



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P940109 A2

HR P940109 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)
C07C 61/20 (2006.01)
C07C 69/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P940109A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

15.02.1994.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.06.1997.

(31) Broj prve prijave: 08/043,959

(32) Datum podnošenja prve prijave: 10.03.1993.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, 10017-5755 NY, US

(72) Izumitelj:

Paul A. Dasilva Jardine, 6 School Street, Apt. 21, 06355 Mystic, CT, US

(74) Zastupnik:

odvjetnik Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

DERIVAT BENZILIMIDAZOPIRIDINA KAO ANTAGONIST ANGIOTENZIN II RECEPTORA

(57) Sažetak: 1- (4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo (4,5-b) piridin-3-il)metilfenil) ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina i njezine farmaceutske prihvatljive soli inhibiraju angiotenzin II kod sisavaca i korisne su u liječenju stanja kao što je hipertenzija, kongestija srca i glaukom i kao aktivne tvari u farmaceutskim sastojcima za liječenje takvih stanja.

HR P940109 A2

Pozadina pronalaska

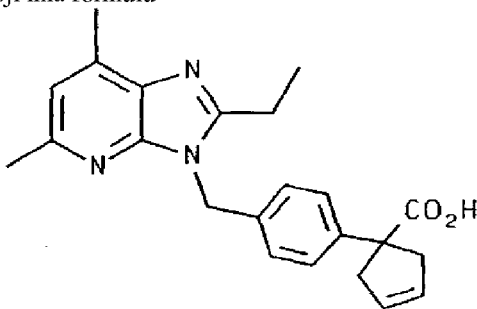
Ovaj pronalazak se odnosi na neke benzilimidazopiridine koji se koriste kao regulatori djelovanja angiotenzina II (AII), i zato se posredovanjem pomoću AII receptora, kod sisavaca, uključujući čovjeka, koriste u liječenju hipertenzije, kongestije srca, glaukoma i drugih stanja kod kojih se javlja djelovanje AII. Ovaj pronalazak se također odnosi na farmaceutske sastojke koji sadrže ovaj spoj i na metode inhibicije AII kod sisavaca primjenjivanjem navedenog spoja.

Renin-angiotenzin sistem (RAS) djeluje kao ključni regulatorni mehanizam u kontroli homeostaze i tekućina/elektrolit ravnoteže kod sisavaca, uključujući čovjeka. Posljedično tome, djelovanje RAS-a ima izravan utjecaj na krvni tlak i smatra se da igra važnu ulogu u kongestiji srca i razvoju i održavanju hipertenzije. Osim toga, djelotvornost AII se očituje u razvoju povišenog intraokularnog tlaka, na primjer, uzrokovan glaukomom, AII, oktapeptidni hormon koji se proizvodi putem cijepanja angiotenzina I (AI) pomoću angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), je snažan i izravan arterijski vazokonstriktor, koji tako uzrokuje povećanje vaskularne otpornosti i krvnog tlaka. Također je poznato da AII stimulira otpuštanje aldosterona, čega je posljedica vaskularna kongestija i hipertenzija potpomaganjem retencije natrija i tekućine. Ovaj pronalazak se odnosi na djelovanje AII koje je posredovano pomoću AII receptora.

Različiti benzilimidazol-derivirani spojevi su opisani kao AII antagonisti. Na primjer, vidi P.C: Wong i sur., Hypertension, 15 (5), 459-468 (1990), US 4,207,324, EP 403158, EP 425211 A1 i WO 91/11999. Osim toga, spojevi koji su iste prirode kao onaj u ovom pronalasku su objavljeni uopćeno, ali ne specifično, u EP 513533 A2.

Sažetak pronalaska

Ovaj pronalazak se odnosi na spoj koji ima formulu



imenom, 1-[4'-(2''-etil-5'',7''-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)metilfenil]ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.

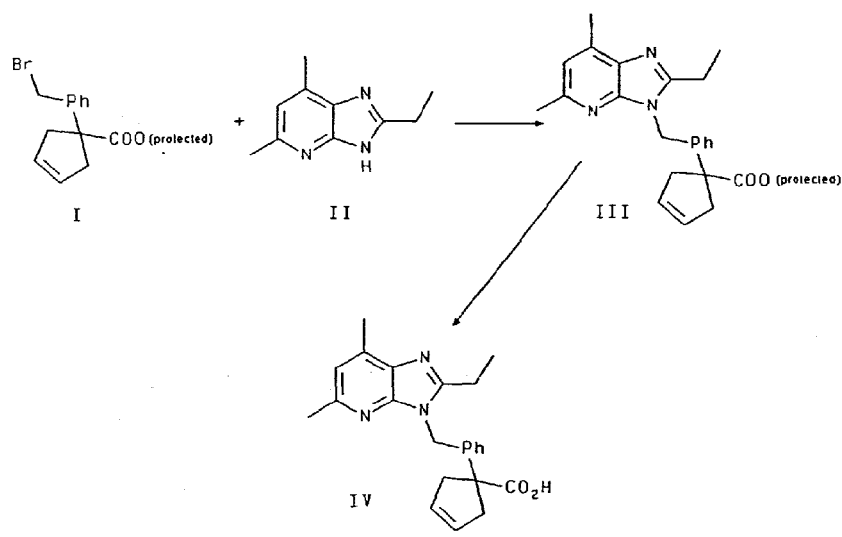
Ovaj pronalazak se također odnosi na farmaceutske sastojke koji sadrže navedeni spoj, metode za pripremu i upotrebu navedenog spoja i međuproizvode vode u pripremanju navedenog spoja. Novi međuproizvodi ovog pronalaska uključuju C₁ do C₄ alkil i halosubstituirane C₂ do C₄ alkil estere spoja (vidi primjer 1, korak 5 i 3A) i njihove prekursore (primjer i, korak 2 do 4). Ovaj pronalazak odnosi se također na farmaceutski prihvatljive sastojke ovog novog spoja u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima i kardioprotektivnim sredstvima, uključujući beta blokatore, diuretike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatore kalcijevih kanala, inhibitore peptidaze atrijskog natriuretskog faktora, inhibitore reanina i digitalis. Nadalje, ovaj se pronalazak odnosi na upotrebu ovog novog spoja, u liječenju poremećaja središnjeg živčanog sistema kao što su, na primjer, kognitivna disfunkcija uključujući Alzheimer-ovu bolest, amneziju i senilnu demenciju, depresiju, anksioznost i disforiju. Nadalje, može se koristiti u liječenju glaukoma i dijabetičkih komplikacija kao što je dijabetička bolest bubrega.

Podroban opis pronalaska

Slijedeće definicije se koriste kako su ovdje upotrijebljene.

"Halo" znači radikale koji se dobiju od elemenata fluora, klora, broma i joda.

"Alkil" znači ravne ili razgranate zasićene ugljikohidratne radikale, na primjer, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, i t-butil. Spoj ovog pronalaska može biti pripremljen različitim putovima, uključujući i slijedeće.



U gore prikazanoj reakcijskoj shemi, spoj ovoga pronalaska se priprema pomoću alkilacije jednog imidazopiridina (II, pripremljenog, na primjer, pomoću metoda opisanih u EP 400974 A2) sa bromom (I, pripremljen pomoću standardnih metoda, kako je ilustrirano u donjem primjeru) u prisutnosti bazičnog sredstva. Prikladne baze uključuju, na primjer, natrijev hidrid, kalij tert-butoksid i kalijev karbonat. Poželjno reakcija se izvodi u reakcijski inernom otapalu kao što je, na primjer, dimetilformamid (DMF), tetrahidrofuran (THF) i/ili aceton, željeni zaštićeni spoj (III) se pročisti standardnim metodama, na primjer, kromatografijom i/ili rekristalizacijom. Karboksilna funkcionalnost se zatim deprotektira pomoću standardnih metoda, na primjer, sa vodenom bazom kao što je natrijev ili litijev hidroksid u metanolu ili THF, da se dobije željeni končani proizvod (IV), koji se nadalje može pročistiti pomoću standardnih metoda kao što je kromatografija i/ili rekristalizacija.

Spoj ovog pronalaska se lako prilagodi kliničkoj upotrebi kao modulator AII djelovanja na AII receptoru. Sposobnost spoja da modulira AII djelovanje se određuje in vitro na testu vezivanja na jetri štakora koji mjeri njegovu sposobnost da odstrani ^{125}I sarkozin-1, izoleucin-8, angiotenzin II (SARILE AII, dobiven od New England Nuclear) sa AII receptora štakorske jetre. Za ovaj test, koriste se slijedeći materijali.

Homogenizacijski pufer (10 mM Tris, 0.2 M sukroze, 1.0 mM EDTA), pripremljen upotrebom 1.21 g Tris baze, 6.84 g sukroze i 336 mg EDTA u 1000 ml vode, prilagođen na pH 7.4 korištenjem HCl.

Pufer A (50 mM Tris, 5 mM MgCl_2), pripremljen upotrebom 6.05 g Tris baze i 1.02 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ u 1000 ml vode.

Test pufer, pripremljen upotrebom 200 ml pufera A i 0.5 g BSA.

Muški Sprague-Dawley štakori se žrtvuju dekapitiranjem i jetre se brzo odstrane i smjeste u ledom ohlađeni homogenizacijski pufer (svi postupci koji slijede se izvode na 4°C). Jetra se usitni škarama i homogenizira u ohlađenom homogen izatoru od zemljanog stakla u približno 10 ml pufera/i g jetre (vlažna težina). Homogenizat se centrifugira na 3000 g (5000 rpm, SM24 rotor) kroz 10 minuta, zatim se supernatant centrifugira na 10,000 g kroz 13 minuta. Supernatant koji nastaje se zatim centrifugira na 100,000 g kroz jedan sat. Mrvice se resuspendiraju u puferu A do približne koncentracije od 1 ml protein/ml. Zati se pristupi BioRad proteinskom testu korištenjem plave boje. Membrana se pripremi u jednakim količinama, zamrzne i pohrani na -20°C . Na dan izvođenja testa, pripravak se razrijedi sa test puferom do konačne koncentracije od 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ili sa puf erom A do konačne koncentracije od 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. S obzirom na činjenicu da spoj ovog pronalaska može vezati proteine, korištenje BSA može utjecati na neke testove. Prema tome, test se može izvoditi sa ili bez BSA; razlike su prikazane ispod.

Spoj koji se testira se priredi u osnovnoj koncentraciji od 2 mM u 100% DMSO. Zatim se naprave razrjeđenja upotrebom 107. DMSO u test puferu ili puferu A. Radioobilježeni (vrući) SARILE AII se priredi u koncentraciji od 0.5 nM u test puferu ili 1.0 nM koncentraciji u puferu A. Ne-radioobilježeni (hladni) SARILE AII se priredi od 20 μM u 10%. DMSO u test puferu ili puferu A za nespecifično vezanje. Upotrebom mikrotitarskih pločica, svako zasijavanje dobije: 50 μl vrućeg SARIL AII, 50 μl pripravka membrane; i 100 μl pufera (ukupno), hladnog SARIL AII (nespecifično vezanje) ili spoja koji se testira. Svaka pločica sastoji se od slijedećeg u triplicatu: ukupno vezanje; nespecifično vezanje; i različite koncentracije spoja. Pločice se inkubiraju na sobnoj temperaturi kroz 40 minuta za testove koji sadrže BSA ili kroz 120 minuta za testove bez BSA, na savinutoj pločici na velikoj brzini.

Pločice se zatim aspiriraju upotrebom Inotech cell harvester-a (Inotech-ov uređaj za "žetvu" stanica). Filteri se izrežu, postave u epruvete za izvođenje testa i broje na gma brojaču. Izračuna se sredina za sve triplikatne točke i ukupno specifično vezanje se izračuna oduzimanjem nespecifičnog zbroja od ukupnog. Vezanje u prisutnosti spoja (broj) se izračuna oduzimanjem nespecifičnog zbroja od zbroja u prisutnosti spoja. Postotak vezanja SARILE AII u prisutnosti spoja, se izračuna dijeljenjem zbroja ukupnim specifičnim zbrojem.

Postotak inhibicije je (1-postotak vezanja.) *100. IC₅₀ vrijednosti (koncentracija soja, koja inhibira vezanje 50%) se očitava sa krivulje postotne inhibicije (linearna skala) prema koncentraciji spoja (log skala). Za spoj ovog pronalaska je nađeno da ima IC₅₀ vrijednosti manje od 10⁻⁷ M.

Sposobnost spojeva ovog pronalaska da smanjuju krvni tlak kod sisavaca se određuje slijedećim protokolom in vivo, Sprague- Dawley štakori, se stave na dijetu sa niskom količinom natrija (Purina Labs, 0.07% natrija) kroz 15 dana. Jedanaestog i trinaestog dana ovog razdoblja, štakorima se daje furosemid (LasiK, 8 mg/kg, i.m.).

Trinaestoga dana životinje se anestetiziraju sa mješavinom pentobarbital-kloral hidrat (30 mg/kg pentobarbital natrija i 10 mg/kg kloral hidrata, i.p.) i stavi se kanila u. karotidnu arteriju i jugularnu venu upotrebom PE50 (Clay-Adams). Nakon oporavka u razdoblju od 24 sata, životinjama se četrnaestog dana injicira LasiK (10 mg/kg i.m.) i smjeste se u komore od pleksiglasa za mjerenje krvnog tlaka.

Nakon doziranja štakora ili oralnim ili parenteralnim putem sa spojem koji se testira, krvni tlak se prati kroz 5 sati i prikazuje na poligrafu. Kada je moguće, krvni tlak se također kontrolira nakon 24 sata. Prema ovom protokolu, spoj ovog pronalaska je djelotvoran u smanjivanju srednjeg arterijskog tlaka u oralnoj dozi od oko 0.1 mg/kg do od oko 30 mg/kg, i u parenteralnoj dozi od oko 0.01 mg/kg do oko 10 mg/kg, sa trajanjem djelotvornosti više od 24 sata.

Također, u okviru ovog pronalaska se nalaze i farmaceutski prihvatljive soli spoja ovog pronalaska. Farmaceutski prihvatljive kisele soli su one koje nastaju iz kiselina koje oblikuju ne-toksične kisele soli, na primjer, hidroklorid, hidrobromid, sulfat, bisulfat, fosfat, kiseli fosfat, acetat, citrat, funta rat, glukonat, lak tat, maleat, sukcinat, tartarat, metansulfonat 5 benzensulfonat, toluensulfonat i formatne soli. Farmaceutski prihvatljive kationske soli uključuju one ne-toksične soli temeljene na alkalima i alkalnim metalima zemlje, na primjer, natrij, litij, kalij, kalcij i magnezij, isto kao i ne-toksični amonijak, kvarterni amonijeve i aminski kationi, na primjer, amonij, tetrametil-amonij, metilamin, dimetilamin, trimetilamin, etilamin, dietilamin i trietilamin.

Takve soli se oblikuju metodama dobro poznatim poznavateljima struke. Farmaceutski prihvatljive soli novog spoja ovog pronalaska se lako pripremaju spajanjem navedenog spoja sa stehiometrijskom količinom, u slučaju ne-toksičnog kationa, odgovarajućeg metalnog hidroksida, alkoksida ili amina ili u vodenoj otopini ili prikladnom organskom otapalu. U slučaju ne-toksične kisele soli, može se koristiti odgovarajući metal ili organska kiselina u ili vodenoj otopini ili prikladnom organskom otapalu. Sol se zatim može dobiti precipitacijom ili evaporacijom otapala.

Za liječenje različitih stanja gore opisanih, spoj ovog pronalaska i njegove farmaceutski prihvatljive soli mogu se primijeniti na bolesniku ili samostalno ili, poželjno, u kombinaciji sa farmaceutski prihvatljivim nosačem ili diluensom u. farmaceutskom sastojku, u skladu sa standardnom farmaceutskom praksom. Spoj se može primijeniti različitim uobičajenim putovima uključujući oralni, parenteralni i inhalacijom. Kada se spoj primi j en j u. j e oralno, raspon doze će uopćeno biti od oko 0.1 do oko 50 mg/kg/dan, temeljeno na tjelesnoj težini osobe koja se liječi, poželjno od oko 1 do oko 10 mg/kg/dan u jednoj ili nekoliko razdijeljenih doza.

Ako se želi parenteralna primjena, tada će učinkovita doza uopćeno biti od oko 0.01 do oko 10 mg/kg/dan. U nekim situacijama može biti neophodno da se koriste doze izvan ovih granica, jer će doza, nužno varirati u skladu sa dobi, tjelesnom težinom i odgovorom pojedinog bolesnika jednako kao i sa težinom simptoma oboljeloga.

Za oralnu primjenu, spoj ovog pronalaska i njegove farmaceutski prihvatljive soli mogu se primijeniti, na primjer, u obliku tableta, praha, lozenga, sirupa ili kapsula, ili kao vodena, otopina, ili suspenzija. U slučaju tableta za oralnu upotrebu, nosači koji se uobičajeno koriste uključuju laktozu i kukuruzni škrob. Lubrikantna sredstva, kao što je magnezijev stearat, se uobičajeno dodaju. U slučaju kapsula, korisni diluensi su laktoza, i osušeni kukuruzni škrob. Kada se traže vodene suspenzije za, oralnu upotrebu, aktivna, tvar se kombinira sa emulgirajućim i suspendiraj učim tvarima. Ako se želi, mogu se dodati neke tvari za zaslađivanje i/ili za poboljšanje okusa.

Za intramuskularnu, intraperitonealnu, subkutanu i intravensku upotrebu, obično se pripreme sterilne otopine aktivne tvari za injekcije, i pH otopine mora biti prilagođen i puferiran. Za intravensku, upotrebu, ukupna koncentracija, otopine mora biti kontrolirana da se dobije izotonični pripravek.

Primjeri

Ovaj pronalazak je ilustriran slijedećim primjerima. Spektar protonske nuklearne magnetske rezonancije (^1H NMR) se mjeri na 300 MHz, dok se ne odredi drugačije i položaji vrhova su izraženi u parts per million (ppm) niže od tetrametilsilana. Oblici vrhova su označeni kako slijedi: s, jednostruk; d, dvostruk; t trostruk; g, četverostruk; m, mnogostruk; br, širok.

Primjer 1

1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo [4,5-b]-piridin-3-il)metilfenil-ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina

Korak 1. metil 4-t-butildimetilsililoksimetilfenilacetat

Otopini metil p-hidroksimetilfenilacetata (3.30 g, 18.3 mmol, pripremljenoj prema metodi G. Biagi i sur. E. Ed. Farmaco., 43,579 (1988)) u 6.6 ml DMF se doda TBDMS-Cl (3.31 g, 22.0 mmol) i imidazol (3.12 g, 45.8 mmol), otopina koja nastaje se miješa kroz 18 sati na sobnoj temperaturi. Smjesa se izlije u 100 ml H_2O i ekstrahira (EtOAc, 4 x 50 ml). Spojeni ekstrakti se osuše (MgSO_4), filtriraju i koncentriraju. Sirovi materijal se kromatografira (EtOAc: heksan, 5:95) da se dobije naslovni spoj (5.0 g, 92 % dobiti) u obliku ulja.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,09 (s, 6H) , 1,94 (s, 9H) , 3.60 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4.70 {s, 2H), 7.23 (m, 4H).

Korak 2. metil 1-(4'-t-butildimetilsililoksi-metilfenil)ciklopent-5-en-1-karboksilat

Otopini iz koraka 1, gore, (1.0 g, 3.4 mmol) u 10 ml THF na -20°C se dodaje 1M otopina kalij t-butoksida u THF (3.73 ml, 3.73 mmol) preko 15 minuta. Nakon 30 minuta na -20°C , kapajući se doda cis-1,4-diklorobut-2-en (0.393 ml, 3.73 mmol) i reakcija se zagrije do sobne temperature. Nakon 20 minuta reakcija se ohladi do -20°C i obradi sa kalij t-butoksidom u THF (3.73 ml, 3.73 mmol). Reakcija se ostavi zagrijati do sobne temperature, zatim zagrije na 50°C kroz 30 minuta i ohladi sa zasićenom otopinom amonijeva klorida. Otopina se odstrani in vacuo i ostatak se preuzme u etil acetatu i ispere sa vodom. Organski sloj se ispere sa zasićenom otopinom natrijeva klorida i osuši preko magnezij sulfata. Nakon filtracije, evaporacijom i silika gel kromatografijom (SGC) sa 2% etil acetata u petrolej eteru kao eluensu, dobije se smjesa naslovnog spoja i metil 1-(4'-t-butildimetilsililoksimetil-fenil)-2-vinilciklopropan-1-karboksilat (7:1 omjer, ukupno 708 mg) u obliku ulja. Kako se ova dva spoja ne mogu odvojiti preuzme se smjesa.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.09 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 2.75 (d, 2H), 3=40 (d, 2H), 3.65 (s, 3H) , 4.72 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7=25 (m, 4H).

Korak 3. metil 1-(4'-hidroksimetilfenil)ciklopent-5-en-1-karboksilat

Otopini naslovnog spoja iz koraka 2, gore, (1.8 g,

5.23 mmol) a 25 ml THF se doda n-Bu₄NF (1,5 g, 5.75 mmol), i otopina koja nastaje se miješa na sobnoj temperaturi kroz 3 sata, Smjesa se izlije u 50 ml 1N HCl i ekstrahira (EtOAc, 4 x 30 ml). Spojeni ekstrakti se osuše preko MgSO_4 , filtriraju i koncentriraju da se dobije 1.51 g naslovnog spoja u obliku ulja koje se koristi kao sirovi proizvod u slijedećem koraku.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.74 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.26 (m, 4H).

Korak 4. metil 1-(4'-bromometilfenil) ciklopent-3-en-1-karboksilat

Otopini trifenilfosfina (8.03 g, 30.6 mmol) u 100 ml CH_2Cl_2 na 0°C kapajući se doda brom (1.45 ml, 28.1 mmol). Nakon 15 minuta na 0°C oblikuje se bijeli precipitat i kapajući se doda otopina proizvoda iz koraka 3, gore, (5.93 g, 25.5 mmol) u 30 ml CH_2Cl_2 . Nakon 1 sat otapalo se odstrani in vacuo i ostatak se preuzme u eteru da se dobije precipitat trifenilfosfin oksida stvorenog u reakciji. Nakon filtracije, evaporacije i SGC (5% EtOAc-heksani) dobije se naslovni spoj (5 g) u obliku bezbojnog ulja koje stajanjem kristalizira.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.73 (d, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 7.20 (m, 4H).

Korak 5. metil 1-1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo [4,5-b] -piridin-3-il)metilfenil]ciklopent-5-en-1-karboksilat

Suspenziji natrij hidroksida (0.885 g, 22.1 mmol) u o 50 ml DMF na 0°C se kapajući doda otopina 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo [4,5-b]-piridina (3.75 g, 20 mmol, pripremljena iz 2-amino-4,6-dimetilpiridina nitriranjem, hidrogenolizom do diamona i kondenzacijom sa propionskom kiselinom i polifosfornom kiselinom, kako je opisano u EP 400974 A2) u 10 ml DMF i reakcijska smjesa se zagrije do sobne temperature.

Nakon 20 minuta reakcija se ohladi do 0° C i kapajući se doda otopina proizvoda iz koraka 4, gore, (5 g, 17 mmol) u 10 ml DMF. Frakcija se žarim ostavi zagrijati do sobne temperature i miješa preko noći i zatim se DMF odstrani in vacuo. Ostatak se preuzme u vodi i ekstrahira tri puta sa etil acetatom. Spojene organske tvari se isperu sa zasićenom otopinom natrij klorida, osuše sa MgSO₄, filtriraju, evaporiraju i kromatografiraju na silika gelu sa gradijent elucijom od 5:1 heksani:etil acetat do 1:1 heksani :etil acetat da se dobije 5,8 g naslovnog spoja u obliku blijedo žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.3 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (3, 3H), 2.7 (d, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.4 (d, 2H), 3.63 (s, 3H), 5.4 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

Korak 6. 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimstilimidazo [4,5-b]piridin-3-il) metil fenil ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina

Otopina proizvoda iz koraka 5, gore, (5.76 g, 14.9 mmol) i litij hidroksid monohidrata (6.23 g, 14.9 mmol) u 148 ml metanola i 148 ml vode se zagrijava na refluksu kroz 2 sata. Reakcija se zatim koncentrira in vacuo, ostatak se preuzme u vodi i pH se prilagodi do 4 sa koncentriranom HCl kada naslovni spoj precipitira u obliku bezbojne krutine koja se filtrira, osuši in vacuo i rekristalizira prvo u etil acetat/metanol-a, zatim iz metanola da se dobije 1.9 g naslovnog spoja koji je kontaminiran sa 2.5% 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimstilimidazo [4,5-b]piridin-3-il)metil fenil] -2- vinilciklopropan-1-karboksilnom kiselinom. Druga rekristalizacija iz metanola daje 1.5 g naslovnog spoja, mp 232-233° C, sada oko 98.37. čistoće, kako se odredi pomoću reverzno-fazne HPLC upotrebom C-18 Beckman 25 cm dugog stupca i 30% pH 2.3 fosfatnog pufera u acetonitrilu kao eluensu.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H), 2.5 (s, 6H), 2.6 (d, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.3 (d, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.3 (d, 2H).

Drugačije, i poželjno, spoj iz primjera. 1 se može pripremiti putem slijedeće metode.

Korak 1a. 4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo-[4,5-b]piridin-3-il)metil fenilactena kiselina

Otopina 4-(bromometil)fenilactene kiseline (24.53 g, 107 mmol) u 60 ml DMF se polagano dodaje suspenziji natrij hidrida (4.29 g, 60% disperzije u ulju, 107 mmol) u 240 ml DMF na -25°C i reakcijska smjesa se miješa na -20° C kroz 30 minuta. U međuvremenu se doda 2-etil-5,7-dimetil imidazo piridin (15 g, 85.7 mmol) u obliku krutine u suspenziju natrij hidrida (3.43 g, 60% disperzija u ulju, 85.7 mmol) u 180 ml DMF na -10°C i reakcija se ostavi zagrijati do sobne temperature preko 30 minuta, zatim se ohladi na -20° C i obradi via cannula sa otopinom natrijeve soli od 4-(bromometil)fenilactene kiseline u DMF pripremljene gore. Kada se sve doda, reakcijska smjesa se ohladi u ledenoj kupki na -10 C i ostavi zagrijati do sobne temperature preko noći. DMF se odstrani in vacuo i ostatak se preuzme u vodi i ekstrahira sa etil acetatom. Vodeni sloj se prilagodi na pH 4 sa koncentriranom hidroklornom kiselinom i ekstrahira dvaput sa etil acetatom. Spojeni organski slojevi se isperu sa zasićenim natrij kloridom i osuše preko magnezij sulfata. Koncentracija daje naslovni spoj (18 g) u obliku blijedo žute krutine koja se koristi bez daljeg pročišćavanja.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.25 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.8 (q, 2H), 3.6 (s, 2H), 5.5 (s, 2H), 6.9-7.3 (m, 5H).

Korak 2A. metil 4'-(2"-etil-5",7"-dimstilimidazo [4,5-b]piridin-3-il) metifenilacetat

Proizvod iz koraka 1A, gore (56 g), se otopi u 1 l metanola na sobnoj temperaturi i obradi sa 1 l koncentrirane sulfatne kiseline i reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Reakcija se ohladi sa zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata i koncentrira. Ostatak se preuzme u vodi i ekstrahira tri puta sa etil acetatom. Spojeni organski slojevi se isperu sa zasićenim natrij kloridom i osuše preko magnezij sulfata. Koncentracija i silika gel koncentracija (1:1 etil acetat:heksani) daje naslovni spoj (42 g) u obliku blijedo žutog ulja.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1-3 (t, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.8 (q, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H).

Korak 3A. metil 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimstilimidazo [4,5-b]piridin-3-il) metilfenilciklopent-3-en-1-karboksilat

Proizvod iz koraka 2A, gore (42 g, 126 mmol), se otopi u 620 ml anhidridnog THF i 124 ml 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU) i otopina se ohladi do -78°C i obradi sa kalij tert-butoksid-om (138.8 ml, 1M u THF, 138.8 mmol). Nakon 15 minuta, doda se čisti cis-1,4-diklorobut-2-en (14.6 ml, 138.8 mmol). Reakcijska smjesa se zatim miješa na -78°C kroz jedan sat i na -50° C još jedan sat, i zatim se doda. Tert-butoksid (138.8 ml, 1M u THF, 138.8 mmol). Nakon zagrijavanja do sobne temperature reakcijska smjesa se zagrijava do 50 C kroz .1 sat i zatim ohladi vodom.

THF se odstrani in vacuo i ostatak se preuzme u vodi i ekstrahira sa etil acetatom. Spojeni organski slojevi se isperu četiri puta sa zasićenom otopinom litij klorida i osuše preko magnezij sulfata. Koncentracija na silika gel kromatografiji (3:1 heksanil: etil acetat.) daje naslovni spoj (29 g) u obliku žutog ulja.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.3 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.7 (d, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.4 (d, 2H), 3.63 (5,3H), 5.4 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

Korak 4A 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo [4,5-b]piridin-3-il) metil fenil] ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina

- 10 Otopina proizvoda iz koraka 2A, gore (52 g, 134 mmol), i litij hidroksid monohidrata (56.5 g) u 1350 ml metanola i 1350 ml vode se zagrijava na refluksu kroz 3.5 sati. Reakcijska smjesa se koncentrira in vacuo do oko jedne trećine njezina originalnog volumena i ostatak se ispere sa eterom. Vodeni sloj se prilagodi do pH 4 sa koncentriranom hidroklornom kiselinom i octenom kiselinom i ekstrahira tri puta sa etil acetat-THF. Spojeni organski slojevi se isperu sa zasićenom otopinom natrij klorida i osuše preko magnezij sulfata. Koncentracija daje naslovni spoj u obliku blijedo žute krutine koja se pročisti kako slijedi. Sirovi naslovni spoj (83 g) se suspendira u 650 ml orto-diklorobenzena i zagrijava do refluksa kroz 14 sati, zatim se ostavi polako ohladiti do sobne temperature preko 6 sati. Precipitat koji nastane se odstrani filtracijom i ispere sa etil acetatom.

Rekristalizacija iz etil acetat-THF daje pročišćeni naslovni spoj (45 g) u obliku bezbojne krutine, mp 233-234°C.

- 20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.24 (t, 3H), 2.5 (s, 6H), 2.6 (d, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.3 (d, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.3 (d, 2H).

25 PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj **naznačen time** da je 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo [4,5-b]piridin-3-il) metilfenil] ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina ili njena farmaceutski prihvatljiva sol.
- 30 2. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da se sastoji od terapijski efikasne količine spoja prema zahtjevu 1 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i farmaceutski prihvatljivog nosača.
3. Farmaceutska kompozicija **naznačena time** da je za liječenje hipertenzije, kongestije srca, glaukoma, bubrežni bolesti ili kognitivne disfunkcije kod sisavaca koja se sastoji od terapijski efikasne količine spoja prema zahtjevu 1 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli i farmaceutski prihvatljivog nosača.
- 35 4. Postupak za inhibiranje efekata angiotenzina II kod sisavaca **naznačen time** da se sisavcu daje spoj prema zahtjevu 1 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol u količini za inhibiranje angiotenzina II.
- 40 5. Postupak za liječenje hipertenzije kod sisavaca **naznačen time** da se sisavcu daje spoj prema zahtjevu 1 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol u količini da se snizi krvni tlak.
6. Postupak za liječenje glaukoma, bubrežnih bolesti ili kognitivne disfunkcije kod sisavaca **naznačen time** da se sisavcu daje terapijski efektivna količina spoja prema zahtjevu 1 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
- 45 7. Spoj naznačen time da je (C_1 do C_4 alkil ili supstituiran halogenom C_2 do C_4 alkil) 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo [4,5-b]piridin-3-il) metilfenil]ciklopent-3-en-1-karboksilat.
8. Spoj prema zahtjevu 7 **naznačen time** da je metil 1-[4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il) metilfenil] ciklopent-3-en-1-karboksilat.
- 50 9. Spoj **naznačen time** da je (C_1 do C_4 alkil ili supstituiran halogenom C_1 do C_4 alkil) 1-(4'-t-butildimetilsililoksi-metilfenil)ciklopent-3-en-1-karboksilat.
- 55 10. Spoj prema zahtjevu 9 **naznačen time** da je metil 1-(4'-t-butildimetilsililoksi-metilfenil)ciklopent-3-en-1-karboksilat.
11. Spoj **naznačen time** da je (C_1 do C_4 alkil ili supstituiran halogenom C_2 do C_4 alkil) 1-(4'-hidroksimetilfenil) ciklopent-3-en-1-karboksilat.
- 60 12. Spoj prema zahtjevu 11 **naznačen time** da je metil 1-(4'-hidroksimetilfenil)ciklopent-3-en-1-karboksilat.

13. Spoj **naznačen time** da je (C₁ do C₄ alkil ili supstituiran halogenom C₁ do C₄ alkil) 1-(4' -brometilfenil) ciklopent-3-en-1-karboksilat.
14. Spoj prema zahtjevu 13 **naznačen time** da je metil 1-(4' -brometilfenil)ciklopent-3-en-1-karboksilat.

5

SAŽETAK

- 1- (4'-(2"-etil-5",7"-dimetilimidazo (4,5-b) piridin-3-il)metilfenil) ciklopent-3-en-1-karboksilna kiselina i njezine farmaceutski prihvatljive soli inhibiraju angiotenzin II kod sisavaca i korisne su u liječenju stanja kao što je hipertenzija, kongestija srca i glaukom i kao aktivne tvari u farmaceutskim sastojcima za liječenje takvih stanja.
- 10