterilizuojami ir/arba juose yra pagalbinės medžiagos, tokios kaip konservantai, stabilizatoriai arba emulgatoriai, osmoso slėgio pakeitimui skirtos druskos arba buferiai.

Kai kuriais atvejais į farmacinius preparatus gali įeiti išradime siūlomi junginiai kartu su kitomis terapiškai vertingomis medžiagomis. Išradime siūlomi junginiai kartu su šiomis medžiagomis, o taip pat su aukščiau minėtomis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba medžiagomis, vartojamomis kaip pagrindas, gali būti paverstos į kombinuotus vaistinius preparatus.

Naujųjų junginių tinkama dozė yra apie 4-200 mg/parai; tinkamiausia dozė vienam pacientui yra apie 60-200 mg, tačiau priklausomai nuo gydomo paciento stovio galimos ir kitokios dozės. Naujieji junginiai gali būti vartojami oraliniu būdu ir padalinti į kelias dozes.

Išradime siūlomose farmacinėse kompozicijose naujųjų junginių kiekis gali būti apie 4-200 mg vienoje tabletėje, geriausia apie 20-50 mg; likusią dalį sudaro farmaciškai tinkamas užpildas.

Pavyzdžiai

l p a v y z d y s

5-/4-(2-butyl-4-chlor-5-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-imidazolyl-methyl)-biphenyl-2-yl-/-1-triphenylmethyl-1H-tetrazolas

Į 0,28 g (0,0038 mol) N-oksietanimidamido tirpalą 20-je ml absoliutaus THF pridedama 0,09 g (0,0038 mol) natrio hidrido ir ši suspensija šildoma 1 valandą su molekuliniiais tinkleliais azoto atmosferoje 60 °C temperatūroje. Mišinys atšaldomas iki 0 °C ir į jį greitai sulašinamas 2,20 g (0,0032 mol) 1-/(2-(N-

VALS... ENTJ ECU

-trifenilmetiltetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil/-3-butil-4-chlor-
-1H-imidazolkarboninės rūgšties metilo esterio tirpalas 45-se ml
absoliutaus THF. Suspensija pašildoma iki kambario temperatūros
ir maišoma 18 valandų. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, o filt-
ratas išgarinamas vakuume. Į liekaną pridedama 10 ml vandens ir
10 ml etilacetato, suplakama, atskiriami sluoksniai ir vandeni-
nis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml). Sumaišyti
organiniai sluoksniai džiovinami natrio sulfatu, nufiltruojama
ir tirpiklis nugarinamas. Produktas valomas chromatografuojant
per kolonėlę (KG 60, 30 g; eliuentas - toluolas:etilacetatas
10:1). Laikant produktą eteryje, susidaro kristalai.

Išeiga: 1,00 g bespalvių kristalų (43 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 175-177 °C (acetonas).

Plonasluoksnė chromatografija: tirpiklis - toluolas:etilace-
tatas, 10:1; $R_f = 0,4$.

Elementinė analizė: $C_{43}H_{37}N_8ClO$; mol. sv.: 717,28

išskaičiuota, %: C 72,01 H 5,20 N 15,62

rasta, %: 71,80 5,37 15,68

1H -BMR ($CDCl_3$), δ (m.d.): 7,93-7,87 (multipletas, 1H, Bz-H_{3'});
7,63-7,47 (multipletas, 2H, Bz-H₅, -H₆); 7,41-7,26 (multiple-
tas, 1H, Bz-H₄); 7,39-7,28 (multipletas, 10H, Bz -H); 7,11;
7,07; 6,78; 6,72 (A_2B_2 ; 4H; Bz-H₂, -H₆ ir Bz-H₃, -H₅); 6,99-6,89
(multipletas, 6H, Bz-H); 5,67 (singletas, 2H, Im-CH₂-Bz); 2,53
(tripletas, 2H, Bu₁-CH₂); 2,35 (singletas, 3H, -CH₃); 1,63
(multipletas, 2H, Bu₂-CH₂); 1,22 (multipletas, 2H, Bu₃-CH₂); 0,84
(tripletas, 3H, Bu-CH₃).

^{13}C -BMR ($CDCl_3$), δ (m.d.): 166,68; 163,92; 153,06; 141,21;
140,94; 134,16; 130,72; 130,21; 129,98; 129,83; 128,26; 127,61;
126,22; 125,53; 113,83; 82,87; 48,49; 29,29; 26,94; 22,31; 13,70;
11,51.

VALS... ESTU BUL

5-/4'-(2-butyl-4-chlor-5-/3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1-imid-
azolil-metil)bifenil-2-il/-1H-tetrazolas

0,40 g (0,0006 mol) 5-/4'-(2-butyl-4-chlor-5-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1-imidazolil-metil)-bifenil-2-il/-trifenil-metil-1H-tetrazolo suspenduojama 12 ml metanolio ir virinama dvi valandas. Tirpiklis nugarinamas, liekana virinama su 3 ml dietilo eterio ir susidarę kristalai nufiltruojami. Produktas valomas aktyvuota anglimi ir perkristalinant iš etilacetato.

Išga: 0,10 g bespalvių kristalų (35 % nuo teorinio kiekio).

Lyd. temp.: 178-180 °C (etilacetatas).

Plonasluoksnė chromatografija: tirpiklis - benzolas:dioksanas:acto rūgštis 8:1:1; $R_f = 0,6$.

Elementinė analizė: $C_{24}H_{23}N_8ClO$; mol. sv. 474,96

Išskaičiuota, %: C 60,69 H 4,88 N 23,59

Rasta, %: 60,51 4,94 23,29

1H -BMR ($CDCl_3$), δ (m.d.): 7,93-7,87 (multipletas, 1H, Bz- H_3); 7,63-7,47 (multipletas, 2H, Bz- H_5 , - H_6); 7,41-7,26 (multipletas, 1H, Bz- H_4); 7,11; 7,07; 6,92; 6,87 (A_2B_2 ; 4H, Bz- H_2 , - H_6 ir Bz- H_3 , - H_5); 5,67 (singletas, 2H, Im- CH_2 -Bz); 2,53 (tripletas, 2H, Bu₁- CH_2); 2,35 (singletas, 3H, - CH_3); 1,63 (multipletas, 2H, Bu₂- CH_2); 1,22 (multipletas, 2H, Bu₃- CH_2); 0,84 (tripletas, 3H, Bu- CH_3).

^{13}C -BMR ($CDCl_3$), δ (m.d.): 166,94; 166,36; 153,01; 140,58; 139,30; 135,51; 135,16; 131,38; 130,79; 130,66; 129,60; 128,42; 126,25; 122,89; 113,54; 48,59; 28,56; 26,74; 22,27; 13,66; 11,54.

2 P a v y z d y s

Medžiagos, gautos 1-me pavyzdyje (1 junginys), antagonistinis poveikis į angiotenzin-II-receptorių, lyginant su standartine medžiaga DuP 753

a) Izoliuota žiurkės aorta

Izometriniu būdu, iš anksto nepaveikus arba paveikus 1 junginiu (arba DuP 753) (po 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} mol/l) nustatomos angiotenzino II (10^{-10} - 10^{-7} mol/l) kumuliatyvinės dozė-poveikis kreivės ir rezultatai atvaizduojami procentais, skaičiuojant nuo maksimalaus noradrenalino sukkelto susitraukimo (10^{-5} mol/l). ED_{50} ir pA_2 reikšmės išskaičiuojamos (1 ir 2 pav.).

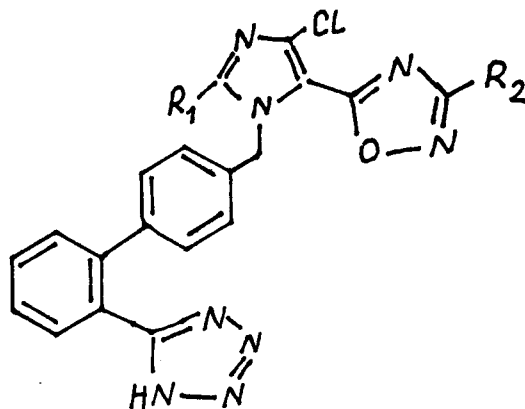
b) Narkotizuota, normotenzinė žiurkė

Pradžioje bandymo ir kas 15 minučių po medžiagos įvedimo į dvylikapirštę žarną (i.d.) į veną įleidžiamas angiotenzinas II (1 mg/kg, i.v.). (3 pav.)

VAISIAUSIS
1980 M. RUGP. 10 D.

Išradimo apibrėžtis

1. Nauji tetrazolo dariniai, kurių formulė (I):



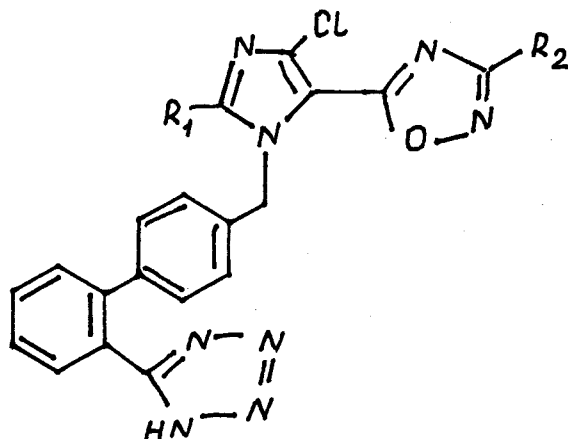
(I)

kurioje R_1 yra soti arba nesoti, linijinės arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo liekana, o R_2 yra metilas arba etilas, bei jų farmaciškai tinkamos druskos, pasižyminčios antagonistinėmis savybėmis angiotenzino II receptoriui.

2. I formulės junginiai pagal 1 p., kuriuose R_1 yra butilas.

3. 5-/4'-(2-butil-4-chlor-5-(3-metil-1,2,4-oksadiazol-5-il)-1-imidazolilmetil)-bifenil-2-il/-1H-tetrazolas.

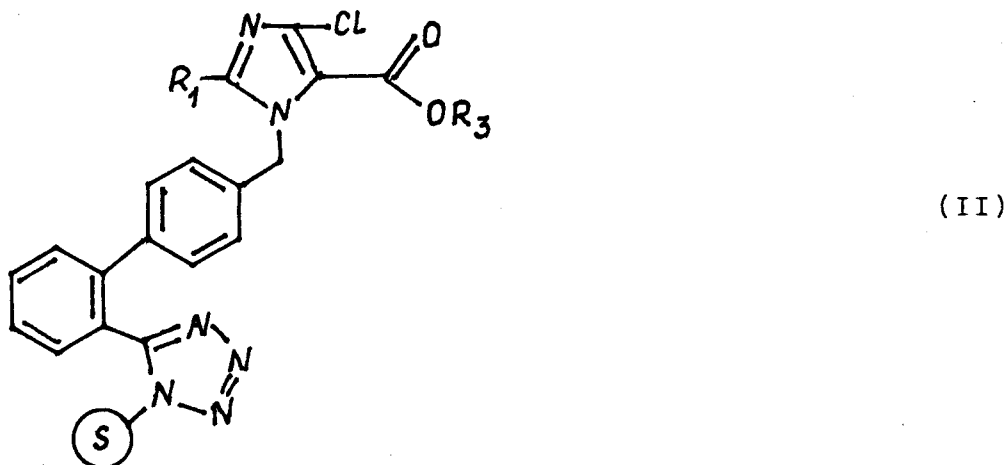
4. Junginių, kurių formulė (I):



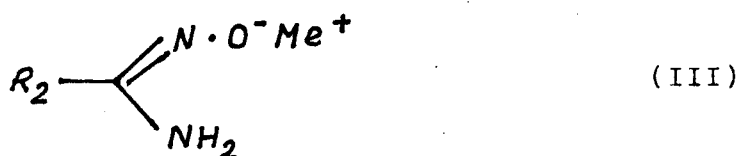
(I)

VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

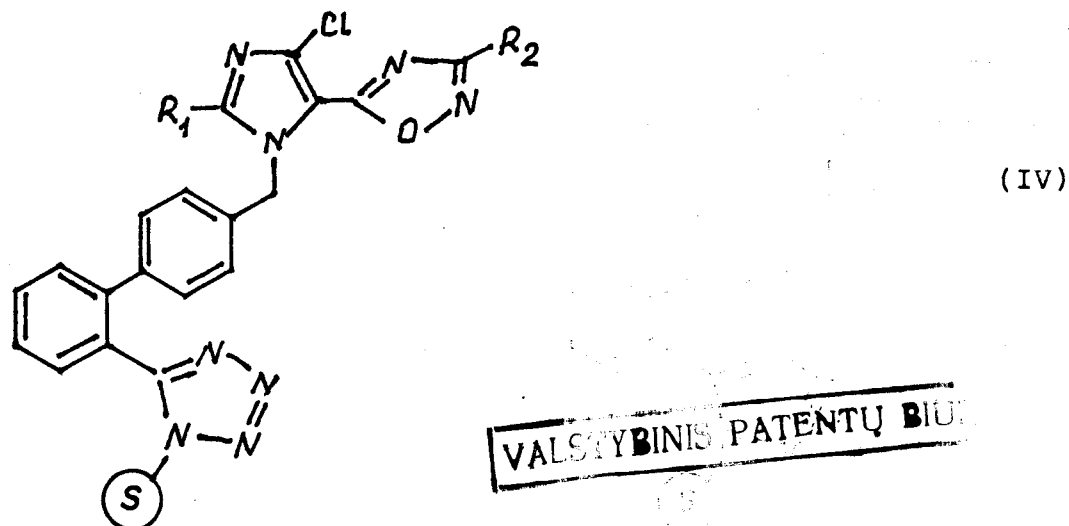
kurioje R_1 yra soti arba nesoti, linijinės arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo liekana, o R_2 yra metilas arba etilas, bei jų farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad junginiai, kurių formulė (II):



kurioje R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, R_3 yra metilas arba etilas, o S yra apsauginė grupė, veikiami junginiais, kurių formulė (III):



kurioje R_2 yra metilas arba etilas, o Me yra natris arba kalis, inertiniame reakcijos sąlygomis organiniame tirpiklyje inertinių dujų atmosferoje, susidarant junginiams, kurių formulė (IV):



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

kurioje R_1 ir R_2 turi aukščiau aprašytas reikšmes, po to, iš šių junginių atskeliama apsauginė grupė.

5. Būdas pagal 4 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apsauginė grupė atskeliama, veikiant stipriomis rūgštimis arba šildant su žemesniaisiais alifatiniais alkoholiais.

6. Būdas pagal 4 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apsaugine grupe naudojama trifenilmetilo grupė.

7. Farmaciniai preparatai, į kuriuos įeina I formulės junginiai pagal 1 p., bei jų druskos kartu su įprastomis galeninėmis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba medžiagomis, naudojamomis kaip pagrindas.

8. Farmaciniai preparatai, į kuriuos įeina I formulės junginiai pagal 1 p., bei jų druskos kartu su kitomis terapiškai vertingomis biologiškai aktyviomis medžiagomis, o taip pat ir įprastomis galeninėmis pagalbinėmis medžiagomis ir/arba medžiagomis, naudojamomis kaip pagrindas.

9. Junginiai pagal 1 p. ir jų druskos, kaip vaistų biologiškai aktyvios medžiagos, susirgimų, kuriuos galima gydyti arba palengvinti būseną, slopinant angiotenziną II, gydymui.

10. Junginiai pagal 1 p., kaip kraujo spaudimą mažinančios vaistinės medžiagos.

1 paveikslėlis

Izoliuota žiurkės aorta

1 junginio dozė-poveikis kreivė

Angiotenzinas II

n=8

ED₅₀=7,9·10⁻¹⁰ mol/l

—●—●—●—

+10⁻⁸ mol/l

1 junginio

n=8

ED₅₀=7,9·10⁻⁹ mol/l

—■—■—■—

+10⁻⁷ mol/l

1 junginio

n=8

ED₅₀=1,9·10⁻⁸ mol/l

—◆—◆—◆—

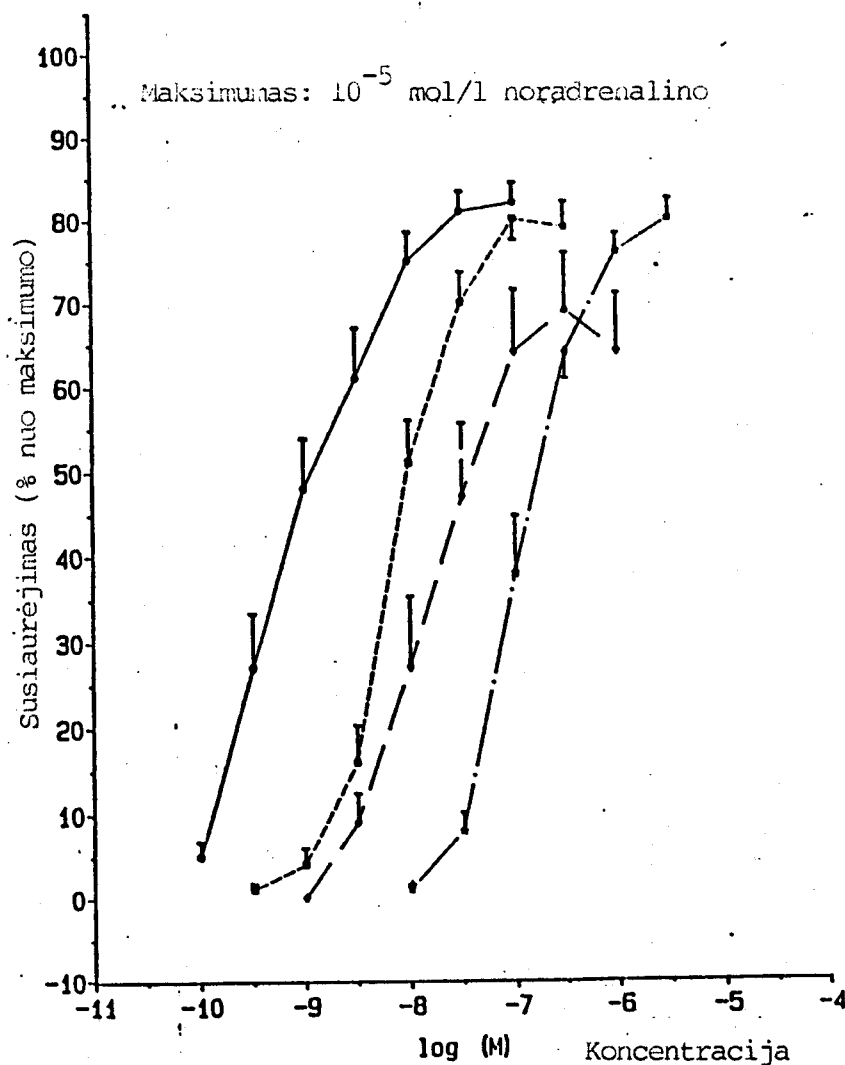
+10⁻⁶ mol/l

1 junginio

n=8

ED₅₀=1,7·10⁻⁷ mol/l

—*—*—*—

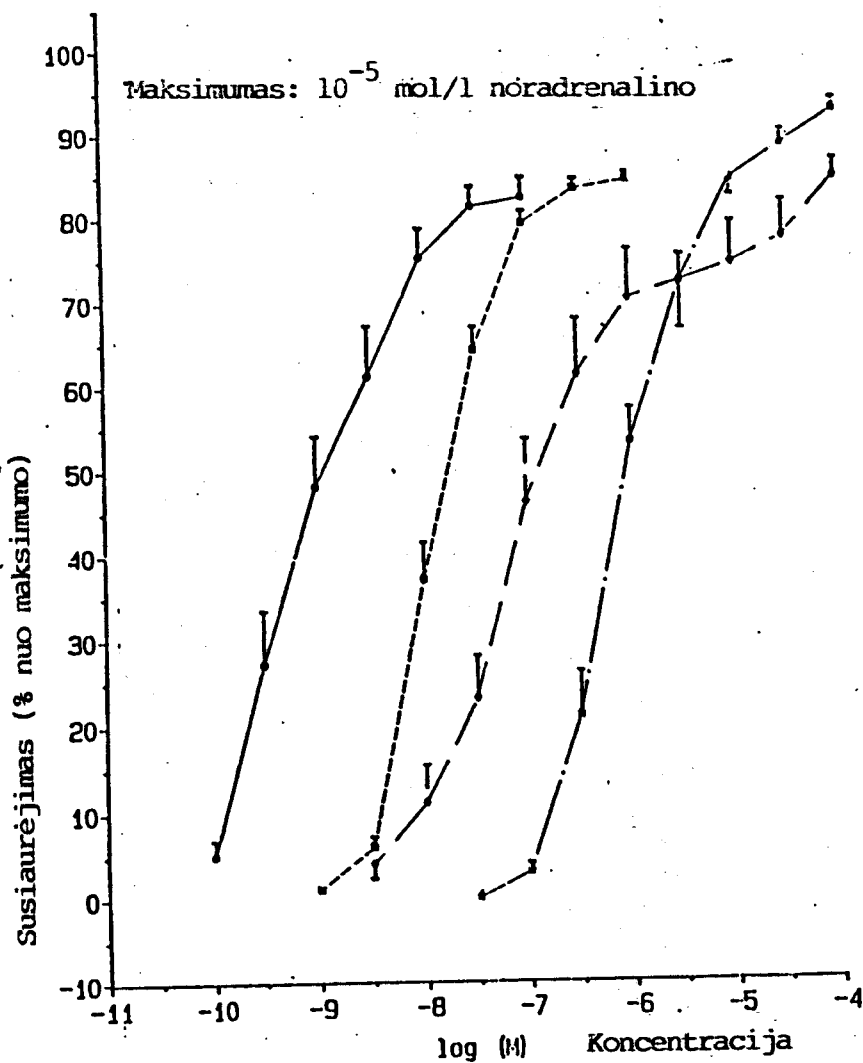


2 paveikslėlis

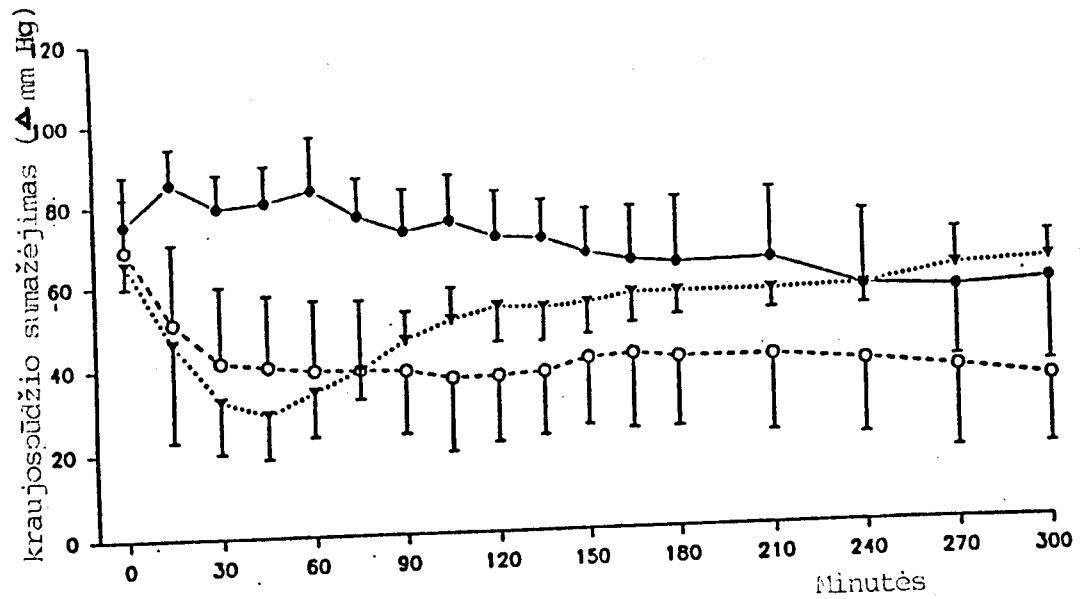
Izoliuota žiurkės aorta

DuP 753 dozė-poveikis kreivė

Angiotenzinas II	$+10^{-8}$ mol/l DuP 753	$+10^{-7}$ mol/l DuP 753	$+10^{-6}$ mol/l DuP 753
n=8	n=8	n=8	n=8
ED ₅₀ = $7,9 \cdot 10^{-10}$ mol/l	ED ₅₀ = $1,6 \cdot 10^{-8}$ mol/l	ED ₅₀ = $1,4 \cdot 10^{-7}$ mol/l	ED ₅₀ = $1,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l
—●—●—●—	—■—■—■—	—◆—◆—◆—	—*—*—*—



- Kontrolė Methocel 0,5 % i.d.
- DuP 753 10 mg/kg, i.d.
- ▼ 1 junginys 30 mg/kg, i.d.



3 paveikslėlis

1 junginio ir DuP 753 poveikis į angiotenzino II sukeltą vidutinio arterinio kraujo spaudimo padidėjimą bandymuose su narkotizuotomis, normotenzinėmis žiurkėmis (n = 4)