

(19)



(10) **LT 3469 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3469**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 403/10,
A61K 31/395**

(21) Paraiškos numeris: **IP598**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 02**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(72) Išradėjas:
**Josef Weinberger, AT
Dieter Binder, AT**

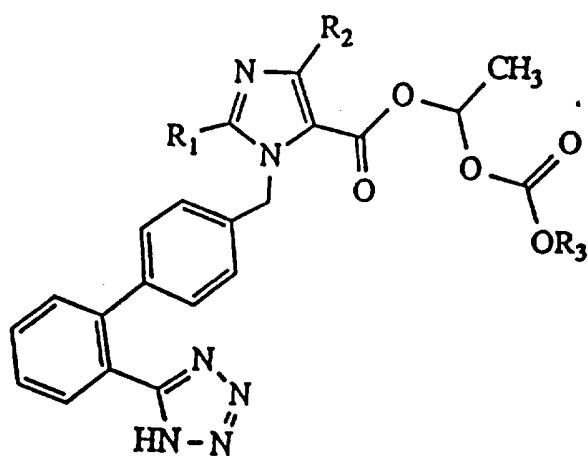
(73) Patento savininkas:
**CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT m.b.H, St. Peter
Str. 25, A-4021 Linz, AT**

(74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Nauji imidazol-5-karboksirūgšties darinių acilaliai, jų gavimo ir panaudojimo būdas

(57) Referatas:

Nauji imidazol-5-karboksi rūgščių acilaliai, atitinkantys bendrą formulę:



(I).

kurioje: R₁ - konkrečiu atveju nesotus tiesialinijinis alkilas su 1-6 anglies atomais, R₂ - vandenilis, chloras, bromas, jodas arba CF₃ ir R₃ C₁-C₁₀ - alkilas, C₃-C₇ - cikloalkilas arba benzilas bei jų farmakologiškai piimtinos druskos.

Išradimo objektu yra nauji svarbūs gydymui imidazol-5-karboksirūgšties darinių acilaliai ir jų druskos, jų sintezės būdas bei jų panaudojimas kraujospūdį mažinančiuose medikamentuose.

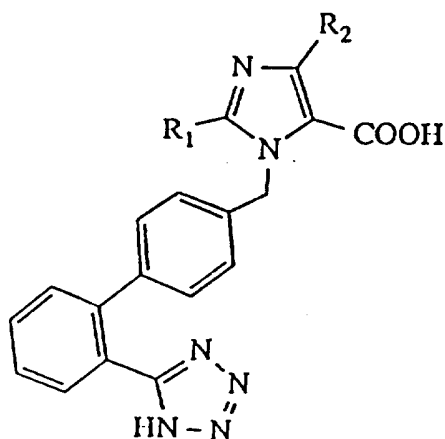
5

Jau dabar žinoma daug junginių, kuriuos galima būtų panaudoti angiotenzino II sąlygojamo padidinto kraujospūdžio gydymui.

- 10 Žinomas angiotenzino II receptorių-antipodas DUP 753 (2n-butyl-4-chlor-5-hidroksimetil-1-((2'-1-H-tetrazol-5-il)difenil-4-il)-metil)imidazolas) yra aprašytas, pavyzdžiui: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, P.C. Wong et al. 1990, vol. 225, S. 211-
15 217. Tačiau naudojant Dup 753 in vivo jis pavirsta nekonkurenciniais metabolitais EXP 3174, (2-n-butyl-4-chlor-1-(1H-tetrazol-5-il)difenil-4-il)metil)imidazol-5-karboksirūgštimis, pastarieji dydžia dalimi sąlygoja Dup 753 poveikio trukmę. Ne konkurencinių antipodų trūkumas yra tai, kad jie negrįžtamai susijungia su receptoriu ir ten iššaukia ląstelių struktūros pakitimą.
20

- EP paraiškoje Nr.0253310 be kita ko aprašyta angiotenzino II receptorių blokuojančios imidazolkarboksirūgštys, pasižyminčios ypatingu aktyvumu bei atitinkančios formulę

30

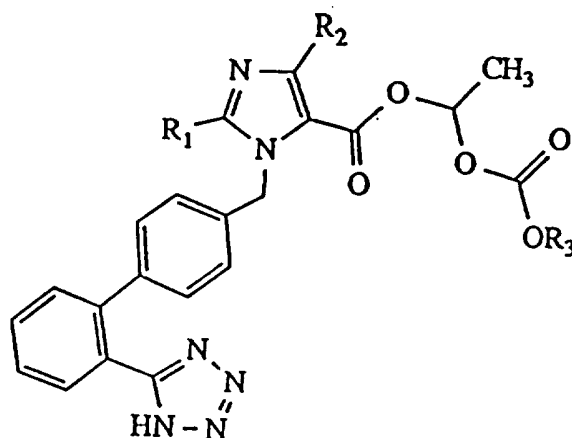


(I'),

Kurioje gali būti: R_1 - nesotus, nešakotas alikas su 1-6 anglies atomais grandinėje; R_2 - vandenilis, chloras, bromas, jodas ir CF_3 . Šie junginiai leidžiant į veną ypač efektyviai sumažina kraujospūdį. Jų trūkumas yra tai, kad vartojant į vidų jie rezorbuojasi tik labai nežymiai ir pasiekiamas mažesnis efektyvumas, arba jų dozė turi būti padidinta.

Šio išradimo tinkslas tuo būdu buvo surasti grynai konkurencinius antipodus, kurie vartojami į vidų išskirtų daugkart geresne rezorbcija ir taip pat didesniu efektyvumu negu karboninės rūgštys, atitinkančios bendrą formulę (I'), ir perėję per virš-kinimo traktą kraujyje būtų laisvų karboksirūgščių pavidale.

Siūlomo išradimo objektu, tuo būdu, yra nauji junginiai atitinkantys bendrą formulę:



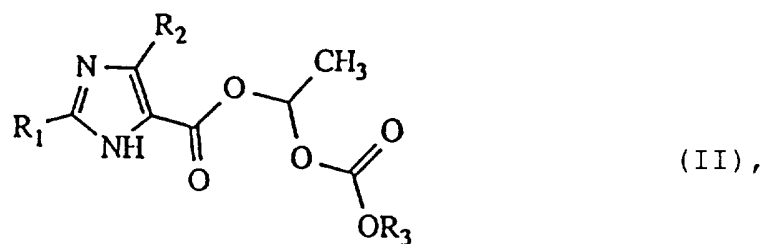
(I),

kurioje: R_1 - konkrečiu atveju nesotus tiesialinijinis alikilas su 1-6 anglies atomais, R_2 - vandenilis, chloras, bromas, jodas arba CF_3 ir R_3 - C_1 - C_{10} -alikilas, C_3 - C_7 -cikloalikilas arba benzilas bei jų farmakologiškai priimtinos druskos. Pranašesnė junginių klasė yra ta, kurioje R_1 - butilas, R_2 - chloras, R_3 - etilas.

Kitas siūlomo išradimo objektas yra naujų junginių atitinkančių formulę (I), kurioje R_1 , R_2 ir R_3 atitinka aukščiau įvardintus, sintezės būdas, kurio esmė tame, jog stadijoje a) junginys, atitinkantis formulę,

5

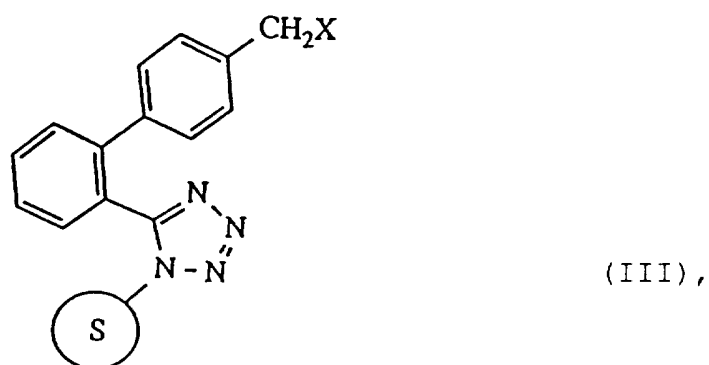
10



15

kurioje R_1 , R_2 ir R_3 atitinka aukščiau įvardintus, reaguoja su junginiu, atitinkančiu formulę,

20

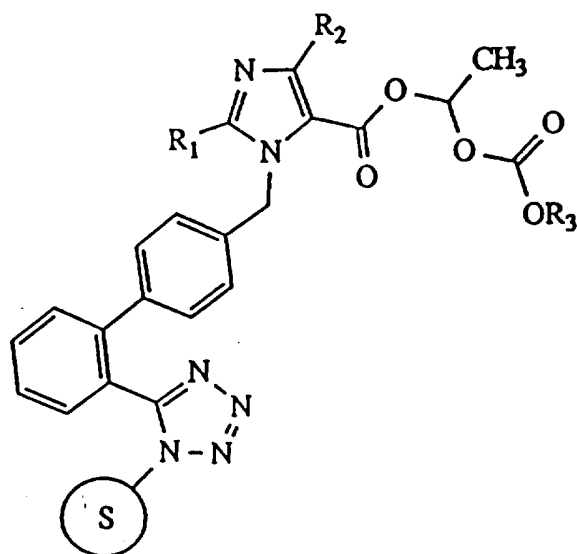


25

30

kurioje: X - chloras, bromas arba jodas, S - apsauginė trifenilmetilgrupė, susidarant junginiui, atitinkančiam formulę

35



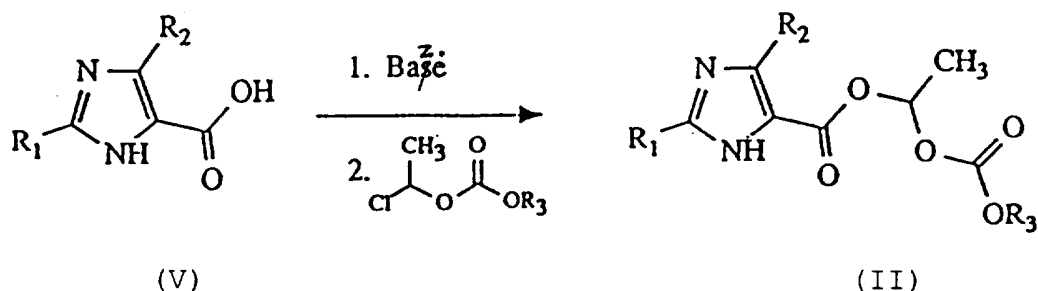
(IV),

- kurioje R_1 , R_2 , R_3 ir $-S$ atitinka aukščiau įvardintus, kuris stadijoje b) šildomas su žemesniuoju alifatiniu alkoholiu ir tokiu būdu gautas atitinkantis (I) formulę junginys amorfinio tipo paprastai nesikristalinantis junginys, jei reikia, paverčiamas farmakologiškai priimtina kristaline druska, panaudojus neorganines arba organines bazines.
- Siūloma šiuo išradimu sąveika etape a) vyks geriausiai, jeigu atitinkančių II ir III formules junginių mišinį šildyti chemiškai inertiškame, bevandeniame organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, eteryje, dioksane, tetrahidrofurane, acetone, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido, su ekvivalentiniu sauso kalio karbonato kiekiu. Tuo būdu tinkama reakcijos temperatūra yra 20-100°C, reakcijos trukmė priklausomai nuo to 0,5-20 sekundžių. Stadijoje b) vykstantis apsauginės trifenilmetilo grupės - S atskyrimas iš gautų IV formulę atitinkančių junginių vykdomas virinant žemesniajame alifatiniame alkoholyje, pavyzdžiui, metanolyje arba etanolyje, reakcijos trukmė tuo būdu siekia nuo

5 minučių iki 10 valandų. Sąveikoje stadijos b) metu gaunami atitinkantys (I) formulę junginiai gali būti įprastu būdu naudojant neorganines ir organines bazines paversti į farmakologiškai naudotinas druskas. Pavyzdžiui, druskas galima gauti (I) formulę atitinkantiems įvardintiems junginiams reaguojant tinkamuose tirpikliuose, pvz., vandenyje, žemesniuose alifatiniuose alkoholiuose, tetrahidrofurane, dioksane, benzene, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_3 , dietilo eteryje, dimetilformamide arba dimetilsulfoksido, pridėdant ekvivalentinį kiekį norimos bazės, užtikrinus kokybišką maišymą ir, pasibaigus druskos susidarymui, tirpiklį nugarinant vakuume. Jeigu reikia, atskirtos druskos gali būti perkristalinamos.

15 Farmakologiškai naudotinos druskos yra, pavyzdžiui, metalų druskos, ypač šarminių arba šarminių žemės metalų druskos, kaip natrio, kalio, magnio arba kalcio druskos. Kitos farmakologiškai priimtinos druskos yra, pavyzdžiui, lengvai besikristalinančios amonio druskos. Pastarosios susidaro reaguojant amoniakui arba organiniams aminams, pavyzdžiui, mono-, di- arba trižemesniesiems (alkil cikloalkil arba hidroksialkil) aminams, žemesniesiems alkilendiaminams arba (hidroksižemesniųjų alkil arba aril- žemesniosioms alkilamonio bazėms, pavyzdžiui, metilaminui, dietilaminui, trietilaminui, dicikloheksilaminui, trietanolaminui, etilendiaminui, tris (hidroksimetil)-aminometanui, benziltrimetilamonio hidroksidui ir analogams.

30 Bendrą (II) formulę atitinkantys junginiai gali būti pagaminti įprastais ir specialisto naudojamais cheminės sintezės būdais iš junginių, atitinkančių (V) formulę, kurioje R_1 ir R_2 atitinka aukščiau įvardintus, pagal sekančią reakcijos schemą:



Junginiai, atitinkantys (III) ir (V) bendras formules
yra aprašyti literatūroje (D. J. Carini et. al., EP
5 Nr.0324377, 1989).

Nauji (I) bendrą formulę atitinkantys junginiai ir jų
druskos yra efektyvūs vartojant į vidų ir nuslopina
angiotenzino II kraujagysles sutraukiantį poveikį.

10

Šių farmakologinių savybių pagrindu nauji junginiai
vieni ar kompozicijoje su kitomis aktyviomis me-
džiagomis tradicinių medikamentų pavidale gali būti pa-
naudoti kaip vaistai aukšto kraujospūdžio ir kitų
15 širdies-kraujagyslių ligų gydymui.

Todėl seka, kad išradimu yra vaistai, kuriuose aktyviu
kraujospūdį mažinančiu komponentu yra junginiai,
atitinkantys (I) formulę arba jų druskos pagal šį
20 išradimą atskirai arba kompozicijoje su kitomis ak-
tyviomis medžiagomis tradicinių medikamentų vidiniam
vartojimui pavidale. Junginiai pagal šį išradimą gali
būti naudojami tablečių arba kapsulių pavidale, ku-
riuose dozuojamas junginys yra disperguotas kartu su
25 kukurūzų krakmolu, kreida, kalcio hidrofosfatu, al-
ginine rūgštimi, laktoze, magnio stearatu, primogeliu
arba talku. Įprastu būdu turinį granuliuojant ir pre-
suoiant, gaminamos tabletės, arba užpildoma į tinkamo
dydžio kietos želatinos kapsules.

Vidiniam naudojimui žmogui junginių pagal šį išradimą dozuojama nuo 0,1 iki 30 mg/kg vidutiniam suaugusiam 70 kg svorio pacientui. Todėl tabletėse arba kapsulėse vidiniam vartojimui triskart dienoje gali būti 0,1-50 mg aktyvaus junginio.

Savaime suprantama yra tai, kad kiekvienu atveju tikslių dozavimą optimaliausią konkrečiam pacientui nustatys gydytojas, tuo labiau, kad dozė gali būti kisti priklausomai nuo paciento amžiaus, svorio ir poreikio.

1 pavyzdys:

2-butyl-4-chlor-1-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-1H-imidazol-5-karboksirūgšties 1-etoksikarboniloksietilesteris.

8,0 g (10,06 mmol) 2-butyl-4-chlor-1-((2'-(N-trifenil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-1H-imidazolkarboksirūgšties 1-etoksikarboniloksietilo esteris 3 vandas šildoma iki virimo 175 ml metanolio, tirpiklis nugarinamas ir tokiu būdu gauta žaliava gryninama chromatografinėje kolonėlėje (Et₂ O; 400 g KG 60).

Išeiga: 5,0 bespalvės amorfinės medžiagos.

Mikroelementinė analizė:

C₂₇H₂₉ClN₆O₅ - molekulinis svoris 553,02

	C	H	N
apskaičiuota	58,64	5,29	15,29
rasta	58,3	5,4	15,3

¹H-BMR: (CDCl₃)

δ(m.d.): 7,91 (dd, 1H, Biph-H3'); 7,64-7,43 (m, 2H, Biph-H4', H5'); 7,41 (dd, 1H, Biph-H6'); 7,10

(AA', 2H, Biph-H3, H5); 6,89 (BB', 2H, Biph-H2, H6); 6,82 (kv, 1H, CH-CH₃); 5,48 (s, 2H, Biph-CH₂); 4,15 (kv, 2H, -CH₂-CH₃); 2,66 (t, 2H, Bu1-CH₂-); 1,63 (m, 2H, Bu2-CH₂-); 1,54 (d, 3H, CH-CH₃); 1,32 (m, 2H, Bu3-CH₂-); 1,21 (t, 3H, -CH₂-CH₃); 0,86 (t, 3Hm, Bu4-CH₃)

¹³C-BMR: (CDCl₃)

δ(m.d.): 156,71; 156,59; 153,20; 152,37; 140,63; 139,21;
136,54; 135,23; 130,51; 130,37; 129,94; 129,18;
127,45; 125,94; 125,72; 115,74, 91,37; 64,16;
47,80; 28,58; 25,83; 21,53; 19,22; 13,85; 13,50

2 pavyzdys:

15

2-butyl-4-chlor-1-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-1H-imidazol-5-karboksirūgšties 1-etoksikarboniloksietilesterio natrio druska

20

I 2,0 g (3,62 mmol) 2-butyl-4-chlor-1-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-1H-imidazol-5-karboksirūgšties 1-etoksikarboniloksietilesterio 40 ml dichlorometano sulašinama 0,41 g (3,62 mmol) natrio trimetilsilanoliato tirpalo 3 ml dichlormetane, tirpiklis nugarinamas ir likutis kristalinamas iš diizopropilo eterio, filtruojamas ir triskart praplaunamas šaltu diizopropilo esteriu.

25

Išeiga: 1,3 g bespalvių kristalų.

30

Lydimosi temperatūra: skyla 138°C.

Mikroelementinė analizė:

35

C₂₇H₂₈ClN₅O₅Na·H₂O - molekulinis svoris 593,02 a.v.

	C	H	N
apskaičiuota	54,69	5,10	14,17
rasta	54,47	5,08	14,28

¹H-BMR: (dimetilsulfoksido)

5 δ(m.d.): 7,56 (dd, 1H, Biph-H3'); 7,41-7,23 (m, 3H, Biph-H4', H5, H6'); 7,10 (AA', 2H, Biph-H3, H5); 6,86 (BB', 2H, Biph-H2, H6); 6,78 (kv, 1H, CH-CH₃); 5,52 (AB, 2H, Biph-CH₂); 4,13 (kv, 2H, -CH₂-CH₃); 2,65 (t, 2H, Bu1-CH₂-); 1,56 (m, 2H, Bu2-CH₂-); 1,48 (d, 3H, CH-CH₃); 1,29 (m, 2H, Bu3-CH₃-); 1,19 (t, 3H, -CH₂-CH₃); 0,82 (t, 3H, Bu4-CH₃)

¹³C-BMR: (CDCl₃)

15 δ(m.d.): 160,66; 156,72; 153,19; 152,36; 141,20; 139,74; 136,52; 134,10; 132,54; 130,46; 130,00; 129,40; 127,21; 126,67; 125,14; 115,68, 91,38; 64,16; 47,84; 28,62; 25,87; 21,56; 19,27; 13,88; 13,58

Pradinės medžiagos pagamintos žemiau aprašytu būdu:

20

2-butil-4-chlor-1H-imidazol-5-karboksirūgšties 1-etoksi-karboniloksietilesteris.

25 Į 7,66 g (37,80 mmol) 2-butil-4-chlor-1H-imidazol-5-karboksirūgšties tirpalą 155 ml heksametilfosforo rūgšties triamido sulašinama 4,88 g (43,47 mmol) natrio silanoliato ištirpinto 20 ml tetradihrofurano ir maišoma 30 minučių.

30 Į gautą tirpalą sulašinama 6,34 g (41,58 mmol) chlor-etilkarbonato 25 ml heksametilfosforo rūgšties triamido ir vieną valandą išlaikoma 80°C temperatūroje. Reakcijos mišinys po to supilamas į 760 ml vandens, ekstrahuojamas 8x75 ml dietiloeterio, atskirtos organinės

fazės supilamos kartu ir praplaunamos 3x65 ml vandeniniu natrio hidrokarbonato tirpalu ir 3x100 ml vandeniui. Organinė fazė džiovinama virš natrio sulfato/aktyvuotos anglies, filtruojama ir nudesiliuojamas
5 tirpiklis. Gautas produktas gryninamas chromatografinėje kolonėlėje.

(EE : CH₂Cl₂ = 1:25; 300 g silikagelio KG 60)

10 Išeiga: 7,4 g bespalvių kristalų

Lydymosi temperatūra: 108-110°C

Mikroelementinė analizė:

15

C₁₃H₁₉ClN₂O₅ - molekulinis svoris 318,76 a.v.

	C	H	N
apskaičiuota	48,99	6,01	8,79
rasta	48,84	5,86	8,65

¹H-(BMR): (CDCl₃)

20 δ(ppm): 6,92 (q, 1H, CH-CH₃); 4,18 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 2,71 (t, 2H, Bu1-CH₂-); 1,69 (m, 2H, Bu2-CH₂-); 1,57 (d, 3H, CH-CH₃); 1,43 (m, 2H, Bu3-CH₂); 1,28 (t, 3H, CH₂-CH₃), 0,86 (t, 3H, Bu4-CH₃)

25 ¹³C-BMR: (CDCl₃)

δ(ppm): 157,48; 152,95; 141,91; 136,71; 115,73; 91,47; 64,57; 29,90; 28,28; 22,13; 19,56; 14,00; 13,53

2-butyl-4-chlor-1-((2'-(N-trifenil-1H-tetrazol-5-il)-bifen-4-il)metil)-1H-imidazolkarboksirūgšties 1-etoksikarboniloksietilesteris
30

7,1 g (22,27 mmol) 2-butyl-4-chlor-1H-imidazol-5-karboksirūgšties 1-etoksikarboniloksietilesterio, 15,52 g

(27,84 mmol) n-trifenilmetil-5-(4'-brommetil-bifenil-2-il)-1H-tetrazolio ir 3,85 g (27,84 mmol) kalcio karbonato 1,5 valandos maišoma 70°C 230 ml dimetilformamido. Nudestiliavus tirpiklį likutis ekstrahuojamas 250 ml pusiau koncentruoto amonio chlorido tirpalo ir 100 ml dietilo eterio mišiniu, fazės atskiriamos ir vandeninis tirpalas ekstrahuojamas 4x50 ml dietilo eteriu. Organinės fazės supylus kartu jos praplaunamos 5x50 ml vandeniu. Gautas produktas gryninamas chromatografinėje kolonėlėje (Bz:Et₂O=6:1; 400 g silikagelio KG 60).

Išeiga: 9,65 bespalvių kristalų

Lydymosi temperatūra: 150-153°C

Mikroelementinė analizė:

C₄₆H₄₃ClN₆O₅ - molekulinis svoris 795,34 a.v.

20

	C	H	N
apskaičiuota	69,47	5,45	10,57
rasta	69,39	5,65	10,74

¹H-(BMR): (dimetilsulfoksido)

δ(m.d.): 7,92 (dd, 1H, Biph-H3'); 7,54-7,39 (m, 2H, Biph-H5', H6'); 7,39-7,23 (m, 9H, Trit-H2, H4, H6); 7,21 (t, 1H, Biph-4H'); 7,10 (AA', 2H, Biph-H3, H5); 6,98-6,90 (m, 6H, Trit-H3, H5); 6,88 (kv, 1H, CH-CH₃); 6,81 (BB', 2H, Biph-H2, H6); 5,45 (AB, 2H, Biph-CH₂); 4,19 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 2,50 (t, 2H, Bu1-CH₂-); 1,64 (m, 2H, Bu2-CH₂-); 1,53 (d, 3H, CH-CH₃); 1,28 (m, 2H, Bu3-CH₂-); 1,27 (t, 3H, -CH₂-CH₃); 0,86 (t, 3H, Bu4-CH₃)

¹³C-BMR: (dimetilsulfoksido)

δ(m.d.):163,84; 147,40; 153,03; 152,92; 141,29; 141,13;
140,15; 140,64; 138,05; 134,39; 130,67; 130,19;
130,09; 129,87; 129,66; 128,17; 127,73; 127,54;
5 126,13; 125,53; 116,12; 91,28; 82,78; 64,34;
48,20; 29,15; 26,72; 22,17; 19,47; 14,02; 13,60

3 pavyzdys

10 Medžiagų giminingumas angiotenzinio II-1 subtipo receptoriui buvo nustatyta naudojant žiurkių antinksčių žievės mikrosomas (sistema H-DuP 753).

15 Kada IC₅₀ = 79,4 nmol/l junginio pagal 1 pavyzdį giminingumas yra mažesnis negu DuP 753 (7,24 nmol/l) ir EXP 3174 (7,87 nmol/l).

20 Izoliuotos žiurkės aortos tyrimai parodė, kad junginys pagal 1 pavyzdį ir EXP 3174 yra selektyvūs nekonkurenciniai angiotenzino II receptoriaus antipodai (Fig.1). Abi medžiagos priklausomai nuo dozės (10⁻⁹-10⁻⁷ mol/l) sumažina maksimalų angiotenzino II sąlygojamą susitraukimą, nors EXP 3174 santykinis poveikis yra didesnis:

25 Izoliuota žiurkės aorta: maksimalus angiotenzino II (3x10⁻⁷ mol/l) sąlygojamo susitraukimo blokavimas procentais:

mol/l	junginys pagal 1 pavyzdį	EXP 3174
10 ⁻⁹	63	76
10 ⁻⁸	72	95
10 ⁻⁷	98	100

30

Taip pat ir despinalizuotoms žiurkėms junginys pagal 1 pavyzdį ir EXP 3174 nekonkurenciškai blokuodavo an-

giotenzino II hipertoniinį aktyvumą. DuP 753 poveikis, priešingai, yra konkurencinis, tai yra angiotenzino II dozės-efektyvumo kreivės perstūmimas į dešinę nesumažėjant esant maksimaliam efektyvumui (Fig.2).

5

Suleidus junginį pagal 1 pavyzdį į veną (0,3-10 mg/kg i.v.) efektyvumas kiek mažesnis negu DuP 753 (1-10 mg/kg i.v.) ir apytikriai tiek pat efektyvu, kaip ir EXP 3174. Vartojant intraduodenaliai junginys pagal 10 1 pavyzdį pasirodė efektyviausiu. Intraduodenaliai vartojant gauta efektyvumo seka:

junginys pagal 1 pavyzdį > DuP 753 > EXP 3174 (Fig.4).

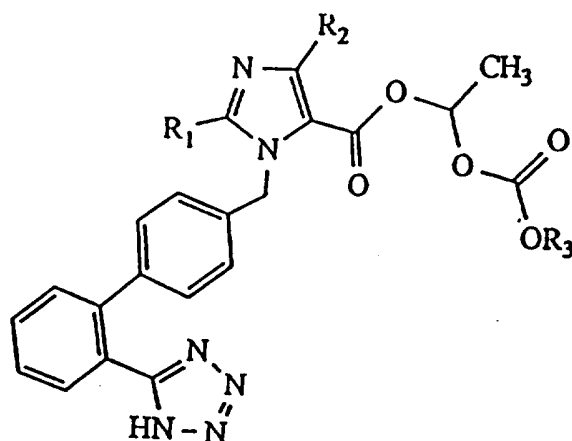
15 Medžiagos poveikio trukmė tirta narkotikais užmigdytoms normalaus kraujospūdžio žiurkėms. Angiotenzino II (1 mikrogramas/1 kg) leidžiamas į veną prieš ir kas 15 minučių dozuoiant medžiagą intraduodenaliai minučių. Vėl gauta efektyvumo seka junginys pagal 1 pavyzdį 20 > DuP 753. 3 mg/kg junginio pagal 1 pavyzdį buvo apie dukart efektyvesni negu 10 mg/kg DuP 753 (Fig.5). Junginiui pagal 1 pavyzdį būdingas ypač staigus nuo dozės priklausantis poveikis. Maksimalus angiotensiną blokuojantis junginio pagal 1 pavyzdį poveikis 25 siekiamas praėjus 15 minučių po intraduodenalaus įvedimo (3 mg/kg), priešingai kaip dozuoiant DuP 753 - po 30-60 minučių (Fig.6). Medžiagų poveikis išliko pastovus 5 valandų trukmės bandymų metu.

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji imidazol-5-karboksirūgščių acilaliai, atitinkantys bendrą formulę:

5



(I),

kurioje: R_1 - konkrečiu atveju nesotus tiesialinijinis alkilas su 1-6 anglies atomais, R_2 - vandenilis, chloras, bromas, jodas arba CF_3 ir R_3 C_1 - C_{10} -alkilas, C_3 - C_7 -cikloalkilas arba benzilas bei jų farmakologiškai priimtinos druskos.

10

2. Junginiai pagal 1 punktą, turintys įvardintą 1 punkte bendrą (I) formulę, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose R_1 - butilas.

15

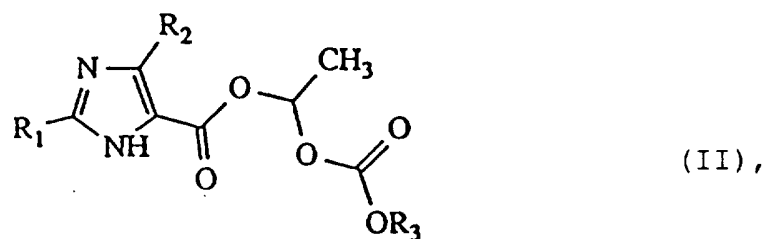
3. Junginiai pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R_2 yra chloras.

4. 2-butyl-4-chlor-1-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-1H-imidazol-5-karboksirūgšties-1-etoksikarboniletilesterio natrio druska.

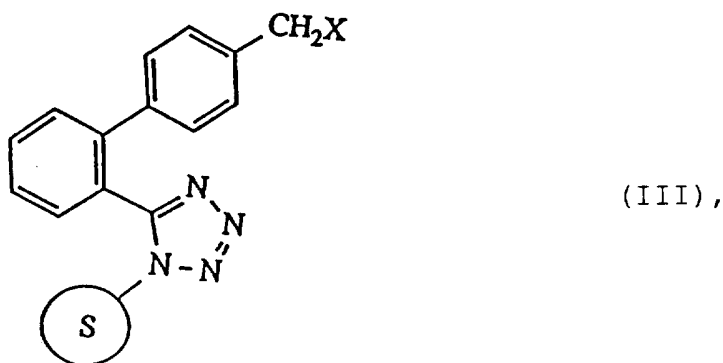
20

5. 2-butil-4-chlor-1-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil)-1H-imidazol-5-karboksirūgšties-1-etoksikarboniletiloksiesterio natrio druska.

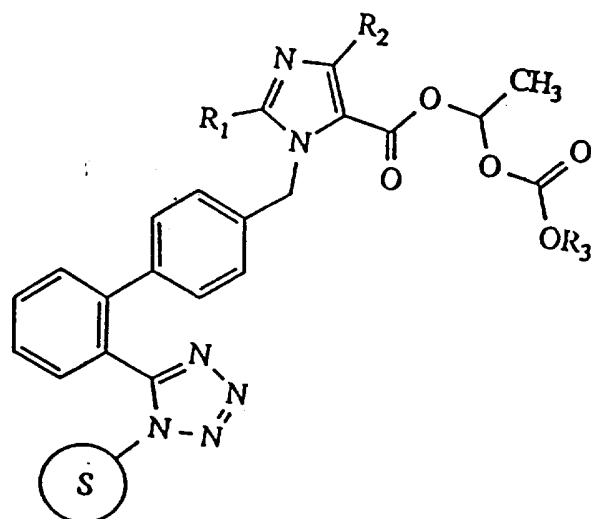
- 5 6. Junginių pagal 1 punktą sintezės būdas, b e s i -
s k i r i a n t i s tuo, kad stadijoje a) junginys,
atitinkantis formulę



- 10 kurioje R_1 , R_2 ir R_3 atitinka aukščiau įvardintus,
reaguoja su junginiu, atitinkančiu formulę,



- 15 kurioje: X - chloras, bromas arba jodas, (S) -apsauginė
trifenilmetilo grupė, susidarant junginiui,
atitinkančiam formulę



(IV),

- kurioje R_1 , R_2 , R_3 ir- $\textcircled{S}$ atitinka aukščiau įvardintus, kuris stadijoje b) šildomas su žemesniuojų alifatiniu alkoholiu ir tokiu būdu gautas atitinkantis (I) formulę
- 5 amorfinio tipo paprastai nekristalintas junginys, jei reikia, paverčiamas farmakologiškai priimtina kristaline druska.
- 10 7. Farmacinė kompozicija vidiniam vartojimui b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad joje yra 1 punkte apibrėžtas atitinkantis (I) formulę junginys, arba jo farmakologiniu požiūriu priimtina jo druska, kartu su
- 15 kitais farmakologiškai priimtinais užpildais arba tirpalais.
8. Farmacinė kompozicija atitinkanti 7 punktą, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad joje kartu yra kitų terapiniu požiūriu vertingų aktyvių medžiagų.
- 20 9. Junginių, atitinkančių 1 punktą, ir jų druskų panaudojimas aktyvia medžiaga vaistuose, skirtuose ligų,

kurios gali būti palengvinamos arba išgydomos blokuojant angiotenziną II, gydymui.

10. Junginiai, atitinkantys 1 punktą ir jų druskos,
5 skirti naudoti kaip gydymo priemonė, žeminanti kraujospūdį.

Fig. 1. Izoliuotos žiurkės aortos susitraukimas.

a) junginys atitinkantis 1 pavyzdį

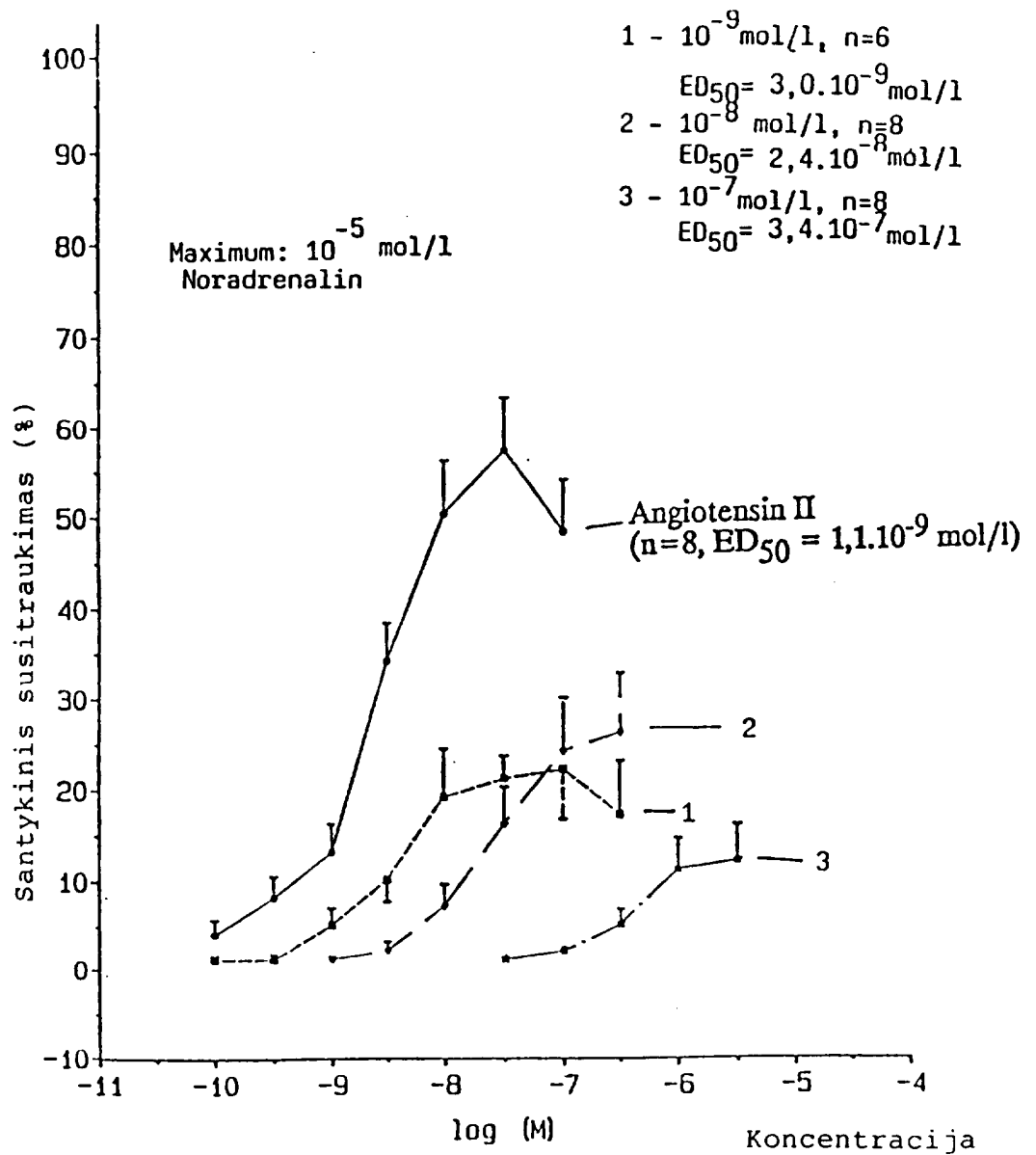


Fig. 1

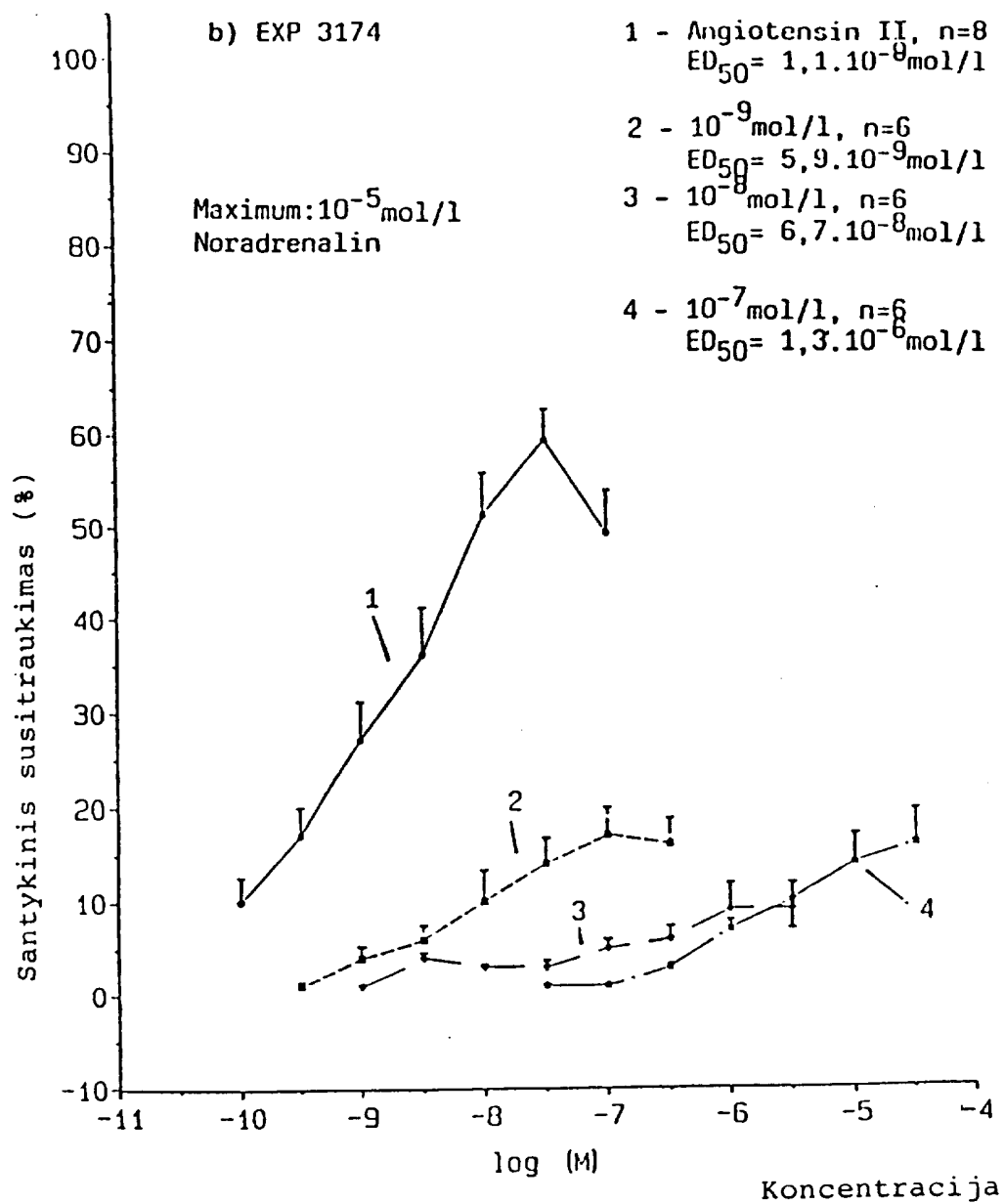


Fig. 2 Junginių poveikis angiotenzino II sąlygojamo diastolinio despinalizuotų žiurkių kraujospūdžio padidėjimui leidžiant į veną

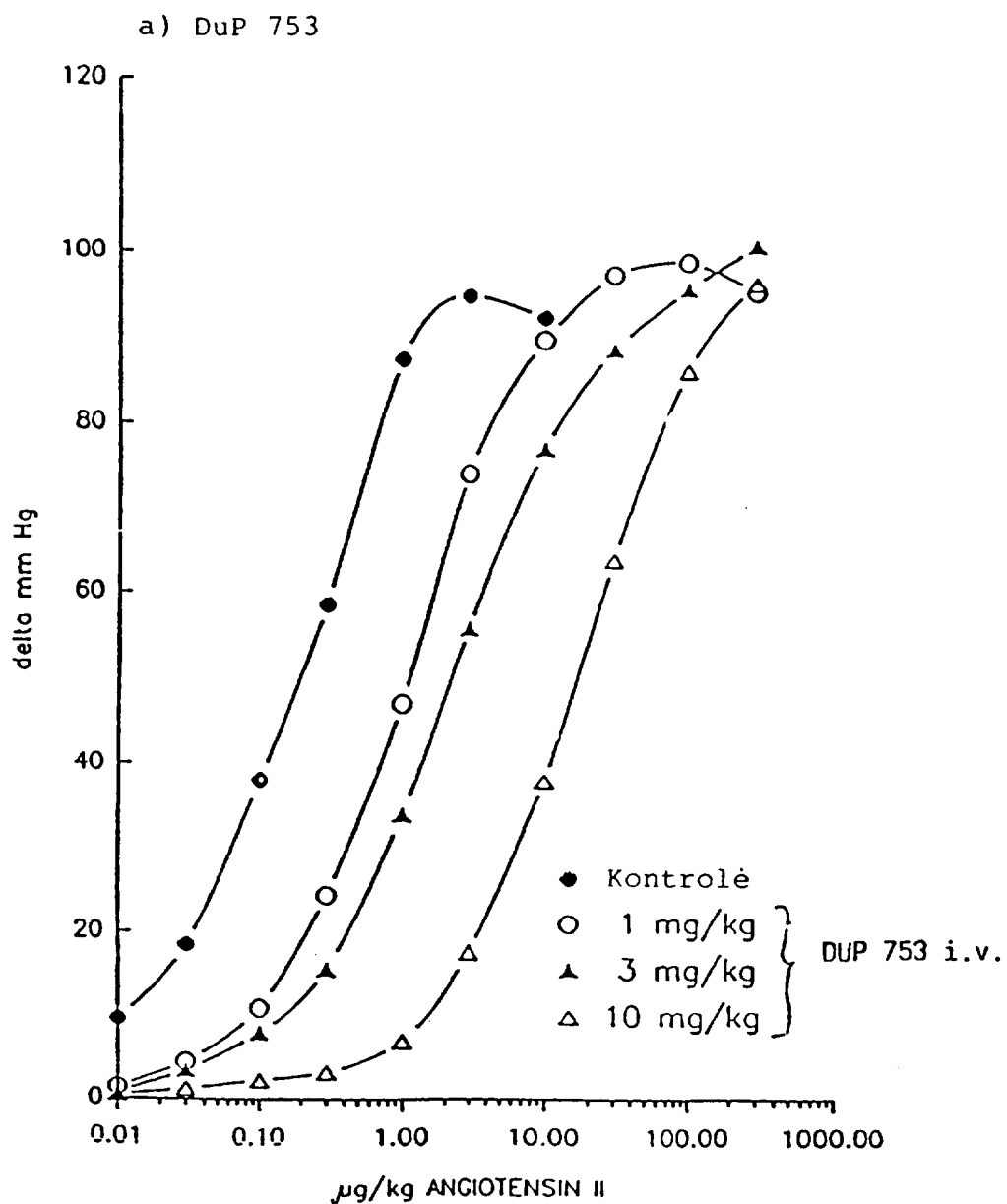
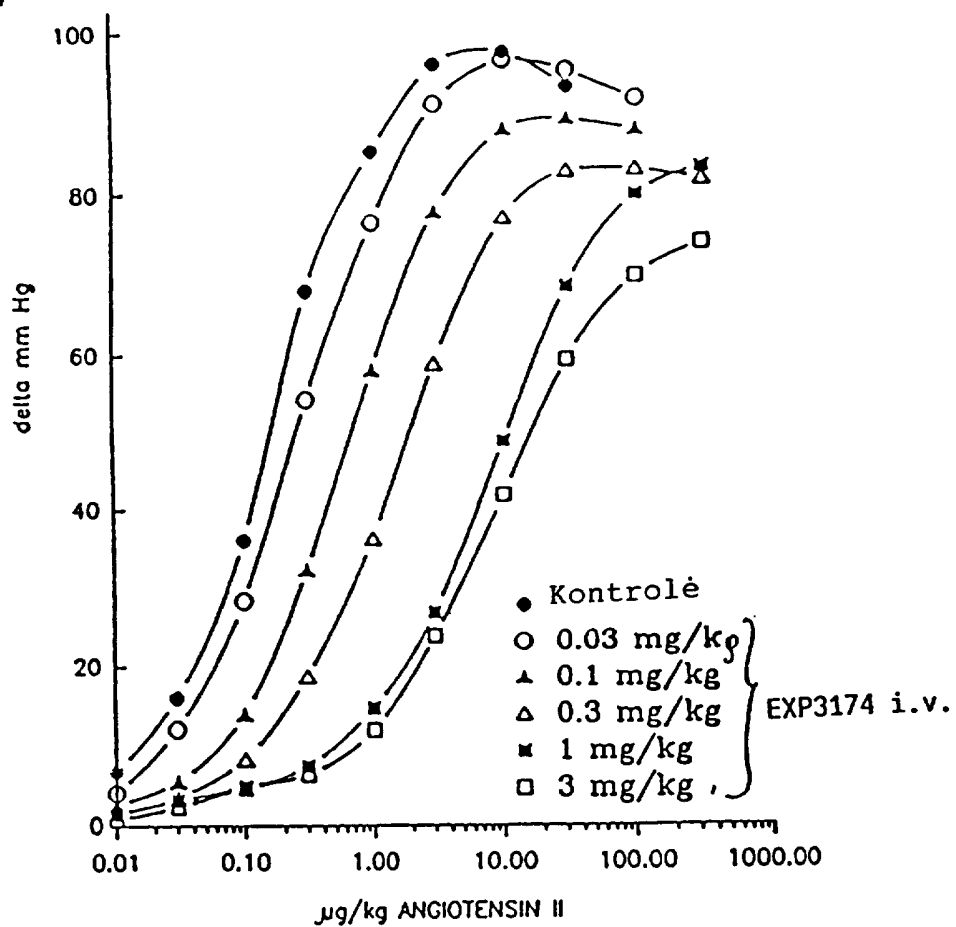


Fig. 2

b) EXP 3174



c) Junginys atitinkantis 1 pavyzdį

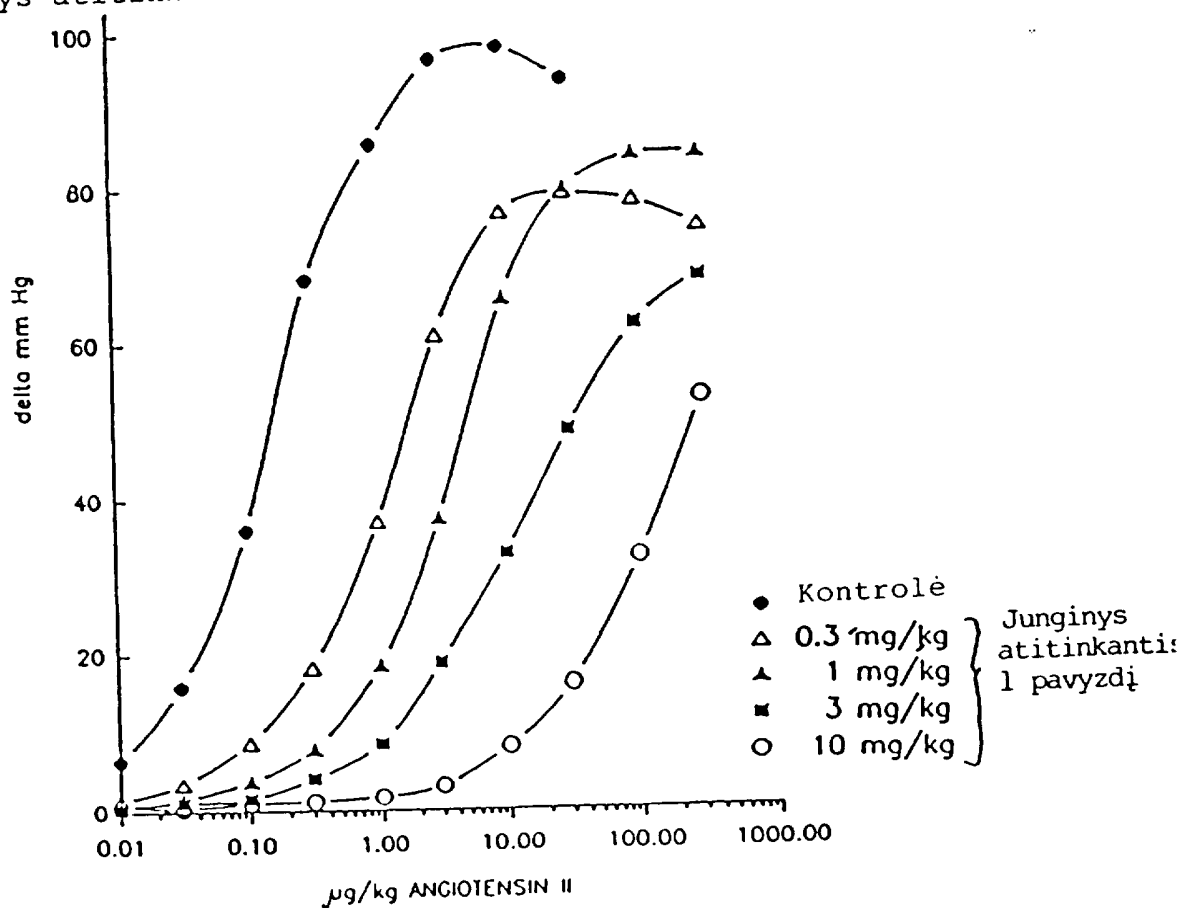


Fig. 3 Junginių poveikis angiotenzino II sąlygojamo diastolinio despinalizuotų žiurkių kraujospūdžio padidėjimui, dozuojant intraduodenaliai

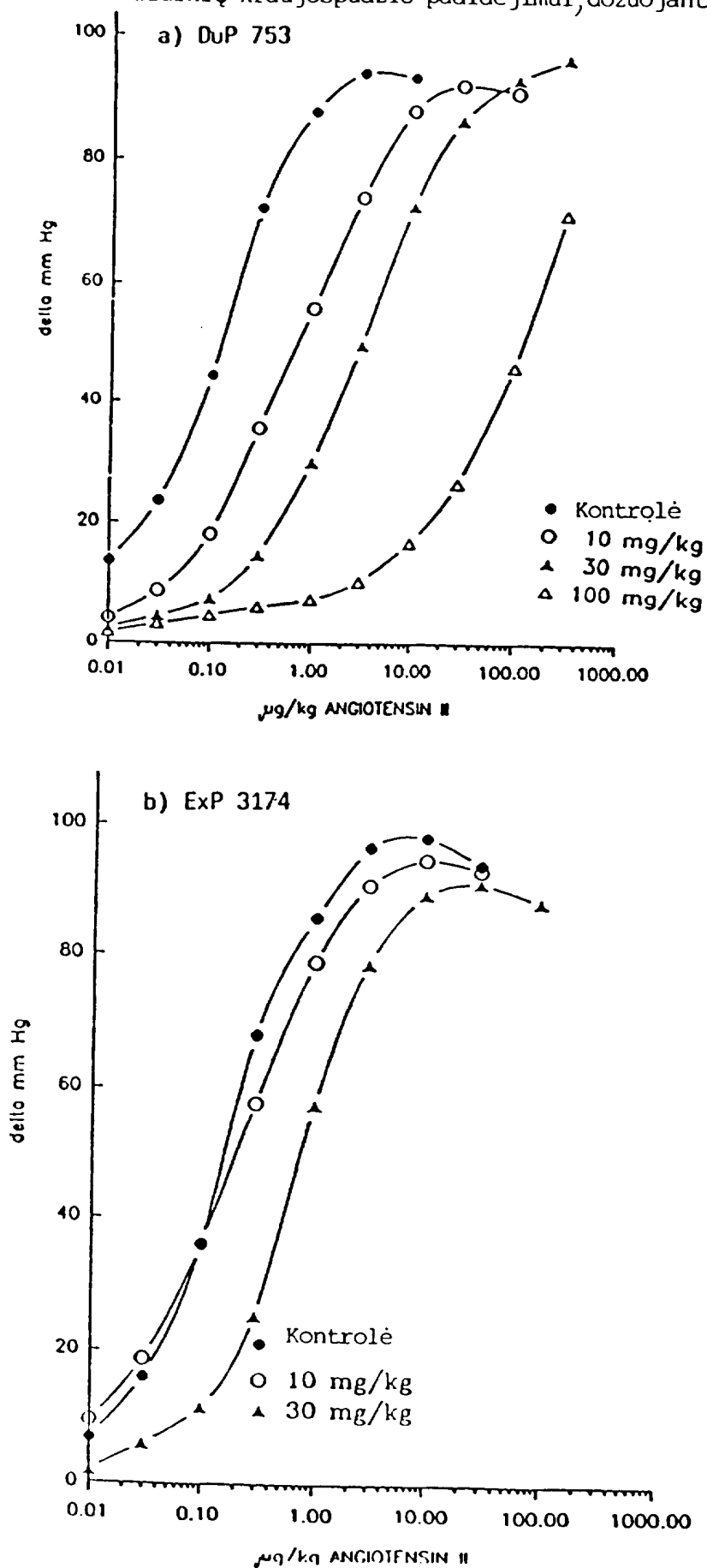


Fig. 4

c) junginys atitinkantis 1 pavyzdį

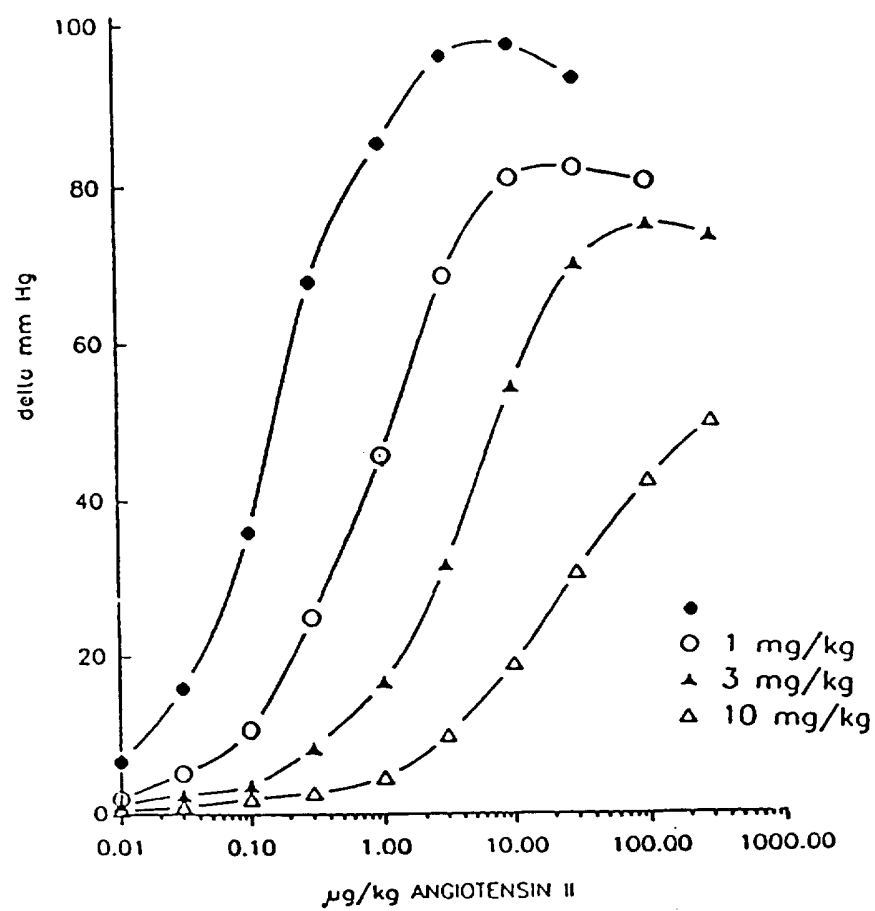


Fig.4 DuP 753, EXP 3174 ir junginio, atitinkančio 1 pavyzdį, poveikis angiotenzino II sąlygojamo diastolinio despinalizuotų žiurkių kraujospūdžio padidėjimui, dozuoiant intraduodenaliai.

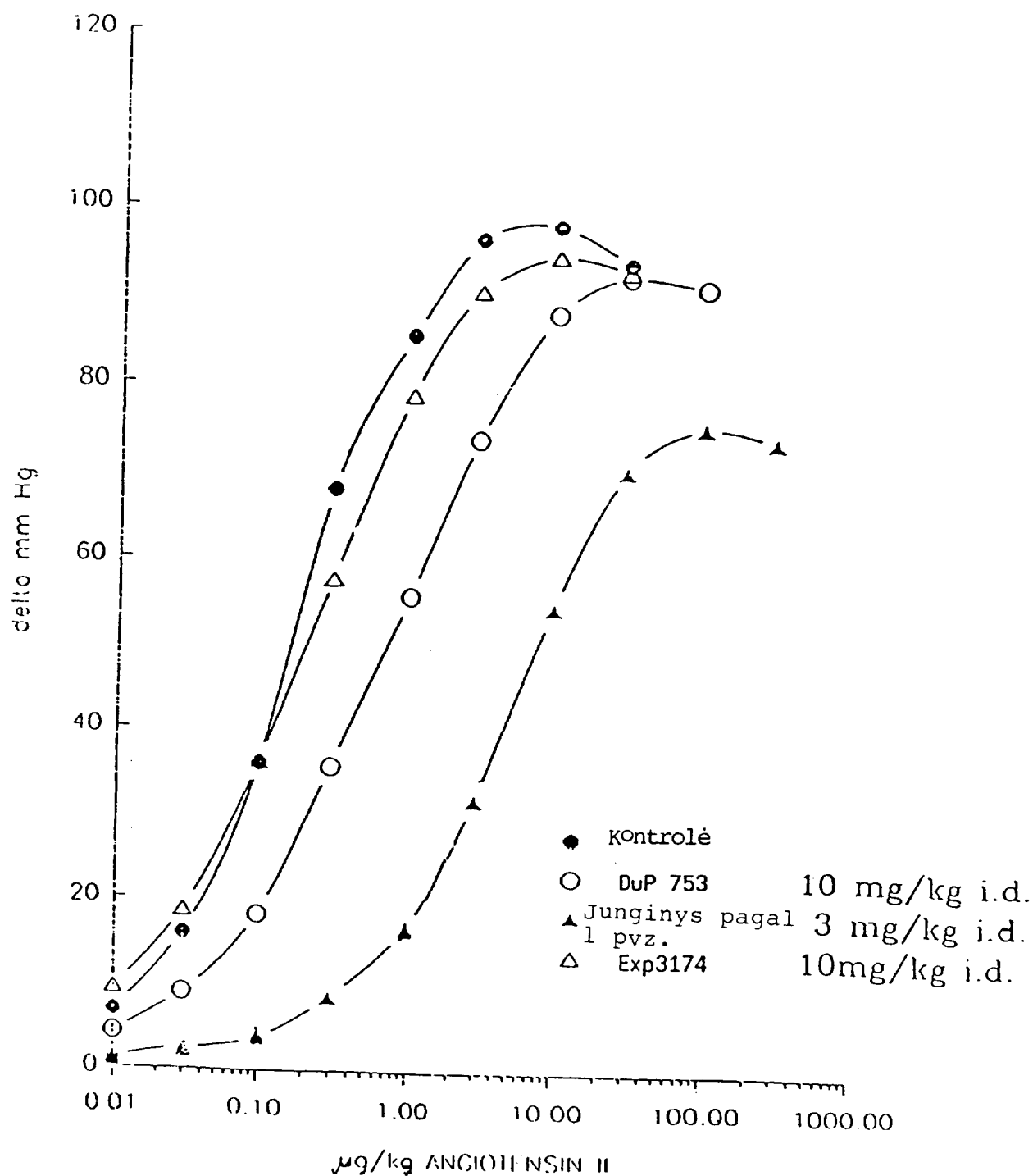


Fig.5 EXP 3174 ir junginio, atitinkančio 1 pavyzdį, poveikis angiotenzino II sąlygojamo arterinio narkotizuotų normalaus kraujospūdžio žiurkių kraujospūdžio padidėjimui, dozuojant intraduodenaliai.

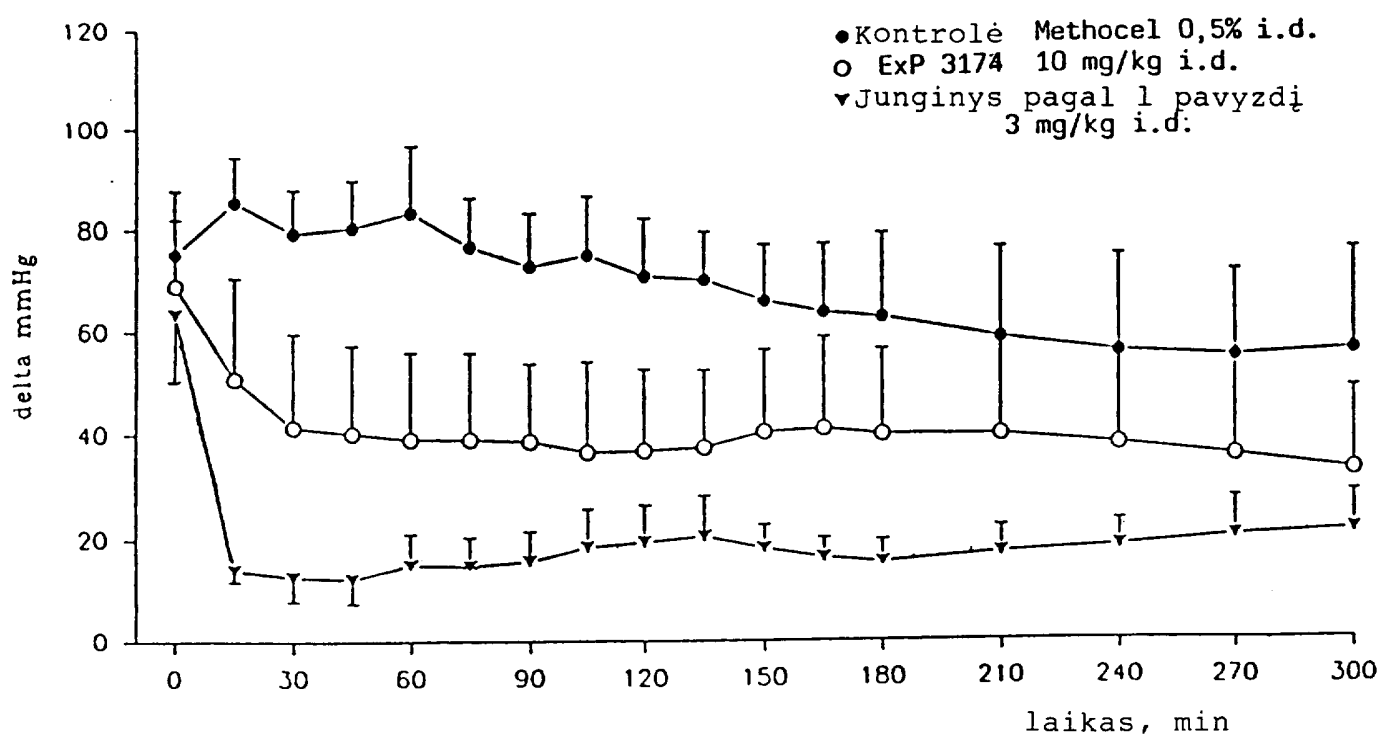
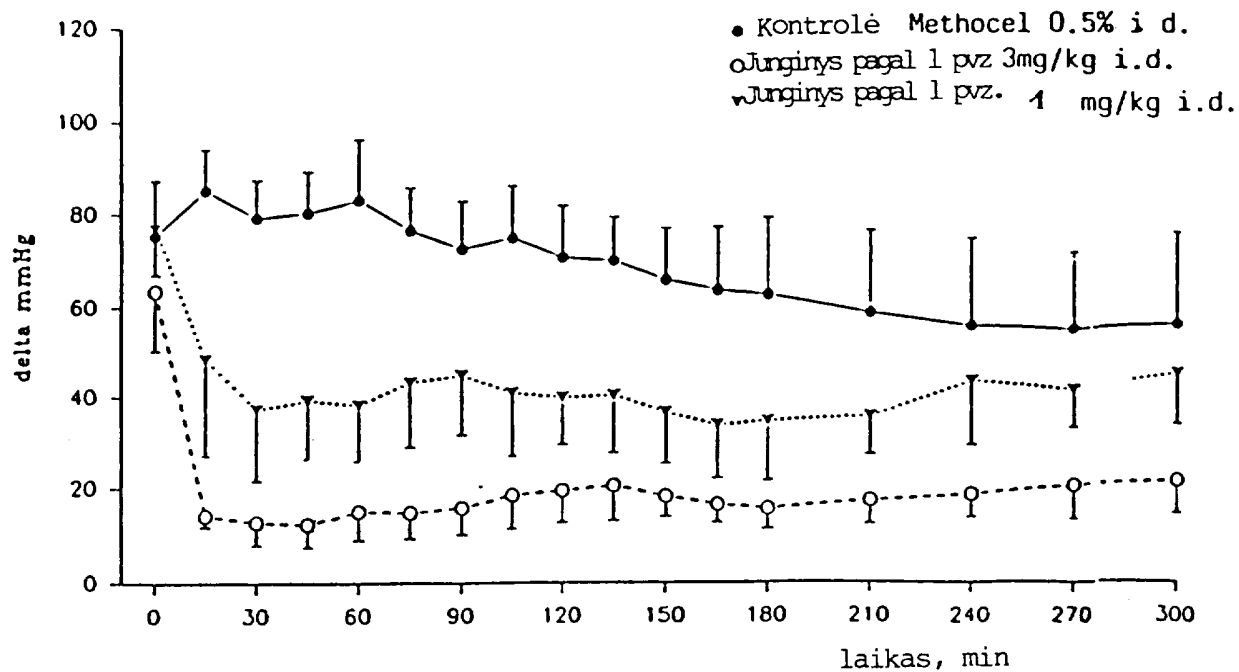


Fig. 6 Junginių, atitinkančių 1 pavyzdį, poveikis angiotenzino II sąlygojamo arterinio narkotizuotų normalaus kraujospūdžio žiurkių kraujospūdžio padidėjimui, dozuojant intraduodenaliai.



b) DuP 753

