



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 247 121** (13) **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 409/10, A 61 K 31/415,**  
**A 61 P 9/10**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2001132724/04, 29.04.2000**

(24) Дата начала действия патента: **29.04.2000**

(30) Приоритет: **05.05.1999 DE 19920815.8**  
**21.12.1999 DE 19961686.8**

(43) Дата публикации заявки: **20.08.2003**

(45) Опубликовано: **27.02.2005 Бюл. № 6**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2096405 C1, 20.11.1997. EP 512675 A, 11.11.1992. WO 94/27597 A, 08.12.1994.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **05.12.2001**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 00/03891 (29.04.2000)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 00/68226 (16.11.2000)**

Адрес для переписки:  
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городиский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной**

(72) Автор(ы):

**ХАЙЧ Хольгер (DE),**  
**ВИМЕР Габриеле (DE)**

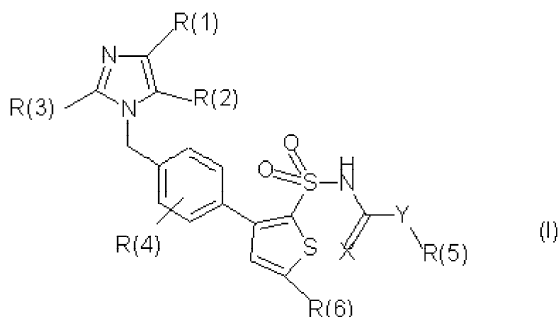
(73) Патентообладатель(ли):

**АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)**

### (54) 1-(П-ТИЕНИЛБЕНЗИЛ)-ИМИДАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА-(1-7) И СОДЕРЖАЩАЯ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым 1-(п-тиенилбензил)-имидазолам формулы (I)



в которых указанные остатки имеют следующее значение: R(1) означает галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкоксил, причем 1 атом углерода может быть заменен на гетероатом O; R(2) означает CHO;

R(3) означает арил; R(4) означает водород, галоген; X означает кислород; Y означает кислород или -NH-; R(5) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил; R(6) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкил; в любых их стереоизомерных формах и их смесях в любых соотношениях, и их физиологически приемлемым солям. Являются сильнодействующими агонистами рецепторов ангиотензина-(1-7) и за счет этого могут найти применение в качестве лекарственного средства для лечения и профилактики артериальной гипертонии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, коронарных болезней сердца, как стенокардии, инфаркта сердца, сосудистого рестеноза после ангиопластики, кардиомиопатии, эндотелиальной дисфункции или эндотелиальных повреждений, например, как следствие атеросклеротических процессов или при сахарном диабете, а также артериального и венозного

тромбозов. Описаны также фармацевтическая композиция на основе описанных соединений и

способ их использования. 5 с. и 5 з.п. ф-лы.

R U 2 2 4 7 1 2 1 C 2

R U 2 2 4 7 1 2 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 247 121** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 409/10, A 61 K 31/415,**  
**A 61 P 9/10**

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2001132724/04, 29.04.2000**

(24) Effective date for property rights: **29.04.2000**

(30) Priority: **05.05.1999 DE 19920815.8**  
**21.12.1999 DE 19961686.8**

(43) Application published: **20.08.2003**

(45) Date of publication: **27.02.2005 Bull. 6**

(85) Commencement of national phase: **05.12.2001**

(86) PCT application:  
**EP 00/03891 (29.04.2000)**

(87) PCT publication:  
**WO 00/68226 (16.11.2000)**

Mail address:  
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO**  
**"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",**  
**pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):  
**KhAJCh Khol'ger (DE),**  
**VIMER Gabriele (DE)**

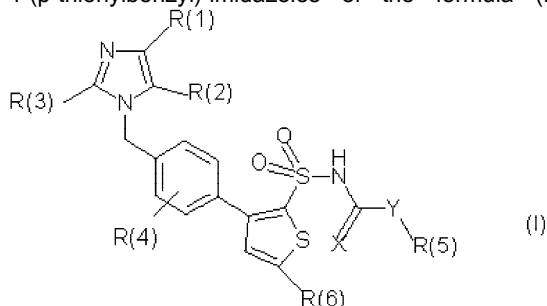
(73) Proprietor(s):  
**AVENTIS FARMA DOJCHLAND GMBKh (DE)**

## (54) 1-(PARA-THIENYLBENZYL)-IMIDAZOLES AS AGONISTS OF ANGIOTENSIN-(1-7) RECEPTORS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new 1-(p-thienylbenzyl)-imidazoles of the formula (I):



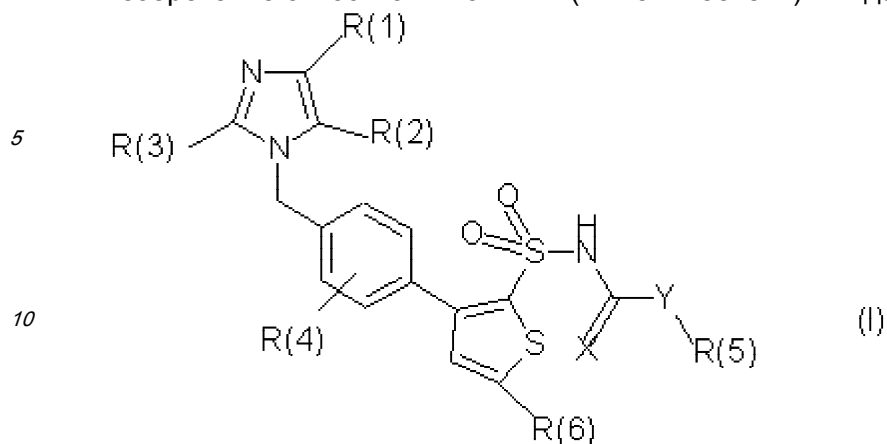
, wherein indicated residues represent the following values: R(1) means halogen atom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxyl wherein one carbon atom can be replaced with heteroatom oxygen atom (O); R(2) means CHO; R(3) means aryl; R(4) means hydrogen halogen atom; X means oxygen atom; Y means

oxygen atom or -NH-; R(5) means (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; R(6) means (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl in their any stereoisomeric forms and their mixtures taken in any ratios, and their physiologically acceptable salts. Compounds are strong agonists of angiotensin-(1-7) receptors and therefore they can be used as a drug for treatment and prophylaxis of arterial hypertension, heart hypertrophy, cardiac insufficiency, coronary diseases such as stenocardia, heart infarction, vascular restenosis after angioplasty, cardiomyopathy, endothelial dysfunction or endothelial injures, for example, as result of atherosclerosis processes, or in diabetes mellitus, and arterial and venous thrombosis also. Invention describes a pharmaceutical composition based on above said compounds and a method for their applying also.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and composition.

10 cl, 19 ex

Изобретение относится к новым 1-(п-тиенилбензил)-имидазолам формулы (I):



15

20

которые являются сильнодействующими агонистами рецепторов ангиотензина-(1-7) и за счет связанного со стимуляцией этих рецепторов в эндотелиальных клетках продуцирования и высвобождения сосудорасширяющих, антитромботических и кардиозащитных транспортных веществ - циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP) и монооксида азота (NO) - представляют собой ценные лекарственные средства для

25

лечения и профилактики артериальной гипертонии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, коронарных болезней сердца, как стенокардии, инфаркта сердца, сосудистого рестеноза после ангиопластики, кардиомиопатий, эндотелиальной дисфункции или, соответственно, эндотелиальных повреждений, например, как следствие атеросклеротических процессов или при сахарном диабете, а также артериального и

30

35

венозного тромбоза. В заявках EP-A-512675 и WO-94/27597 описаны тиенилбензилзамещенные имидазолы в качестве антагонистов рецептора ангиотензина-II и их применение для лечения гипертонии, сердечной недостаточности, мигрени, болезни Альцгеймера и в качестве антидепрессивных средств. Сверх того, тиенилбензилзамещенные имидазопиридины известны из заявки на EP-A-513979 как антагонисты рецепторов ангиотензина-II и их применение для лечения гипертонии, сердечной недостаточности, мигрени и болезни Альцгеймера, а также из US 5444067 как агонисты ангиотензина-II и их применение для лечения гипотензии и гипоальдостеронизма. Далее, из заявки на EP-A-534706 известны тиенилбензилзамещенные хиназолиноны и пиридопиримидоны и из заявки на EP-A-510812 известны тиенилбензилзамещенные триазолы как антагонисты рецепторов ангиотензина-II.

Описываемые в настоящей заявке 1-(п-тиенилбензил)-имидазолы формулы (I) и их применение в качестве агонистов рецепторов ангиотензина-(1-7) при этом в указанных заявках не были описаны и не являются очевидными.

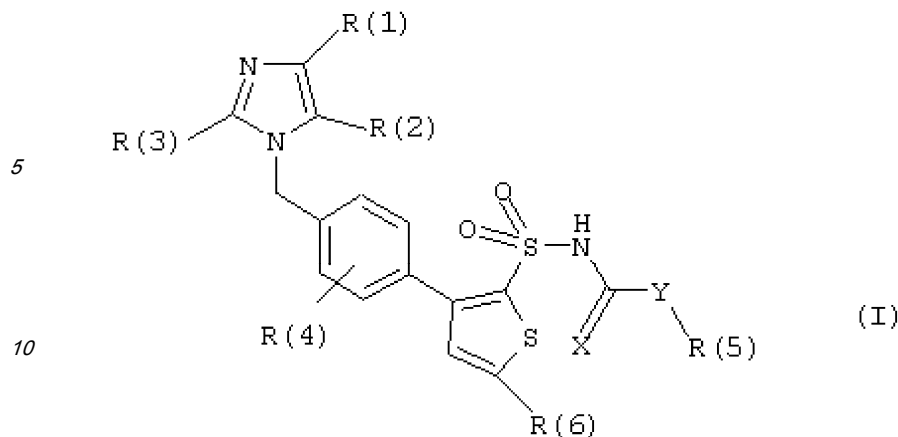
40

Неожиданно показано, что 1-(п-тиенилбензил)-имидазолы формулы (I) оказывают характерное воздействие на рецепторы ангиотензина-(1-7) и имитируют биологическое действие эффекторного гормона ангиотензина-(1-7).

Объектом изобретения, таким образом, являются соединения формулы (I):

45

50



в которых указанные остатки имеют следующее значение:

R(1) означает

1. галоген;
2. гидроксил;
3. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил;
4. (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкоксил, причем 1-6 атомов углерода заменены на гетероатомы O, S или NH, предпочтительно O;

5. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил, замещенный насыщенным простым циклическим эфиром, как тетрагидропиран или тетрагидрофуран;

6. O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкенил;

7. O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиларил и

8. арилокси группу, незамещенную или замещенную заместителем из ряда: галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-алкоксил или трифторметил;

R(2) означает

1. CHO;
2. COOH и
3. COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил;

R(3) означает

1. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил и
2. арил;

R(4) означает

1. водород;
2. галоген и
3. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил;

X означает

1. кислород;
2. серу;

Y означает

1. кислород и
2. -NH-;

R(5) означает

1. водород;
2. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил и
3. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкиларил;

причем R(5) может означать водород также только тогда, когда Y имеет указанное в 2. значение;

R(6) означает

1. (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкил;

в любых их стереоизомерных формах и их смесях в любых соотношениях, и их физиологически приемлемые соли; за исключением соединений формулы (I), в которых одновременно R(1) означает галоген и R(2) имеет указанное в 2. и 3. значение.

Понятие "алкил", если не указано иное, означает линейные или разветвленные насыщенные углеводородные остатки. Это относится также к производимым от него заместителям, как алкоксил или остаток S(O)<sub>m</sub>-алкил. Примерами алкильных остатков являются метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил.

5 Примерами алкоксила являются метоксигруппа, этоксигруппа, н-пропоксигруппа, изопропоксигруппа. Примерами арилоксигруппы являются феноксигруппа или нафтоксигруппа. Предпочтительной является феноксигруппа.

Алкенил означает углеводородные остатки с одной или несколькими двойными связями, в которых двойные связи могут находиться в любых положениях. Примерами алкенила 10 являются винил, пропенил и бутенил.

Галоген означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор или фтор.

Арил означает фенил или нафтил, предпочтительно фенил.

В замещенных арильных остатках заместители могут находиться в любых положениях по отношению друг к другу.

15 Примерами арилкальких остатков являются фенилметил (бензил), фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил, нафтилметил, нафтилэтил, нафтилпропил, нафтилбутил.

Если соединения формулы (I) содержат одну или несколько групп кислотного или основного характера, то объектом изобретения являются также соответствующие физиологически приемлемые соли, в особенности фармацевтически применимые соли.

20 Так, соединения формулы (I), содержащие группы кислотного характера, например одну или несколько COOH-групп, можно применять, например, в виде солей щелочных металлов, предпочтительно солей натрия или калия, или в виде солей щелочноземельных металлов, например солей кальция или магния, или в виде аммониевых солей, например в виде солей с аммиаком или органическими аминами или аминокислотами. Соединения 25 формулы (I), которые содержат одну или несколько основных, то есть протонируемых, групп, можно применять также в форме их физиологически приемлемых аддитивных солей с неорганическими или органическими кислотами, например, в виде гидрохлоридов, фосфатов, сульфатов, метансульфонатов, ацетатов, лактатов, малеинатов, фумаратов, малатов, глюконатов и т.д. Если соединения формулы (I) содержат в молекуле 30 одновременно группы кислотного и основного характера, то наряду с указанными солевыми формами к изобретению относятся также внутренние соли, так называемые бетаины. Соли можно получать из соединений формулы (I) обычными способами, например, путем соединения с кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или также из других солей путем анионного обмена.

35 Под физиологически приемлемыми солями соединений формулы (I), например, также нужно понимать органические и неорганические соли, которые описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (17-е издание, с.1418 (1985)). На основании физической и химической стабильности и растворимости для групп кислотного характера предпочтительны, в частности, соли натрия, калия, кальция и аммония; для групп 40 основного характера предпочтительны, в частности, соли соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или карбоновых кислот или сульфокислот, как, например, уксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота и п-толуолсульфокислота.

Настоящее изобретение относится, далее, к сольватам соединений формулы (I), 45 например к гидратам или аддуктам со спиртами, а также к производным соединений формулы (I), как, например, сложные эфиры, и пролекарствам и активным метаболитам.

Предпочтительны соединения формулы (I), в которых:

R(1) означает

1. хлор;
- 50 2. гидроксил;
3. метоксигруппу, этоксигруппу, пропиллоксигруппу;
4. метоксиэтоксигруппу, метоксипропоксигруппу;
5. аллилоксигруппу и

6. феноксигруппу;

R(4) означает

1. водород и

2. хлор;

5 R(5) означает

1. водород и

2. (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил;

R(6) означает н-пропил и 2-изобутил;

и остальные остатки имеют вышеуказанное значение,

10 в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

Далее, предпочтительны соединения формулы (I), в которых:

R(1) означает галоген, предпочтительно хлор; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил, предпочтительно метоксигруппу, этоксигруппу, пропилоксигруппу, особенно предпочтительно метоксигруппу; 15 или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкоксил, причем 1-6 атомов углерода заменены на гетероатомы O, S или NH, предпочтительно O, предпочтительно метоксиэтоксигруппу или метоксипропоксигруппу;

R(2) означает CHO;

R(3) означает арил, предпочтительно фенил;

R(4) означает галоген, предпочтительно хлор, или водород;

20 R(5) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, предпочтительно метил, этил, пропил, бутил;

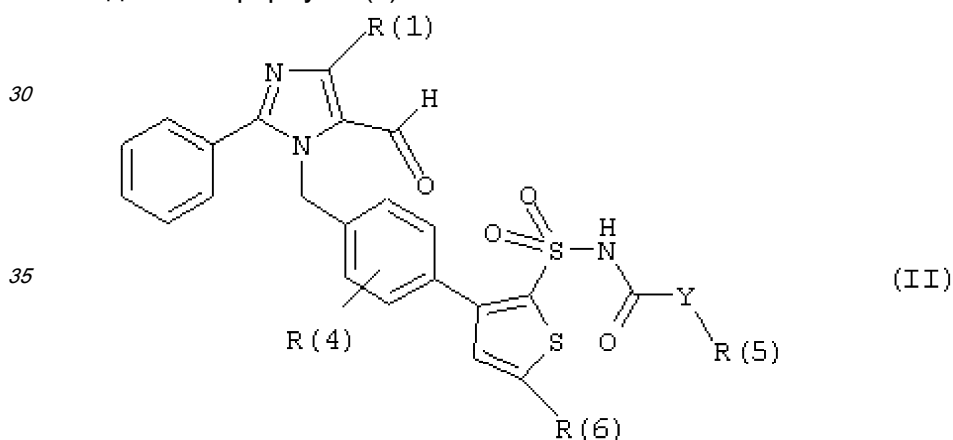
R(6) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкил, предпочтительно этил, пропил или бутил;

X означает кислород;

Y означает кислород или -NH-;

25 в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

В высшей степени предпочтительны соединения формулы (I), представляющие собой соединения формулы (II):



40 в которой остатки R(1), R(4), R(5), R(6) и Y имеют вышеуказанное значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

45 Также предпочтительны соединения формулы (I), в которых R(1) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкоксил, причем 1-6 атомов углерода заменены на гетероатомы O, S или NH, предпочтительно O, и остальные остатки имеют вышеуказанное значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

Особенно предпочтительны также соединения формулы (I), в которых R(2) означает CHO и остальные остатки имеют вышеуказанное значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

50 Далее, предпочтительны соединения формулы (I), в которых X означает O и остальные остатки имеют вышеуказанное значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

В качестве особенно предпочтительных соединений формулы (I) следует назвать:

4-хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-пропилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]-имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

натриевая соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]-имидазола;

L-лизиновая соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]-метил]имидазола;

трис(гидроксиметил)аминометановая соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метоксиэтокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]-имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол;

4-хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

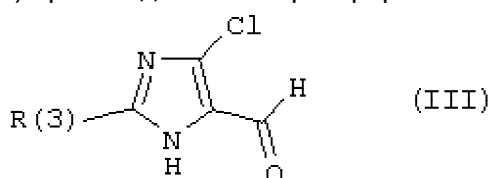
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]-имидазол или

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

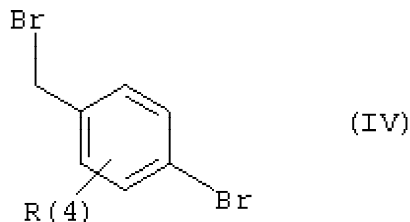
а также их физиологически приемлемые соли.

Изобретение относится, далее, к способам получения соединений формулы (I), которые характеризуются ниже представленными стадиями реакций:

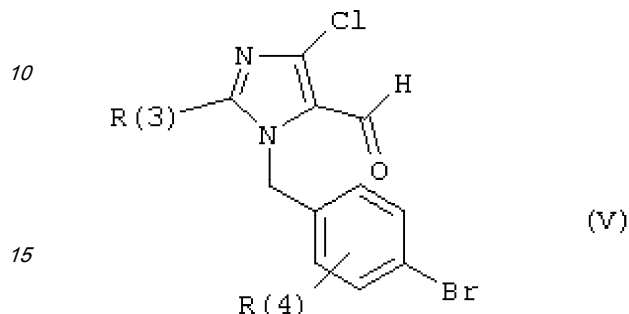
а) производные 4-хлор-5-формилимидазола формулы (III):



в которых R(3) имеет вышеуказанное значение и получение которых описано, например, в Chem. Pharm. Bull., 24, 960-969 (1976), подвергают взаимодействию с п-бромбензилбромидом формулы (IV):

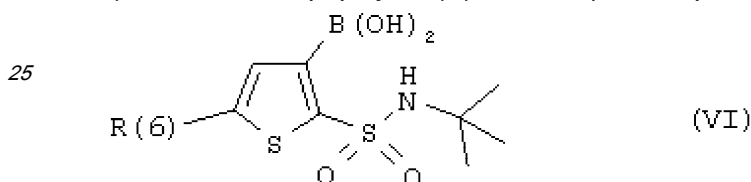


в которой R(4) имеет вышеуказанное значение, до соединений формулы (V):

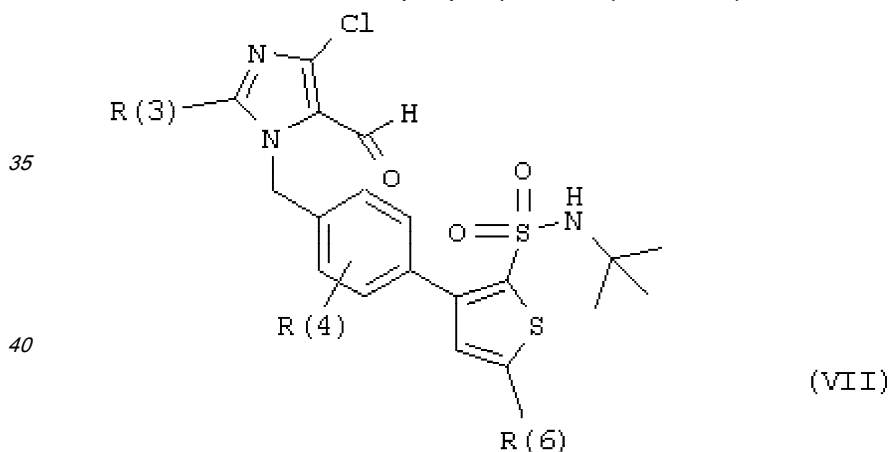


в которой R(3) и R(4) имеют вышеуказанное значение, причем алкилирование можно осуществлять в присутствии органического или неорганического основания, как, например, триэтиламин,  $K_2CO_3$  или  $Cs_2CO_3$ , в инертном растворителе, как, например, диметилформамид. Соединения формулы (IV) коммерчески доступны или их можно получать само по себе известными способами;

b) соединения формулы (V) с помощью тиофен-3-бороновых кислот формулы (VI):

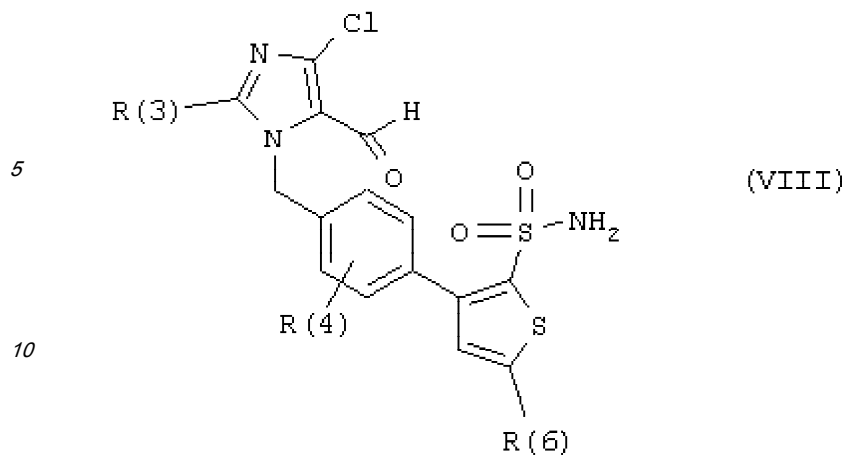


30 в которых R(6) имеет вышеуказанное значение и получение которых известно из заявки на EP-A-512675, можно превращать в 1-(п-тиенил)имидазолы формулы (VII):



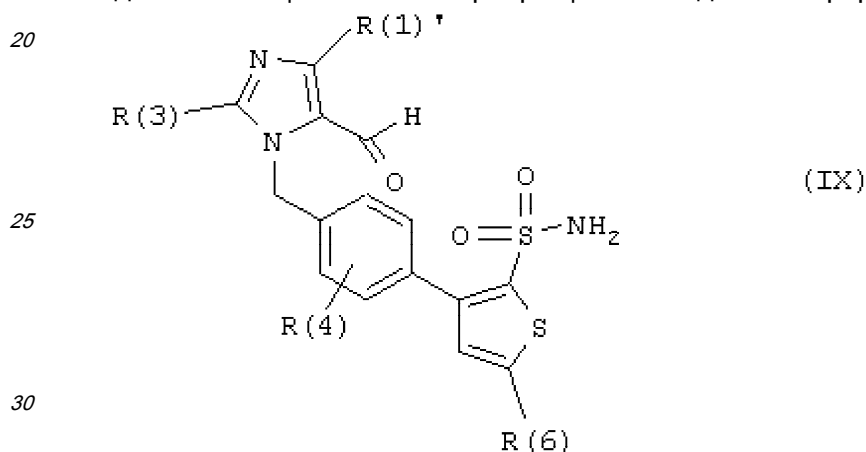
45 в которой R(3), R(4) и R(6) имеют вышеуказанное значение. Эту реакцию перекрестного сочетания типа реакции Suzuki предпочтительно осуществляют при использовании ацетата палладия-(II) и трифенилфосфина или тетракистрифенил-фосфинпалладия в качестве катализаторов в присутствии основания, как, например, карбонат цезия или калия, например, в смеси растворителей из этанола и толуола, при температурах вплоть до температуры кипения растворителя; соответствующие реакции описываются, например, в Synthetic Commun., 11, 513 (1981); J. Med. Chem., 38, 2357-2377 (1995) и Liebigs Ann., 1253-1257 (1995);

с) соединения формулы (VII) путем отщепления защитной трет-бутильной группы можно превращать в сульфонамиды формулы



15 в которой R(3), R(4) и R(6) имеют вышеуказанное значение. Это отщепление осуществляют предпочтительно путем обработки соединений формулы (VII) с помощью органических кислот, как, например, концентрированная трифторусусная кислота, в присутствии анизола;

20 d) соединения формулы (VIII) путем замещения атома хлора в положении 4 имидазольного цикла можно превращать в соединения формулы (IX):

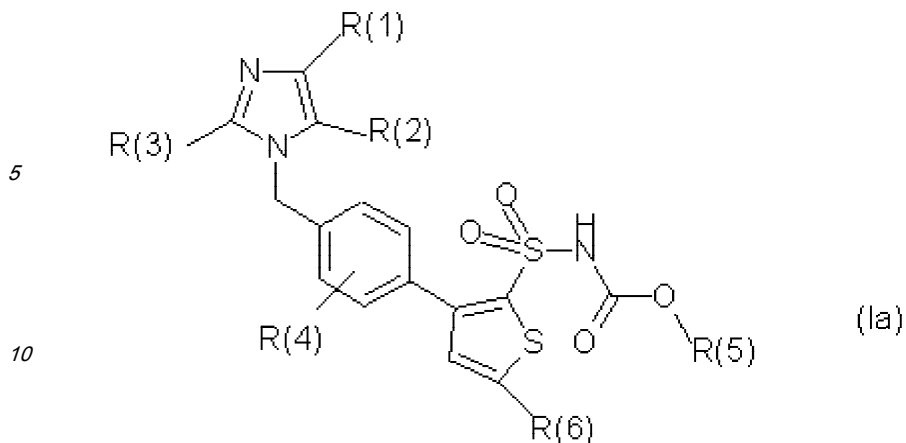


35 в которой R(3) и R(6) имеют вышеуказанное значение и R(1) означает указанные в 2.-8. остатки. Это замещение атома хлора можно осуществлять, например, путем обработки соединений формулы (VIII) с помощью алколюлятов, которые образуются *in situ* за счет воздействия оснований, как NaOH или NaNH, на используемые, в общем, в качестве растворителей спирты, как, например, метанол, этанол или монометилловый эфир этиленгликоля, при температурах от 50°C вплоть до температуры кипения спиртов.

40 Альтернативно, соединения формулы (IX), в которых R(1) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил, за счет расщепления простого эфира, предпочтительно простого метилового эфира, формулы (IX) путем обработки с помощью концентрированных кислот, как HI и HBr, или с помощью кислот Льюиса, как BF<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> или их эфиратов, предпочтительно с помощью BBr<sub>3</sub>, в инертном растворителе, как, например, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, можно переводить в соответствующие фенолы, которые затем сами по себе известными способами можно вводить во взаимодействие с пригодным образом замещенными галогенидами, как, например, (2-бромэтил)метиловоый эфир или бензилбромид, в присутствии основания в инертном растворителе при температурах вплоть до температуры кипения растворителя.

45 Соответствующие простые дифениловые эфиры можно получать путем взаимодействия фенолов формулы (IX) с бороновыми кислотами, как, например, фенилбороновая кислота или 4-метоксифенилбороновая кислота, в присутствии катализаторов на основе меди, как, например, Cu(OAc)<sub>2</sub>; соответствующие реакции описаны, например, в Tetrahedron Lett., 39, 2937-2940 (1998);

50 e) из сульфонамидов формулы (IX) за счет взаимодействия с R(5)-замещенными эфирами хлормуравьиной кислоты можно получать сульфониуретаны формулы (Ia):

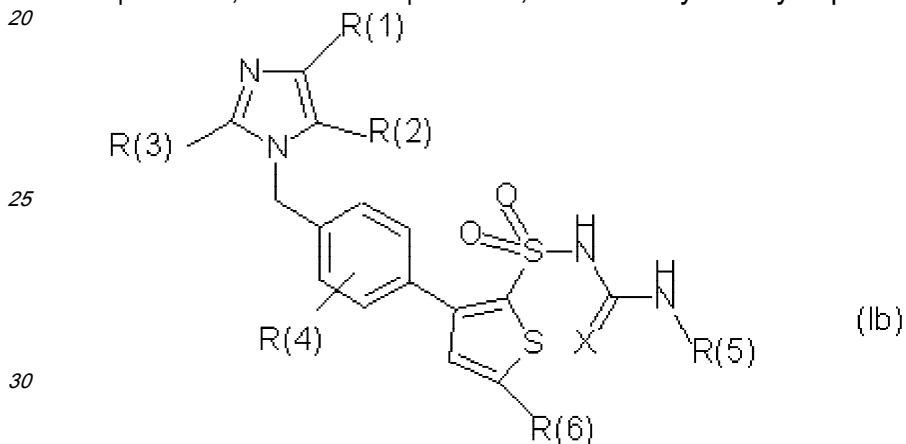


15 в которой R(1), R(2), R(3), R(4), R(6) имеют вышеуказанное значение и R(5) имеет указанное в 2. и 3. значение. Это превращение можно осуществлять в присутствии

20 основания, как, например, пиридин, и ускорителя реакции ацилирования, как 4-пирролидинопиридин, при температурах от комнатной до 150°C, однако предпочтительно при комнатной температуре;

f) из сульфонамидов формулы (IX) за счет обработки с помощью R(5)-замещенных

25 изоцианатов, или изотиоцианатов, можно получать сульфонилмочевины формулы (Ib):



40 в которой R(1), R(2), R(3), R(4), R(6) и X имеют вышеуказанное значение и R(5) имеет указанное в 2. и 3. значение. Превращение можно осуществлять с помощью

45 R(5)-замещенных изоцианатов и R(5)-замещенных изотиоцианатов в присутствии основания в инертном растворителе при температурах от комнатной до 150°C.

В качестве оснований пригодны, например, гидроксиды, гидриды, амиды или алкоголяты

50 щелочных или щелочноземельных металлов, как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидрид натрия, гидрид калия, гидрид кальция, амид натрия, амид калия, метилат натрия, этилат натрия или трет-бутилат калия. В качестве инертных

растворителей пригодны простые эфиры, как тетрагидрофуран, диоксан, этиленгликоль-диметиловый эфир или диглимы, кетоны, как ацетон или бутанон, нитрилы, как ацетонитрил, нитросоединения, как нитрометан, сложные эфиры, как этилацетат, амиды, как диметилформамид или N-метилпирролидон, триамид гексаметилфосфорной кислоты, сульфоксиды, как диметилсульфоксид, и углеводороды, как бензол, толуол или ксилолы. Далее, также пригодны смеси этих растворителей друг с другом.

Сульфонилмочевины формулы (Ib) также получают путем взаимодействия аминов R(5)-NH<sub>2</sub> с сульфоилизоцианатными производными, которые получают из сульфонамидов формулы (IX), например, путем обработки фосгеном или заменителем фосгена, как трифосген.

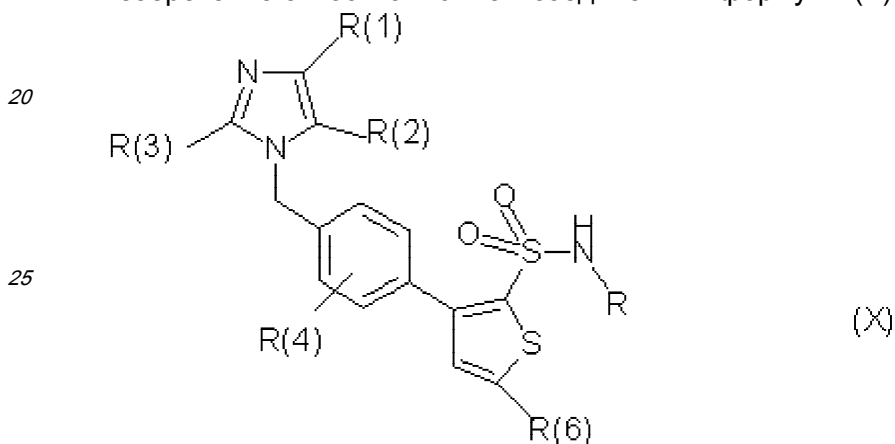
Сульфонилмочевины формулы (Ib) альтернативно можно получать также путем взаимодействия сульфонамидов формулы (IX) с 2,2,2-трихлорацетамидными производными пригодного амина R(5)-NH<sub>2</sub> в присутствии основания в инертном высококипящем растворителе, как, например, диметилсульфоксид, или из

соответствующего, получаемого путем взаимодействия с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты, сульфонилуретана формулы (Ia) путем воздействия соответствующего амина R(5)-NH<sub>2</sub> в инертном высококипящем растворителе, как, например, толуол, при температурах вплоть до температуры кипения соответствующего растворителя, как описано, например, в J. Med. Chem., 38, 2357-2377 (1995) и в Bioorg. Med. Chem., 5, 673-678 (1997).

N-незамещенные сульфонилмочевины формулы (Ib), в которых R(5) означает водород, можно получать путем омыления сульфонамидонитрилов, получаемых в результате взаимодействия сульфонамидов формулы (IX) с бромцианом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетонитриле, с помощью серной кислоты при температурах от -10°C до 0°C.

Согласно известным способам, которые известны из литературы (например, из работ, как Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, изд. Georg Thieme, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York; и Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Weinheim), путем окисления альдегидной группы в соединениях формулы (I) затем можно получать соответствующие карбоновые кислоты, или эфиры карбоновых кислот, формулы (I).

Изобретение относится также к соединениям формулы (X):



в которой R означает водород или пригодную защитную группу, как, например, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, предпочтительно трет-бутил, и остатки R(1), R(2), R(3), R(4), R(6) имеют вышеуказанное значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемым солям.

Соединения формулы (X) представляют собой ценные промежуточные продукты для получения предлагаемых согласно изобретению соединений формулы (I). Далее, соединения формулы (X) обладают высоким сродством к рецептору ангиотензина-(1-7) и, таким образом, могут применяться в качестве лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, которые первично или вторично обусловлены, или по меньшей мере сообусловлены, пониженным продуцированием и/или высвобождением сосудорасширяющих, антитромботических и кардиозащитных транспортных веществ - циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP) и монооксида азота (NO)-, например, для лечения и/или профилактики артериальной гипертензии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, коронарных заболеваний сердца, как стенокардии, инфаркта сердца, сосудистого рестеноза после ангиопластики, кардиомиопатий, эндотелиальной дисфункции или, соответственно, эндотелиальных повреждений, например, как следствие атеросклеротических процессов или при сахарном диабете, а также артериального и венозного тромбоза.

Сосудистый эндотелий является метаболически активным органом с множеством регуляторных функций, что делает его способным для синтеза и высвобождения вазоактивных веществ. Дисфункция выстланного сосудами эндотелиального слоя коррелируется за счет патогенеза различных сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз и гипертензия (Eur. J. Clin. Invest., 23, 670-685 (1993)). Эндотелиальная дисфункция характеризуется уменьшенным синтезом и/или высвобождением

сосудорасширяющих, вазозащитных, антитромботически и антипролиферативно действующих транспортных веществ - NO и cGMP -, которые играют существенную роль в предотвращении и регрессии сосудистой реконструкции и артериальной гипертензии. Вещества, которые в состоянии стимулировать синтез и высвобождение этих транспортных

5 веществ, поэтому являются ценными лекарственными средствами для лечения всех заболеваний, которые характеризуются эндотелиальной дисфункцией.

Благодаря множеству опубликованных экспериментов доказано, что продукт расщепления системы ренин-ангиотензин, гептапептид ангиотензин-(1-7), является

10 сильнодействующим эндогенным эффекторным гормоном системы ренин-ангиотензин (Hypertension, 18 [дополнение III], III-126-III-133 (1991)), биологическое действие которого обусловлено стимуляцией специфических рецепторов, которые предпочтительно связывают ангиотензин-(1-7) (Peptides, 14, 679-684 (1993); Hypertension, 29 [часть 2], 388-393 (1997)). Это действие во многих случаях направлено против действия

15 вазоконстрикторного гормона ангиотензина-II, соответственно, противоположно ему направлено (Hypertension, 30 [часть 2], 535-541 (1997); Regulatory Peptides, 78, 13-18 (1998)). В публикациях в Hypertension, 19 [дополнение II]: II-49-II-55 (1992), и Am. J. Cardiol., 82, 17-19 (1998) показано, что ангиотензин-(1-7) оказывает стимулирующее

20 воздействие на продуцирование и/или высвобождение NO/cGMP и простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, которое не блокируется за счет предварительной обработки с помощью антагонистов AT<sub>1</sub>- и AT<sub>2</sub>-рецептора. В публикации в Hypertension, 27 [часть 2], 523-528 (1996) описана эндотелиальнозависимая релаксация в интактных коронарных артериях собак и свиней, а также в публикации в J. Cardiovasc. Pharmacol., 30, 676-682 (1997) описана эндотелиальнозависимая релаксация интактных, предварительно стянутых за счет KCl

25 аорт крыс благодаря ангиотензину-(1-7), на которую не влияют антагонисты AT<sub>1</sub>-рецептора. В публикациях в Peptides, 14, 679-684 (1993) и в Am. J. Physiol., 269, H313-H319 (1995) показано действие ангиотензина-(1-7), снижающее кровяное давление, при длительном внутривенном вливании через осмотический мининасос спонтанно гипертензивным крысам, причем ангиотензин-(1-7) в случае нормотензивных крыс в такой же дозе не оказывал

30 никакого действия на кровяное давление. Дополнительно к этим исследованиям в публикации в Hypertension, 31, 699-705 (1998) показано, что внутривенное вливание антитела против ангиотензина-(1-7) повышает среднее артериальное кровяное давление у бодрствующих, спонтанно гипертензивных крыс, которые предварительно обработаны с помощью лизиноприла и лосартана. В публикации в Am. J. Hypertension, 11, 137-146 (1998) показано, что у людей с эссенциальной гипертонией обнаружены отчетливо более низкие

35 уровни в плазме ангиотензина-(1-7), чем у нормотензивных людей.

В публикации в Hypertension, 28, 104-108 (1996) доказано антипролиферативное действие ангиотензина-(1-7) на сосудистые гладкомышечные клетки и в публикации в Hypertension, 33 [часть II], 207-211 (1999) доказано ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток после повреждения сосудистой ткани.

40 Сверх того, ангиотензин-(1-7) в случае "нагруженных" хлоридом натрия, анестезированных нормотензивных крыс линии Wistar оказывает также ренальные воздействия, как повышенный натриурез и диурез (Am. J. Physiol., 270, F141-F147 (1996)).

Описанные в настоящей заявке соединения формулы (I) являются сильнодействующими

45 непептидными агонистами постулированных рецепторов ангиотензина-(1-7), которые предпочтительно локализованы в сосудах (включая эндотелий), в почках, в центральной нервной системе и в сердце. Они поэтому имитируют вышеуказанное, противоположно направленное по отношению к ангиотензину-II биологическое действие пептидного гормона ангиотензина-(1-7), которое сводится к продуцированию и/или высвобождению cGMP и NO

50 из эндотелия, при этом не подвергаясь, как в случае этого гормона, быстрому метаболическому разрушению. За счет стимуляции продуцирования и/или высвобождения этих сосудорасширяющих, антитромботических и кардиозащитных транспортных веществ описанные агонисты рецептора ангиотензина-(1-7) формулы (I) поэтому представляют собой ценные лекарственные средства для лечения и/или профилактики заболеваний,

которые первично или вторично обусловлены, или по меньшей мере сообусловлены, уменьшенным продуцированием и/или высвобождением сосудорасширяющих, антитромботических и кардиозащитных транспортных веществ - циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP) и монооксида азота (NO)-, и, таким образом, их можно использовать, например, при лечении и/или профилактике артериальной гипертонии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, коронарных заболеваний сердца, как стенокардии, инфаркта сердца, сосудистого рестеноза после ангиопластики, кардиомиопатий, эндотелиальной дисфункции и, соответственно, эндотелиальных повреждений, например, как следствие атеросклеротических процессов или при сахарном диабете, а также артериального и венозного тромбоза.

Стимуляция эндотелиальных рецепторов ангиотензина-(1-7) с помощью агонистов формулы (I) вызывает высвобождение сосудорасширяющих и защитных для органов физиологически активных веществ. Этот механизм отличается от ингибирования АСЕ и блокады АТ<sub>1</sub>-рецептора благодаря избеганию либо пониженного уровня ангиотензина-II в ткани (в случае ингибиторов АСЕ), либо еще в настоящее время не оцениваемых эффектов, которые связаны с повышенными уровнями в плазме ангиотензина-II (в случае антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецептора).

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли, таким образом, можно применять в случае животного, предпочтительно млекопитающего, и в особенности человека, в качестве лекарственных средств индивидуально, в виде смесей друг с другом или вместе с другими биологически активными веществами, в особенности в виде фармацевтических препаратов. Объектом настоящего изобретения поэтому является применение соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для получения лекарственного средства в целях лечения или профилактики вышеуказанных заболеваний, а также фармацевтические препараты, которые содержат эффективную дозу по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или его физиологически приемлемой соли в качестве активного компонента наряду с обычными, фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами. Фармацевтические композиции могут быть предназначены для энтерального или парентерального применения и обычно содержат 0,5-90 мас.% соединения формулы (I) и/или его физиологически приемлемых солей. Количество биологически активного вещества формулы (I) и/или его физиологически приемлемых солей в фармацевтических препаратах составляет, в общем, 0,2-500 мг, предпочтительно 1-300 мг.

Используемые согласно изобретению лекарственные средства, которые содержат соединения формулы (I) и/или их физиологически приемлемые соли, можно вводить энтерально, например, перорально или ректально, например, в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, драже, гранулятов, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, как водные, спиртовые или масляные растворы, соков, капель, сиропов, эмульсий или суспензий. Введение также можно осуществлять парентерально, например, подкожно, внутримышечно или внутривенно, в виде растворов для инъекций или растворов для внутривенного вливания. Дальнейшими, принимаемыми во внимание формами применения являются, например, чрескожное или локальное введение, например, в виде мазей, кремов, паст, лосьонов, гелей, спреев, пудр, пен, аэрозолей или растворов, или применение в виде имплантатов.

Используемые согласно изобретению фармацевтические препараты можно получать согласно известным стандартным способам приготовления фармацевтических препаратов. Для этого одно или несколько соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей вместе с одним или несколькими, твердыми или жидкими галеновыми носителями и/или добавками или вспомогательными веществами и, если желательно, в сочетании с другими лекарственными биологически активными веществами с терапевтическим или профилактическим действием, например с активными в отношении сердечно-сосудистой системы лекарственными средствами, как, например, антагонисты кальция, ингибиторы АСЕ, антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецептора, NO-доноры, антагонисты рецептора

эндотелина, открыватели калиевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, диуретики или  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторы, доводят до пригодной для приема формы или, соответственно, дизировочной формы, которую затем можно использовать в качестве лекарственного средства в медицине человека или животного.

5 В качестве носителей используют органические или неорганические вещества, которые пригодны для энтерального (например, перорального) или парентерального (например, внутривенного) введения или локальных применений и не реагируют с биологически активными веществами формулы (I), например воду, растительные масла, спирты, как этанол, изопропанол или бензиловые спирты, 1,2-пропандиол, полиэтиленгликоли, 10 триацетат глицерина, желатину, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, ланолин, вазелины, ацетонитрил, диметилформамид, диметилацетамид. Для перорального или ректального применения пригодны в особенности такие лекарственные формы, как таблетки, драже, капсулы, растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, сиропы, соки или капли, далее, суспензии или эмульсии. Можно использовать также смеси 15 двух или нескольких носителей, например, смеси двух или более растворителей, в особенности также смеси одного или нескольких органических растворителей с водой. В качестве добавок или вспомогательных веществ фармацевтические препараты могут содержать, например, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли, например, для влияния на осмотическое давление, придающие скользкость таблеткам вещества, 20 консерванты, красители и вкусовые вещества и/или ароматизаторы, буферные вещества. Если желательно, они могут также содержать одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов. Соединения формулы (I) и/или их физиологически приемлемые соли можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты можно применять, например, для приготовления препаратов для инъекций. В 25 особенности для локального применения используют также липосомные композиции.

Дозировка вводимого биологически активного вещества формулы (I) и/или его физиологически приемлемой соли в случае предлагаемого согласно изобретению применения зависит от единичного случая и как обычно ее нужно приспосабливать для оптимального действия в индивидуальных данных условиях. Так, она зависит от рода и 30 интенсивности излечиваемого заболевания, а также от пола, возраста, массы и индивидуальной потребности излечиваемого человека или животного, от интенсивности и продолжительности действия используемых соединений, от того, лечат ли острое или хроническое заболевание или проводят профилактику, или от того, вводят ли наряду с соединениями формулы (I) другие биологически активные вещества. В общем, область доз 35 для лечения вышеуказанных заболеваний у человека составляет от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг на кг в сутки при введении взрослому массой примерно 75 кг для достижения желаемого действия. Предпочтительной является область доз от 1 до 20 мг на кг в сутки (соответственно, мг на кг массы тела). Суточную дозу при этом можно вводить в виде разовой дозы или разделять на несколько, например одну, две, три или четыре 40 разовые дозы. В случае необходимости, в зависимости от индивидуального поведения, может оказаться необходимым отклонение в сторону более высокой или более низкой от указанной суточной дозы. Фармацевтические препараты обычно содержат 0,2-500 мг, предпочтительно 1-300 мг, биологически активного вещества формулы (I) и/или его физиологически приемлемых солей.

45 Изобретение относится также к применению предпочтительно непептидных соединений, вызывающих стимуляцию рецепторов ангиотензина-(1-7), которые локализованы, например, в сосудах (включая эндотелий), в почках, в центральной нервной системе и в сердце, в качестве лекарственных средств, предпочтительно для перорального применения или для применения в качестве веществ, которые стимулируют 50 продуцирование и/или высвобождение сосудорасширяющих, антитромботических и кардиозащитных транспортных веществ -сGMP и NO- и которые можно применять в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, которые первично или вторично обусловлены, или по меньшей мере обусловлены, уменьшенным

продуцированием и/или высвобождением сосудорасширяющих, антитромботических или кардиозащитных транспортных веществ - циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP) и монооксида азота (NO)-, в особенности для лечения и профилактики артериальной гипертонии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности, коронарных заболеваний сердца, как стенокардии, инфаркта сердца, сосудистого рестеноза после ангиопластики, кардиомиопатий, эндотелиальной дисфункции, соответственно, эндотелиальных повреждений, например, как следствие атеросклеротических процессов или при сахарном диабете, а также артериального и венозного тромбоза.

Перечень сокращений:

абс. - абсолютный

сGMP - циклический 3',5'-гуанозинмонофосфат

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - дихлорметан

DCI - десорбционно-химическая ионизация

ДМФА - N,N-диметилформамид

EE - этилацетат

ESI - ионизация электронным распылением

FAB - бомбардировка быстрыми атомами

т. пл. - температура плавления

нас. - насыщенный

NO - монооксид азота

КТ - комнатная температура

ТГФ - тетрагидрофуран

ИК - ингибирующая концентрация

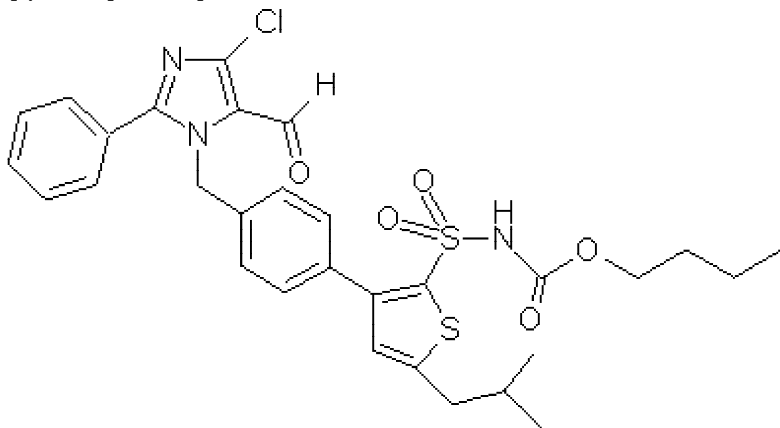
ЭК - эффективная концентрация

Изобретение поясняется нижеследующими примерами, не ограничивающими его объема притязаний.

Примеры:

Пример 1

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



а) 4-Хлор-1-[(4-бромфенил)метил]-5-формил-2-фенилимидазол

Раствор из 8,0 г (32,0 ммоль) 4-хлор-5-формил-2-фенилимидазола (получаемого согласно Chem. Pharm. Bull., 24, 960-969 (1976)) и 5,3 г (32,0 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 200 мл абсолютного диметилформамида перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем добавляют по каплям раствор 9,6 г (32,0 ммоль) 4-бромбензил-бромида в 200 мл абсолютного диметилформамида и реакционный раствор перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Концентрируют в вакууме, полученный остаток обрабатывают этилацетатом, промывают водой, 10%-ным раствором KHSO<sub>4</sub>, 10%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над сульфатом натрия. Хроматографической очисткой оставшегося после удаления этилацетата остатка на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:4 в

качестве растворителя выделяют 11,5 г указанного соединения а) в форме твердого вещества бежевого цвета.

Т. пл.: 92-95°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:4)=0,24

5 Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=375/377$  [M+H]<sup>+</sup>  
b)

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(N-третбутилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

Раствор из 7,2 г (22,6 ммоль)

10 5-изобутил-2-[(N-трет-бутил)сульфонамидо]-тиофен-3-бороновой кислоты (известна из заявки на EP-A-512675) в 125 мл этанола при комнатной температуре добавляют по каплям к раствору из 8,5 г (22,6 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1а), и 800 мг тетракистрифенилфосфинпалладия-(0) в 100 мл толуола. Добавляют 26 мл 2 М раствора Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и полученный в результате реакционный раствор перемешивают в течение 5 часов  
15 при кипячении с обратным холодильником. Концентрируют досуха и оставшийся остаток обрабатывают смесью этилацетата с водой в соотношении 1:1. Органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Хроматографической очисткой остатка на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:4 в качестве растворителя получают 6,7 г соединения б) в виде твердого  
20 вещества белого цвета.

Т. пл.: 104-105°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,26

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=570$  [M+H]<sup>+</sup>  
с)

25 4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-изобутил-3-тиенил]фенил]-метил]имидазол

Раствор из 3,3 г (5,96 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1б), и 3,5 мл (5,96 моль) анизол в 33 мл трифторуксусной кислоты перемешивают в течение 48 часов при комнатной температуре. Концентрируют в вакууме досуха и остаток обрабатывают  
30 этилацетатом. Этилацетатный раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. После хроматографической очистки остатка на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 1,52 г соединения с) в форме медленно кристаллизующегося твердого вещества.

Т. пл.: 118-120°C

35  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,32  
Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=515$  [M+H]<sup>+</sup>  
d)

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

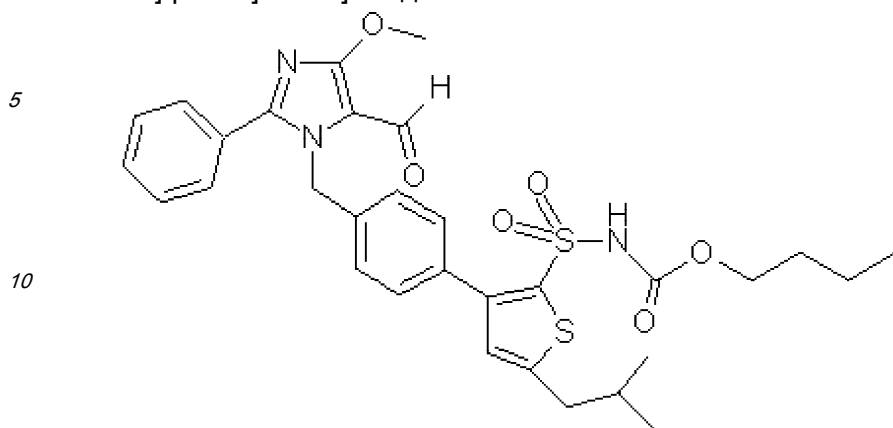
40 В атмосфере аргона раствор из 100 мг (0,19 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1с), в 1,7 мл абсолютного пиридина смешивают последовательно с 3 мг (0,02 ммоль) 4-пирролидинопиридина и 252 мкл (0,19 ммоль) бутилового эфира хлормуравьиной кислоты. Реакционный раствор перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем добавляют 0,7 мл метанола, концентрируют досуха и остаток  
45 обрабатывают в помощь этилацетата. Этилацетатный раствор затем промывают с помощью 10%-ного раствора лимонной кислоты, воды и насыщенного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Хроматографической очисткой полученного после удаления растворителя остатка на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 получают, наконец, 85 мг целевого соединения  
50 примера 1 в форме аморфного твердого вещества.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,15

Масс-спектрометрия (FAB):  $m/e=614$  [M+H]<sup>+</sup>

Пример 2

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



15 a)

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-изобутил-3-тиенил]фенил]-метил]имидазол

20 Раствор 850 мг (1,65 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1с), в 25 мл метанола смешивают с 665 мг (16,53 ммоль) NaOH и перемешивают в течение 20 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционный раствор концентрируют, остаток обрабатывают смесью этилацетата с водой в соотношении 1:1, значение pH раствора

25 удаляют равным 6 путем добавления 1 н. соляной кислоты и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют 2 раза этилацетатом и объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия. Хроматографической очисткой полученного после удаления растворителя остатка на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 690 мг соединения а) в форме желтой аморфной пены.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,23

30 Масс-спектрометрия (FAB): m/e=510 [M+H]<sup>+</sup>

b)

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

35 Указанное в заголовке соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 2а), с бутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1d) способу. При этом из 106 мг (0,21 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 75 мг целевого соединения примера 2 в виде аморфной пены.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,18

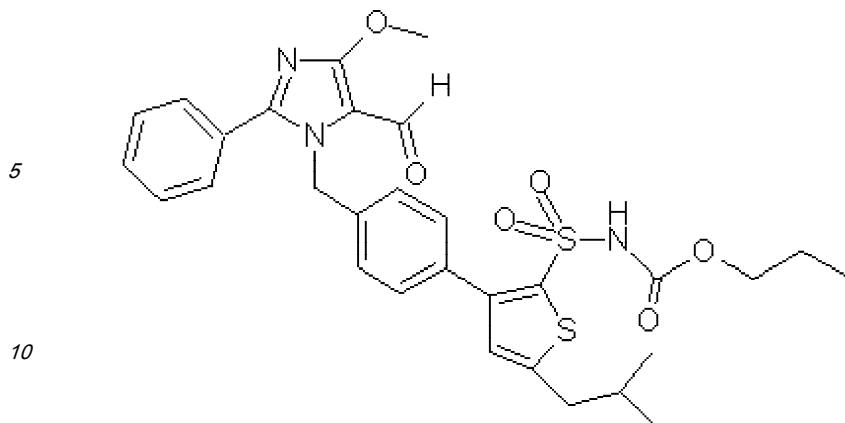
40 Масс-спектрометрия (ESI): m/e=610 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 3

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-пропилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

45

50



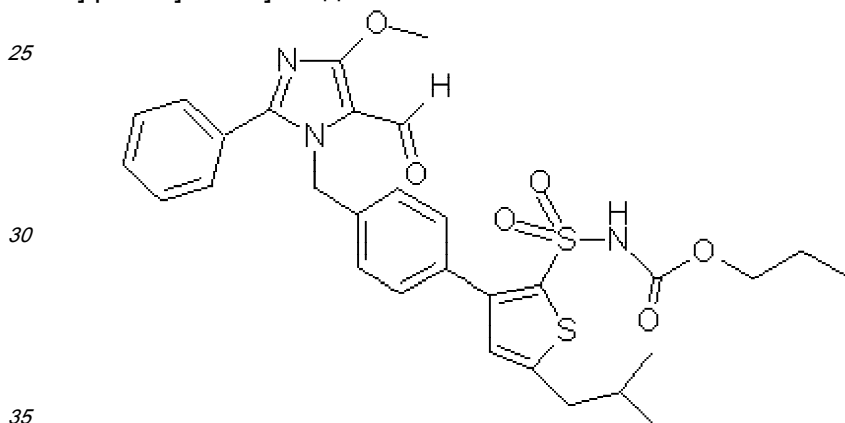
15 Указанное целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 2а), с пропиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1d) способу. При этом из 60 мг (0,12 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 получают 61 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

20 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,13

Масс-спектрометрия (ESI): m/e=596 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 4

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-этоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



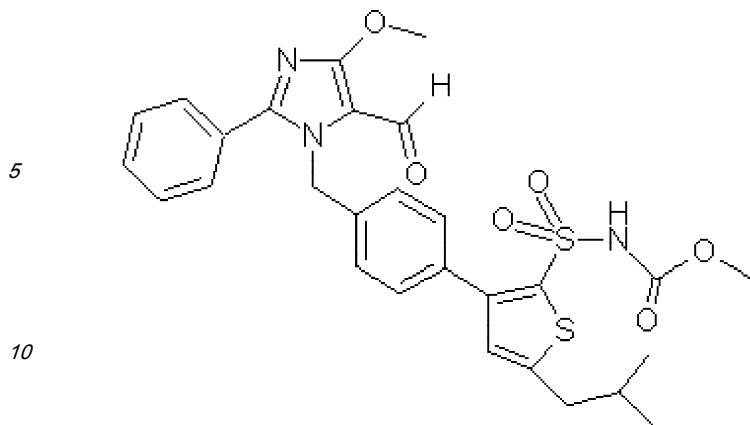
40 Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 2а), с этиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1d) способу. При этом из 60 мг (0,12 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 получают 55 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

45 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,10

Масс-спектрометрия (ESI): m/e=582 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 5

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



15 Раствор 80 мг (0,16 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), 43,3 мг (0,32 ммоль)  $K_2CO_3$  и 8,3 мг диметиламинопиридина в 6 мл диэтиленгликоль-диметилового эфира смешивают с 16,8 мкл (0,16 ммоль) диметилдикарбоната и затем перемешивают в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционный раствор концентрируют досуха и остаток обрабатывают раствором из этилацетата и 10%-ного раствора  $KH_2PO_4$  в соотношении 1:1. Органическую фазу отделяют, промывают 2 раза с помощью 10%-ного раствора  $KH_2PO_4$ , сушат над сульфатом натрия и концентрируют.

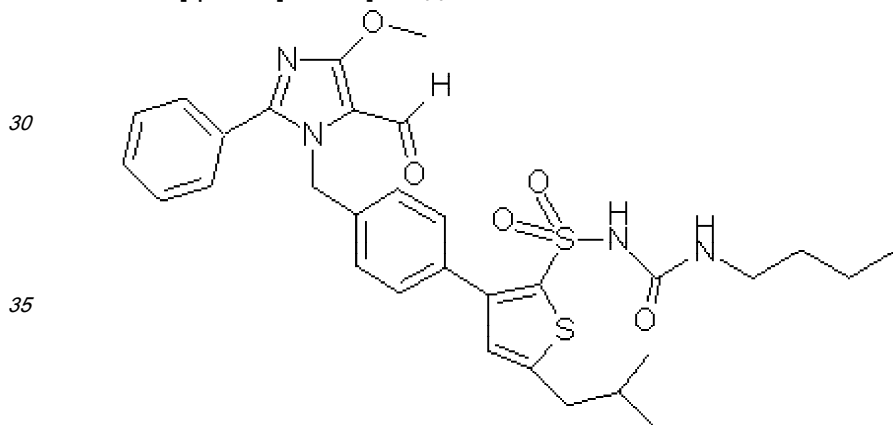
20 Хроматографической очисткой остатка на  $SiO_2$  с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 2:1 получают 55 мг целевого соединения в виде аморфной пены.

$R_f$  ( $SiO_2$ , этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,23

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=568 [M+H]^+$

Пример 6

25 5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



40 Раствор 60 мг (0,12 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), в 2 мл абсолютного диметилформамид смешивают последовательно с 48 мг (0,35 ммоль)  $K_2CO_3$  и 13,2 мкл (0,12 ммоль) н-бутилизоцианата и затем перемешивают в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. К реакционному раствору после охлаждения добавляют 15 мл 10%-ного раствора  $KH_2PO_4$  и полученный раствор многократно экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Полученный остаток смешивают со смесью этилацетата с диизопропиловым эфиром и выпавший осадок отфильтровывают под вакуумом. Высушиванием осадка в вакууме получают 55 мг целевого соединения.

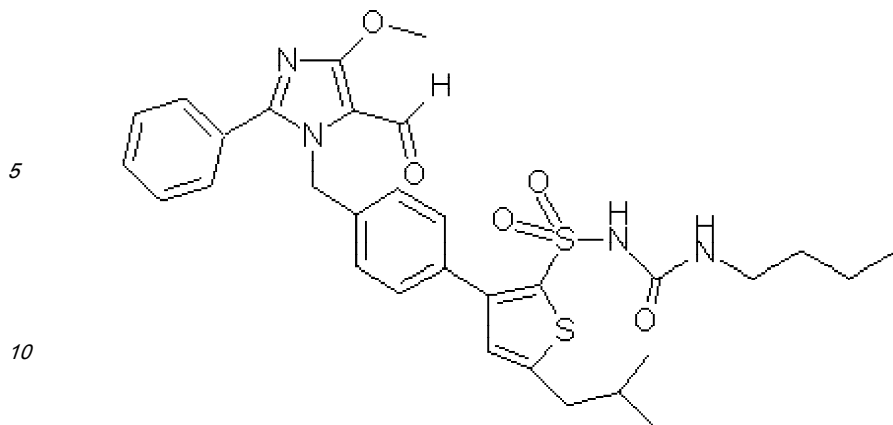
Т. пл.: 131-133°C

45  $R_f$  ( $SiO_2$ , этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,30

Масс-спектрометрия (FAB):  $m/e=609 [M+H]^+$

Пример 7

50 5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 2а), с этилизоцианатом по указанному в примере б) способу. При этом из 60 мг (0,12 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), получают 46 мг целевого соединения.

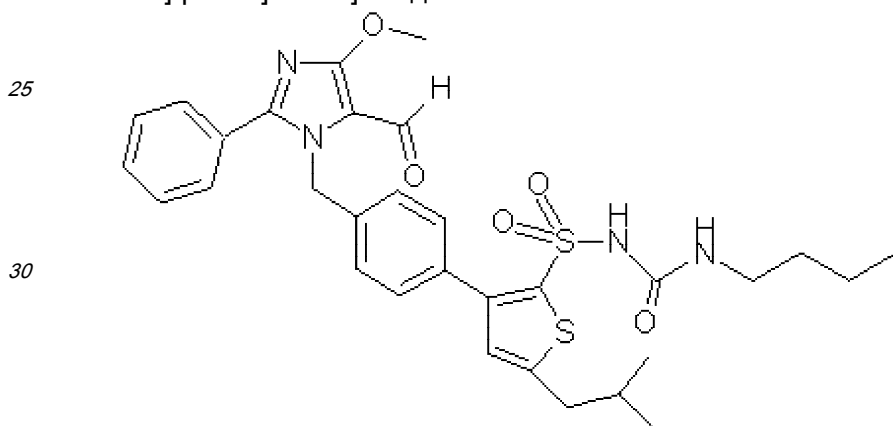
Т. пл.: 105-106°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,30

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=581 [M+H]^+$

Пример 8

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



35 Раствор 80 мг (0,16 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 2а), в 1,5 мл диметилсульфоксида смешивают с 30,4 мг (0,17 ммоль) N-метил-2,2,2-трихлор-ацетамида и 19,1 мг (0,47 ммоль) порошкообразного NaOH и перемешивают в течение 1 часа при температуре 80°C. Реакционный раствор охлаждают, смешивают со льдом и значение pH

40 устанавливают равным 4 путем добавления 2 н. соляной кислоты. Выпавший при этом осадок отфильтровывают под вакуумом, промывают водой, высушивают и очищают путем хроматографии на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 2:1 в качестве растворителя. Получают 62 мг целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета.

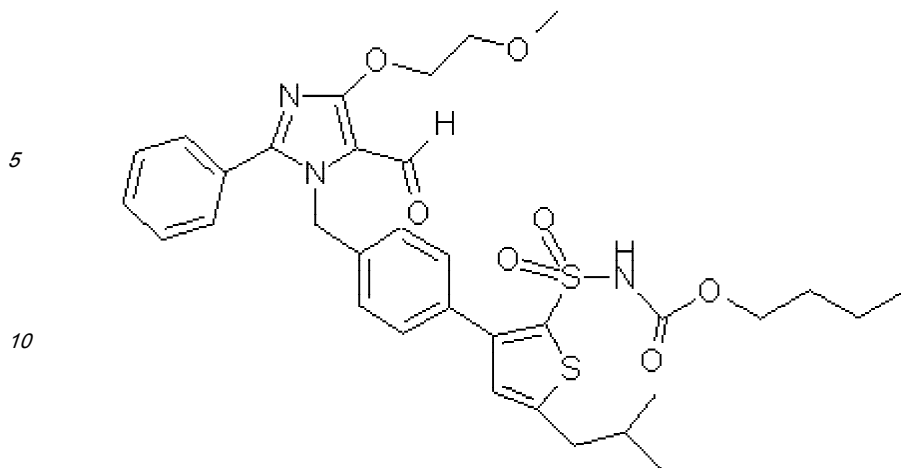
Т. пл.: 102-103°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,14

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=567 [M+H]^+$

Пример 9

5-Формил-4-метоксиэтокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



15 a)

5-Формил-4-метоксиэтоксид-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-изобутил-3-тиенил]-фенил]метил]имидазол

20 Раствор 200 мг (0,38 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1с), в 7,8 мл этиленгликольметилового эфира в атмосфере аргона смешивают со 155 мг (3,89 ммоль) порошкообразного NaOH и затем перемешивают в течение 5 часов при температуре 80°C. Концентрируют досуха и полученный остаток обрабатывают с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и этилацетата. Этилацетатную фазу отделяют и водный раствор многократно экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Хроматографической очисткой оставшегося остатка на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 получают 140 мг соединения а) в виде твердого вещества слабо-желтого цвета.

25 Т. пл.: 91-92°C

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,12

Масс-спектрометрия (FAB): m/e=554 [M+H]<sup>+</sup>

30 b)

5-Формил-4-метоксиэтоксид-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

35 Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 9а), с бутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1d) способу. При этом из 70 мг (0,13 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 9а), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 78 мг целевого соединения примера 9 в виде аморфной пены.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,107

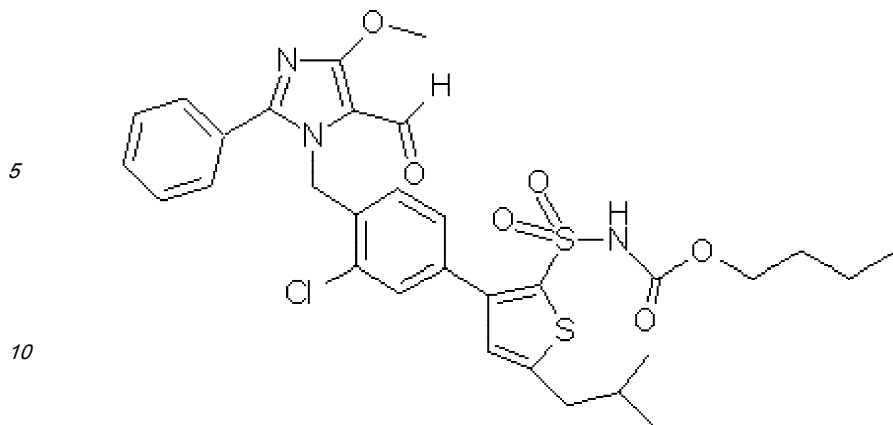
40 Масс-спектрометрия (ESI): m/e=654 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 10

5-Формил-4-метоксиэтоксид-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол

45

50



а) 4-Хлор-1-[(4-бром-2-хлорфенил)метил]-5-формил-2-фенилимидазол

Соединение а) получают путем введения во взаимодействие

15 4-хлор-5-формил-2-фенилимидазола с 4-бром-2-хлорбензилбромидом по указанному в примере 1а) способу. При этом из 2,0 г (9,68 ммоль) 4-хлор-5-формил-2-фенилимидазола получают 2,6 г соединения а).

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,56

Масс-спектрометрия (DCI):  $m/e=409/411$  [M+H]<sup>+</sup>

20 б)

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(N-трет-бутилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол

Соединение б) получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 10а), и 5-изобутил-2-[(N-трет-бутил)сульфонамидо]тиофен-3-бороновой кислоты по указанному в примере 1б) способу. При этом из 2,0 г (4,88 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 10а), получают 1,2 г указанного соединения б) в виде светло-коричневого масла.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,47

Масс-спектрометрия (FAB):  $m/e=604$  [M+H]<sup>+</sup>

30 в)

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол

Соединение в) получают из соединения, полученного согласно примеру 10б), по указанному в примере 1с) способу. Из 1,2 г (1,99 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 10б), получают 606 мг указанного соединения в) в виде желтой пены.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,32

Масс-спектрометрия (FAB):  $m/e=548$  [M+H]<sup>+</sup>

д)

5-Формил-2-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол

Соединение д) получают из соединения, полученного согласно примеру 10в), по указанному в примере 2а) способу. При этом из 400 мг (0,73 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 10в), получают 280 мг указанного соединения д) в виде желтой аморфной пены.

Т. пл.: 60°C (размягчение)

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,20

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=544$  [M+H]<sup>+</sup>

е)

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]-метил]имидазол

Соединение е) получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 10д), с бутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1д) способу. Из 200 мг (0,37 ммоль) соединения, полученного согласно примеру

10d), получают 167 мг указанного соединения е) в виде твердого вещества бежевого цвета.

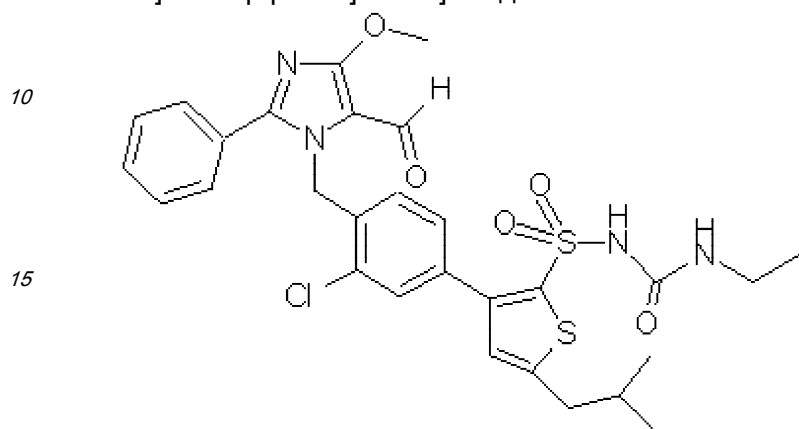
Т. пл.: 58°C (размягчение)

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,45

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=644$  [M+H]<sup>+</sup>

5 Пример 11

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол



20 Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 10d), с этилизоцианатом по указанному в примере 7) способу. При этом из 74 мг (0,14 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 10d), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанол в соотношении 20:1 получают 35 мг целевого соединения в виде твердого вещества белого цвета.

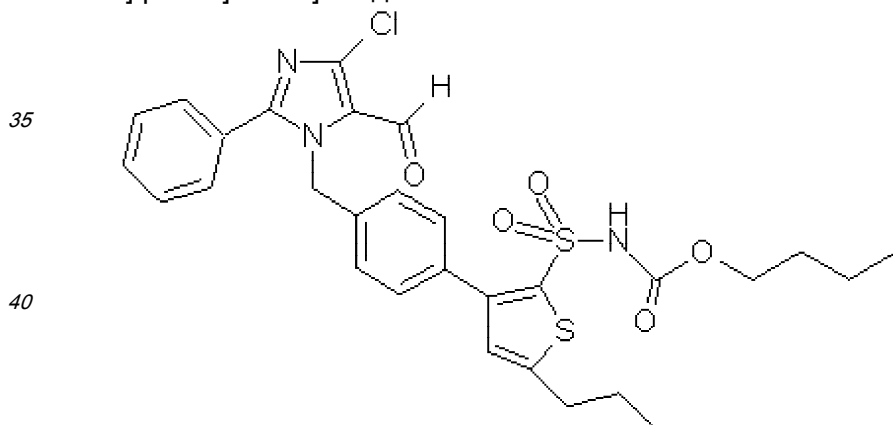
25 Т. пл.: 83°C (размягчение)

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,30

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=614$  [M+H]<sup>+</sup>

30 Пример 12

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



45 а)

4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(N-трет-бутилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

50 Соединение а) получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 1а), с 5-н-пропил-2-[(N-трет-бутил)-сульфонамидо]тиофен-3-бороновой кислотой (известной из заявки на EP-A-512675) по указанному в примере 1б) способу. При этом из 4,8 г (13,1 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1а), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:3 в качестве растворителя получают 2,9 г указанного соединения а) в виде твердого вещества белого цвета.

Т. пл.: 140°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,30

Масс-спектрометрия (FAB):  $m/e=556$  [M+H]<sup>+</sup>

b)

5 4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-н-пропил-3-тиенил]-фенил]метил]имидазол

Соединение b) получают из соединения, полученного согласно примеру 12a), по указанному в примере 1c) способу. Из 1,9 г (3,56 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 12a), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 1,1 г указанного соединения b) в виде твердого вещества белого цвета.

Т. пл.: 93-95°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:2)=0,18

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=500$  [M+H]<sup>+</sup>

c)

15 4-Хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол

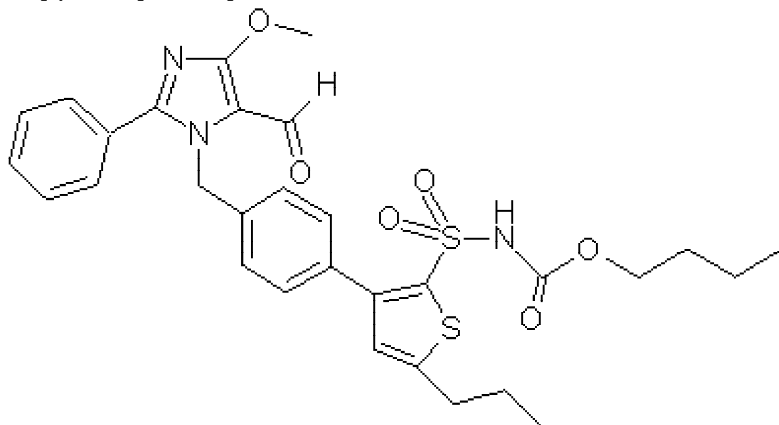
Соединение c) получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 12b), с бутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1d) способу. При этом из 100 мг (0,20 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 12b), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:3 в качестве растворителя получают 90 мг указанного соединения c).

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,14

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=600$  [M+H]<sup>+</sup>

Пример 13

25 5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



a)

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-сульфонамидо-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]-метил]имидазол

Соединение a) получают путем превращения соединения, полученного согласно примеру 12b), по указанному в примере 2a) способу. При этом из 850 мг (1,70 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 12b), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:2 получают 460 мг указанного соединения a) в виде твердого вещества белого цвета.

Т. пл.: 85-86°C

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,22

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=496$  [M+H]<sup>+</sup>

b)

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-ти

енил]фенил]метил]имидазол

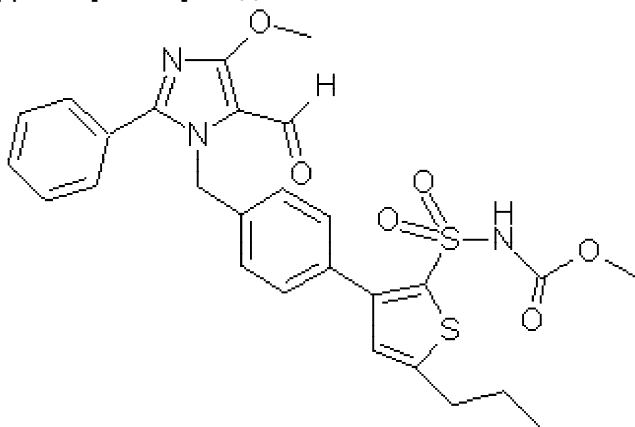
Соединение b) получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 13a), с бутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты по указанному в примере 1d) способу. При этом из 60 мг (0,12 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 13a), после хроматографической очистки на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 52 мг указанного соединения b).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 1:1)=0,18

Масс-спектрометрия (ESI): m/e=596 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 14

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



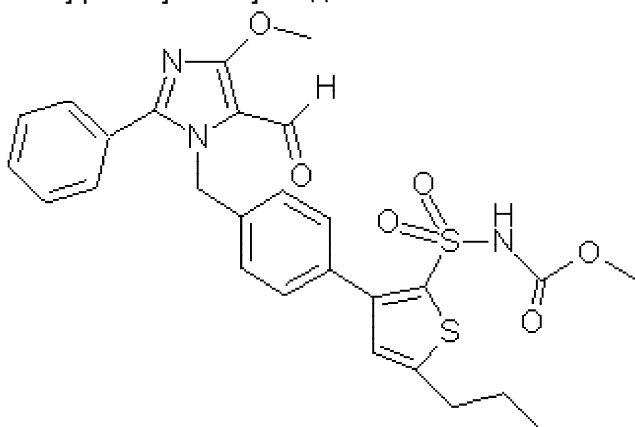
Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 13b), с диметилдикарбонатом по указанному в примере 5) способу. Из 75 мг (0,15 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 13b), после хроматографии на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 2:1 в качестве растворителя получают 66 мг целевого соединения в виде аморфного твердого вещества.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,18

Масс-спектрометрия (ESI): m/e=554 [M+H]<sup>+</sup>

Пример 15

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



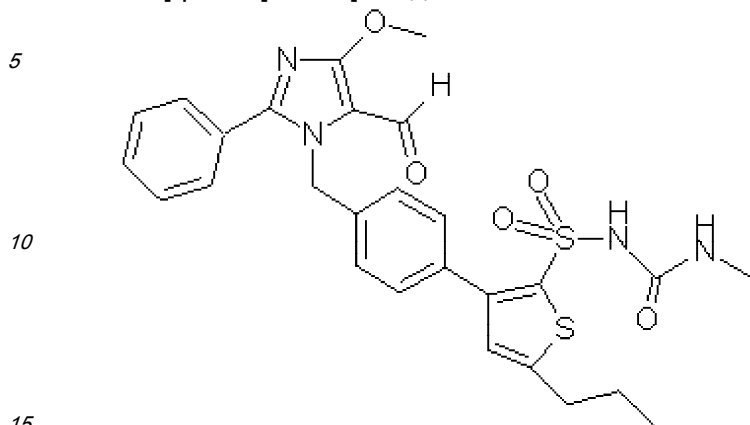
Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 13b), с н-бутилизоцианатом по указанному в примере 6) способу. Из 59 мг (0,12 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 13b), после хроматографии на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 1:1 в качестве растворителя получают 54 мг целевого соединения в виде аморфного твердого вещества.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,25

Масс-спектрометрия (ESI): m/e=595 [M+H]<sup>+</sup>

## Пример 16

5-Формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол



Целевое соединение получают путем введения во взаимодействие соединения, полученного согласно примеру 13b), с N-метил-2,2,2-трихлорацетамидом по указанному в примере 8) способу. Из 70 мг (0,14 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 13b), после хроматографии на SiO<sub>2</sub> с помощью смеси этилацетат/гептан в соотношении 2:1 в качестве растворителя получают 55 мг целевого соединения в виде аморфного твердого вещества.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, этилацетат/гептан в соотношении 4:1)=0,15

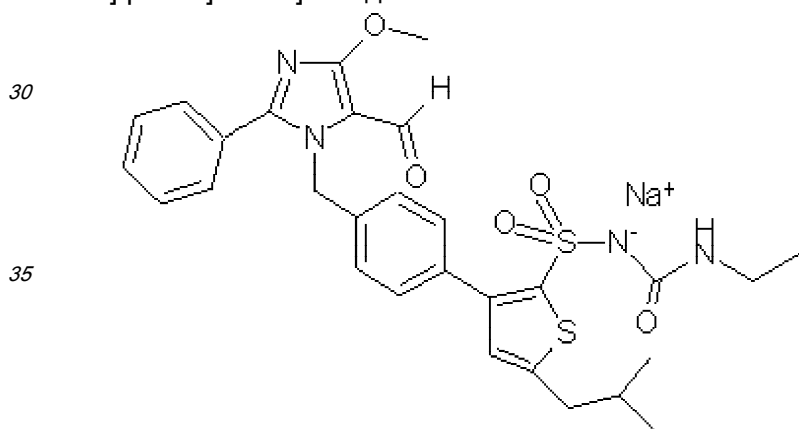
Масс-спектрометрия (ESI): m/e=553 [M+H]<sup>+</sup>

## Пример 17

Натриевая

соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]-имидазола



220 мг (0,38 ммоль) Соединения, полученного согласно примеру 7, смешивают с 3,7 мл свежеприготовленного 0,1 М раствора метилата натрия и полученный раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрируют досуха и полученный остаток слегка при нагревании растворяют в 4 мл н-бутилового эфира уксусной кислоты. Выкристаллизовывающийся после выдерживания в течение трех дней в холодильнике осадок отфильтровывают под вакуумом и промывают небольшим количеством холодного н-бутилового эфира уксусной кислоты. Высушивание в высоком вакууме дает, наконец, 120 мг указанной целевой натриевой соли.

Т. пл.: 170°C

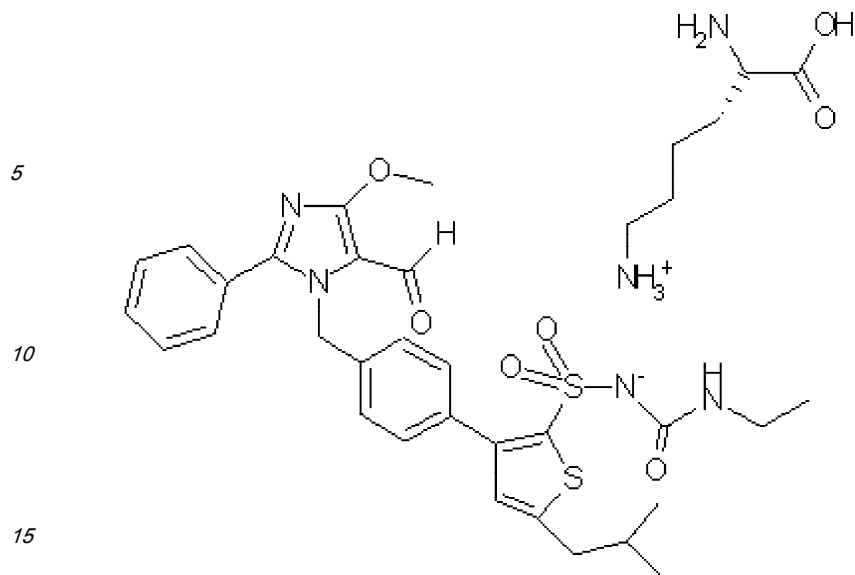
Масс-спектрометрия (ESI): m/e=603 [M+H]<sup>+</sup>

## Пример 18

L-Лизиновая

соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]-метил]имидазола



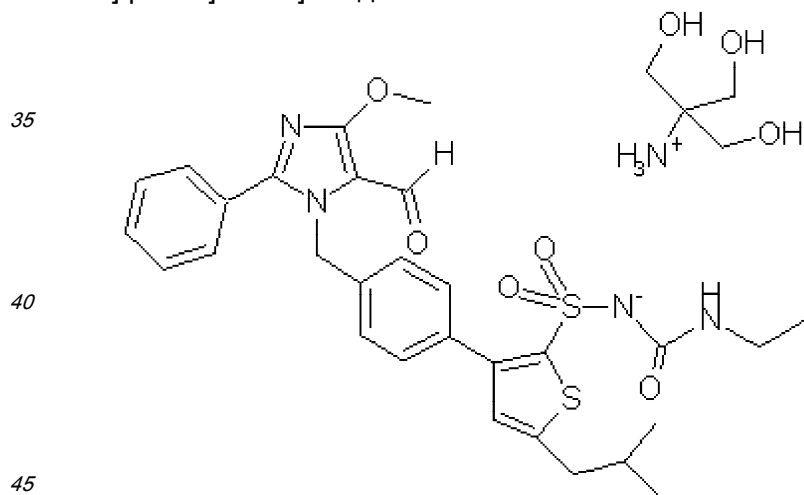
20 Раствор из 500 мг (0,86 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 1, и 125,8 мг (0,86 ммоль) L-лизина в 100 мл этанола и 25 мл воды перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Затем концентрируют досуха, остаток обрабатывают с помощью 30 мл воды и полученный раствор подвергают сушке вымораживанием. Полученный аморфный остаток в количестве 200 мг растворяют в 10 мл горячего толуола. После выдерживания в холодильнике в течение нескольких дней выкристаллизовывающийся осадок отфильтровывают и высушивают в высоком вакууме. Получают 68 мг вышеназванного соединения в виде окрашенных в бледно-желтый цвет кристаллов.

25 Т. пл.: 180°C

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=727 [M+H]^+$

Пример 19

30 Трис(гидроксиметил)аминометановая соль  
5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола



50 Раствор 300 мг (0,516 ммоль) соединения, полученного согласно примеру 7, и 62,6 мг (0,516 ммоль) трис(гидроксиметил)аминометана в 75 мл этанола и 15 мл воды перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. Концентрируют досуха, остаток обрабатывают водой и подвергают сушке вымораживанием. Полученный аморфный остаток растворяют в 30 мл н-бутилового эфира уксусной кислоты. После выдерживания раствора в холодильнике в течение нескольких дней выкристаллизовывающийся осадок отфильтровывают под вакуумом и высушивают в высоком вакууме. Получают 120 мг целевого соединения в виде окрашенных в

бледно-желтый цвет кристаллов.

Т. пл.: 144-145°C

Масс-спектрометрия (ESI):  $m/e=702 [M+H]^+$

В следующих исследованиях (тест 1 и тест 2) показано сродство соединений формулы (I) к местам связывания ангиотензина-(1-7), а также их агонистические свойства в эндотелиальных клетках:

Тест 1: Испытание в отношении связывания

Определение сродства соединений формулы (I) к рецепторам ангиотензина-(1-7) осуществляли путем экспериментов по вытеснению лиганда в мембранных препаратах первичных эндотелиальных клеток аорт крупного рогатого скота, которые, например, описаны также в Hypertension, 29 [часть 2], 388-393 (1997).

а) Мембранный препарат

После получения эндотелиальных клеток аорт крупного рогатого скота (тест 1, а) клетки культивировали вплоть до достижения их конфлюэнции в склянках для культивирования (Vecton Dickinson, Гейдельберг). После этого клетки обрабатывали с помощью охлажденного льдом фосфат-NaCl-ЭДТУ-буфера (50 ммоль/л  $\text{NaHPO}_4$ ; 0,15 моль/л NaCl; 5 ммоль/л ЭДТУ; pH 7,2), отделяли с помощью резинового скребка и центрифугировали (1500  $\times g$ , 5 минут). Полученный осадок клеток после центрифугирования замораживали (-80°C) для будущего мембранного препарата. Размороженный осадок клеток гомогенизировали в охлажденном льдом фосфат-NaCl-ЭДТУ-буфере (сосуды из стекла с тефлоном, 1000 оборотов в минуту, 10 ходов). Выделение мембран осуществляли путем последующего центрифугирования (30000  $\times g$ , 20 минут) клеточного гомогената. Таким образом полученный осадок клеток после центрифугирования ресуспендировали в модифицированном HEPES-буфере (10 нмоль/л HEPES; 0,1 моль/л NaCl; 5 ммоль/л  $\text{MgCl}_2$ ; pH 7,4) с добавкой 0,2% бычьего сывороточного альбумина и коктейля ингибиторы-протеазы (Complete™, Boeringer Mannheim). После последующего определения протеина (по Лоури) в мембранной суспензии ее тотчас использовали для опыта по связыванию лигандов.

б) Эксперименты в отношении связывания

Опыты проводили на 96-луночных планшетах Орак, которые снабжены Dugapore-фильтрами (размер пор 0,65 мкм; Millipore, Eschborn). Перед началом опыта фильтры предварительно обрабатывали с помощью 1% бычьего сывороточного альбумина в течение 30 минут для сведения к минимуму неспецифического связывания радиоактивного лиганда и нерадиоактивных веществ с материалом фильтра. Инкубацию осуществляли в общем объеме 200 мкл: 50 мкл  $^{125}\text{J}$ -ангиотензина-(1-7), 20 мкл нерадиоактивного ангиотензина-(1-7) или тестируемых веществ формулы (I), 30 мкл буфера и 100 мкл мембран (20 мкг протеина). Реакцию связывания инициировали путем добавления радиоактивного лиганда. Инкубацию проб осуществляли при постоянном встряхивании при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакцию связывания заканчивали путем вакуумной фильтрации (вакуум составляет - 20 кПа; фильтрационная система Multisreen, Millipore, Eschborn). Для удаления полностью несвязанной с мембраной свободной радиоактивности фильтры промывали в вакууме 2 раза с помощью 250 мкл охлажденного льдом фосфат-NaCl-ЭДТУ-буфера (50 ммоль/л  $\text{NaHPO}_4$ ; 0,15 моль/л NaCl; 5 ммоль/л ЭДТУ; pH 7,2) и затем высушивали. Содержание радиоактивности в высушенных фильтрах определяли с помощью счетчика гамма-излучения. Для опытов по конкуренции (определение "индивидуальных значений" или значений  $\text{IK}_{50}$ ) использовали концентрацию 7,5-10 нмоль/л  $^{125}\text{J}$ -ангиотензина-(1-7) (удельная активность 1500-2100 мКи/мг) с или без возрастающих концентраций тестируемых веществ формулы (I). Неспецифическое связывание определяли, соответственно, в присутствии 10 мкмоль/л нерадиоактивного ангиотензина-(1-7).

с) Результаты

Пример  $\text{IK}_{50}$  [нмоль]

2a 20

2b 30

4 5

7 20

5 Результаты подтверждают высокое сродство соединений формулы (I) к рецептору ангиотензина-(1-7) в эндотелиальных клетках.

По отношению к рецепторам ангиотензина-II типа AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub> соединения формулы (I) при этом не проявляют никакого сродства, соответственно, проявляют только сродство, которым можно пренебречь ( $>10^{-6}$  M).

10 Тест 2: Исследование в отношении функциональности

Определение стимулирующего действия соединений формулы (I) на продуцирование внутриклеточного cGMP в качестве маркера для продуцирования и высвобождения NO в эндотелиальных клетках осуществляли при использовании первично культивированных эндотелиальных клеток аорт крупного рогатого скота, которое, например, описано в J.

15 Pharmacol. Exp. Ther., 262, 729-733 (1992).

а) Клеточные культуры

После ферментативного расщепления (Dispase-II; Boeringer, Mannheim) эндотелиальных клеток аорты крупного рогатого скота эти эндотелиальные клетки обрабатывали с помощью культуральной среды (модифицированной по способу Дульбекко среды Игла - Ham's F 12 в соотношении 1:1 с пенициллином (10 Ед./л), стрептомицином (10 мкг/л), L-глутамином и L-(+)-аскорбиновой кислотой (соответственно, по 5 мг/л) и инактивированной путем тепловой обработки фетальной телячьей сывороткой (20%), промывали 1 раз (центрифугирование при ускорении 170xg, 10 минут) и ресуспендировали в культуральной среде. Производили посев таким образом полученной суспензии клеток в 6-луночные

20 планшеты (Nunc Intermed, Висбаден) (примерно 250 мкг протеина или  $3 \times 10^{-5}$  клеток на лунку), дополняли с помощью культуральной среды и выдерживали при температуре 37°C в увлажненном и с атмосферой из 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub> инкубаторе.

б) Определения cGMP

После достижения конfluence (спустя 6-8 дней после посева) культуральную среду удаляли и клеточный монослой промывали 2 раза с помощью теплого раствора HEPES/Тироде. После этого клетки в растворе HEPES/Тироде, который содержит IBMX (3-изобутил-1-метилксантин;  $10^{-4}$  моль/л; Serva, Гейдельберг), предварительно инкубировали в течение 15 минут при температуре 37°C. Инкубацию инициировали путем

30 добавления SOD (супероксиддисмутаза эритроцитов крупного рогатого скота,  $3 \times 10^{-7}$  моль/л, Serva, Гейдельберг) и тестируемых веществ формулы (I) в указанных концентрациях. После соответствующего времени инкубации инкубационную среду отсасывали, остающиеся клетки тотчас экстрагировали с помощью смеси 1 н. муравьиная кислота-ацетон (объем/объем, 15:85) и соскабливали. Полученную суспензию подвергали

40 обработке ультразвуком (10 секунд) и затем центрифугировали (3000xg; 10 минут). Для определения cGMP с помощью радиоиммуноанализа (New England Nuclear, Bosten, MA) супернатант лиофилизировали и обрабатывали с помощью натрийацетатного буфера (0,05 моль/л; pH 6,2). Содержание (пмоль) внутриклеточного cGMP относили к мг клеточного протеина.

45 с) Результаты

Пример ЭК<sub>50</sub> [мкмоль]

2a 0,5

2b 0,3

4 0,1

50 7 0,5

Результаты подтверждают агонистическое действие соединений формулы (I) на рецепторы ангиотензина-(1-7).

На действие предлагаемого согласно изобретению соединения в отношении

продуцирования сGMP в качестве маркера для синтеза и высвобождения NO при этом не влияет предварительная инкубация с антагонистом рецептора ангиотензина-II, как подтипа AT<sub>1</sub>, как EXP3174, так и подтипа AT<sub>2</sub>, как PD 123319. В противоположность этому, описанный стимулирующий эффект предлагаемого согласно изобретению соединения в отношении сGMP ингибируется за счет предварительной инкубации с селективным антагонистом рецепторов ангиотензина-(1-7), [D-Ala7]-ангиотензином-(1-7), который описан, например, в Brain Res. Bull., 35, 293-298 (1994), что подтверждает специфичность этого функционального эффекта.

Действие соединений формулы (I) на сердце показано на модели изолированного, функционирующего сердца крысы (тест 3), которая описана, например, в J. Cardiovasc. Pharmacol., 8 [дополнение 10], 91-99 (1986).

Тест 3: Изолированные, функционирующие сердца крыс

а) Метод

Изолированные сердца крыс линии Wistar-Kyoto (с массой тела 280-300 г) перфузировали по методу Лангендорфа с помощью насыщенного кислородом (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>), не рециркулирующего, модифицированного забуференного раствора Кребса-Хенселейта (118 ммоль/л NaCl; 4,7 ммоль/л KCl; 2,5 ммоль/л CaCl<sub>2</sub>; 1,6 ммоль/л MgSO<sub>4</sub>; 24,9 ммоль/л NaHCO<sub>3</sub>; 1,2 ммоль/л KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 5,5 ммоль/л глюкозы и 2,0 ммоль/л пирувата натрия) при постоянном перфузионном давлении 60 мм рт.ст. Для измерения коронарного потока служил помещенный в легочную артерию катетер с электромагнитной измерительной головкой. После периода уравнивания, составляющего 15 минут, сердце переводили в рабочий режим, при котором устанавливается предварительная нагрузка (конечно-диастолическое давление) 15 мм рт. ст. и дополнительная нагрузка (нагрузка, преодолеваемая мышцей при сокращении) 60 мм рт.ст. Рабочая нагрузка сердец остается постоянной в течение всего времени испытания, составляющего свыше 90 минут. Относящиеся к потоку и давлению сигналы для оценки регистрировали с помощью измерительной системы PLUGSYS (Hugo Sachs Elektronik). Оценку данных осуществляли с помощью определяемой каждые 2 секунды общей частоты 500 Гц при использовании программного обеспечения Aquire Plus VI.21f (PO-NE-MAH).

б) Результаты

При перфузии сердец (n=4) с помощью концентрации 10<sup>-6</sup> моль/л соединения из примера 2 по сравнению с используемыми в качестве контроля сердцами (n=4) определили следующие значения для коронарного потока:

1. Обработанные сердца:

Коронарный поток [мл/мин] Время [мин]

8,92±0,68 0

11,29±0,90 5

12,17±0,74 10

12,22±0,10 15

2. Служащие в качестве контроля сердца:

Коронарный поток [мл/мин] Время [мин]

8,98±0,59 0

8,94±0,52 5

9,04±0,70 10

8,91±0,44 15

Частота сердечных сокращений во время всего испытания в обеих группах остается неизменной.

Это значительное повышение коронарного потока в изолированных, функционирующих сердцах крыс подтверждает кардиозащитное действие соединений формулы (I).

Действие соединений формулы (I) на индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов исследовали в случае человеческой, обогащенной тромбоцитами плазмы, которое описано, например, G.V.Vorn и др., Nature, 1962.

## Тест 4

## а) Метод

Человеческую, обогащенную тромбоцитами плазму (RPR) от 6 доноров крови вместе с тестируемым соединением инкубировали в течение 20 минут при температуре 37°C, затем активировали коллагеном и оценивали максимальную агрегацию тромбоцитов в % по светопропусканию.

## б) Результат

При инкубации обогащенной тромбоцитами плазмы с 30 мкмоль соединения из примера 2 определили следующие значения для агрегации тромбоцитов (n=6):

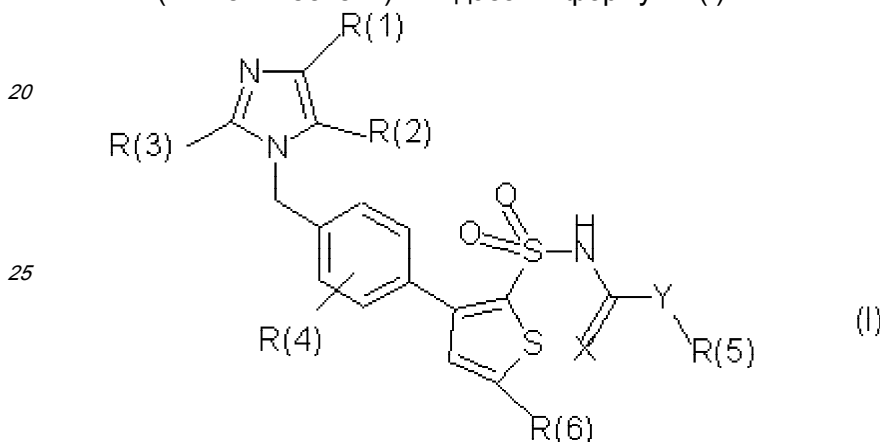
10 коллаген (=максимальная агрегация): 92±2,7 % агрегации

коллаген +30 мкмоль соединения из примера 2: 52±5,7% агрегации

Это значительное ингибирование агрегации тромбоцитов в человеческой, обогащенной тромбоцитами плазме подтверждает антитромботическое действие соединений формулы (I).

## Формула изобретения

## 1. 1-(п-Тиенилбензил)-имидазолы формулы (I)



30 в которых указанные остатки имеют следующее значение:

R(1) означает галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкоксил, причем 1 атом углерода может быть заменен на гетероатом O;

R(2) означает CHO;

35 R(3) означает арил;

R(4) означает водород, галоген;

X означает кислород;

Y означает кислород или -NH-;

40 R(5) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил;

R(6) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-алкил;

в любых их стереоизомерных формах и их смесях в любых соотношениях, и их физиологически приемлемые соли.

2. Соединения формулы (I) по п.1, в которой:

45 R(1) означает хлор; метоксигруппу, этоксигруппу, пропилксигруппу; метоксиэтоксигруппу, метоксипропоксигруппу;

R(4) означает водород, хлор;

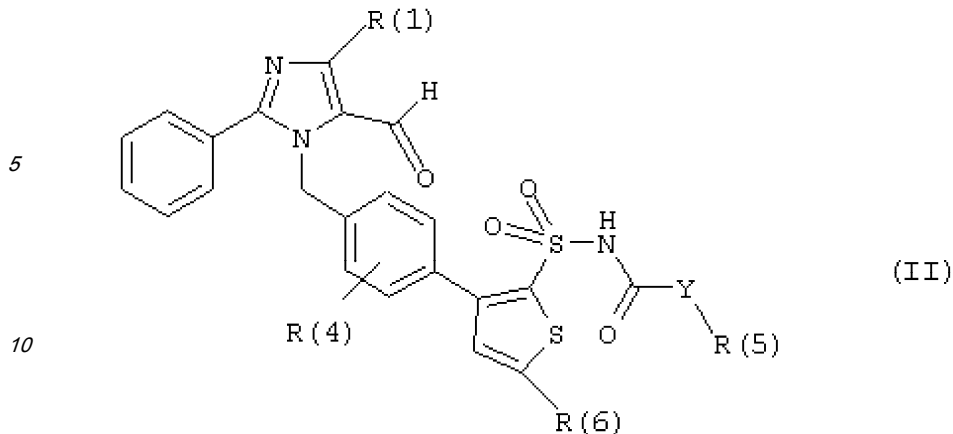
R(5) означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкил;

R(6) означает н-пропил и 2-изобутил;

50 и остальные заместители имеют указанное в п.1 значение,

в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

3. Соединения формулы (I) по любому из пп.1 и 2, представляющие собой соединения формулы (II)



в которой остатки R(1), R(4), R(5), R(6) и Y имеют указанное в п.1 или 2 значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

4. Соединения формулы (I) по любому из пп.1-3, отличающиеся тем, что они представляют собой:

4-хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-пропилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

натриевая

соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола;

L-лизиновая

соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола;

трис(гидроксиметил)аминометановая

соль

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазола;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метоксиэтокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(этиламинокарбонилсульфонамидо)-5-изобутил-3-тиенил]-2-хлорфенил]метил]имидазол;

4-хлор-5-формил-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутилоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метоксикарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

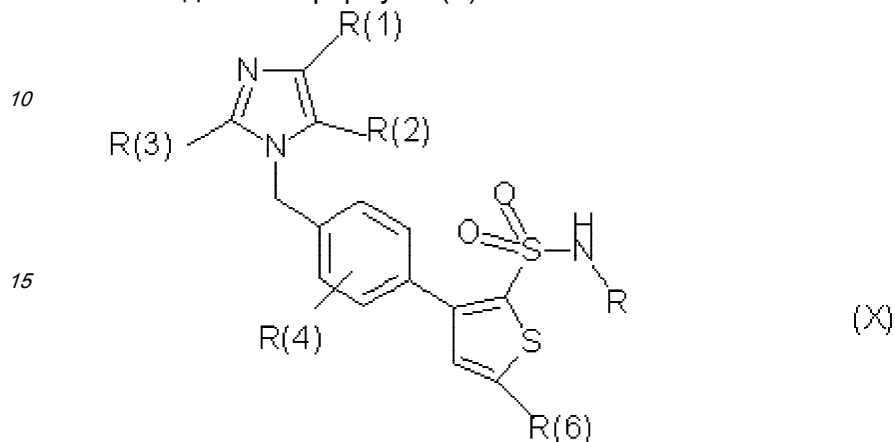
нил]фенил]метил]имидазол;

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(н-бутиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол; или

5-формил-4-метокси-2-фенил-1-[[4-[2-(метиламинокарбонилсульфонамидо)-5-н-пропил-3-тиенил]фенил]метил]имидазол;

а также их физиологически приемлемые соли.

5. Соединения формулы (X)



в которых R означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил, и остатки R(1), R(2), R(3), R(4), R(6) имеют указанное в любом из пп.1-4 значение, в любых их стереоизомерных формах и их смесях, и их физиологически приемлемые соли.

6. Соединения формулы (I) по любому из пп.1-4 в качестве агониста рецепторов ангиотензина-(1-7).

7. Соединения формулы (X) по п.5 в качестве агониста рецепторов ангиотензина-(1-7).

8. Фармацевтическая композиция, проявляющая свойство агониста рецепторов ангиотензина-(1-7), отличающаяся тем, что содержит эффективное количество соединения формулы (I) или (X) по любому из пп.1-7 и/или его физиологически приемлемой соли.

9. Агонисты рецептора ангиотензина-(1-7), представляющие собой соединения формулы (I) или (X), применяемые для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний, которые первично или вторично обусловлены, или по меньшей мере сообусловлены пониженным продуцированием и/или высвобождением сосудорасширяющих, антитромботических и кардиозащитных транспортных веществ - циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP) и монооксида азота (NO).

10. Агонисты рецептора ангиотензина-(1-7), представляющие собой соединения формулы (I) или (X), применяемые для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики артериальной гипертонии, гипертрофии сердца, стенокардии, инфаркта сердца, сосудистого рестеноза после ангиопластики, кардиомиопатий, эндотелиальной дисфункции, соответственно, эндотелиальных повреждений, например, как следствие атеросклеротических процессов или сахарного диабета, а также артериальных и венозных тромбозов.

Приоритет 05.05.1999, 19920815.8, DE п.п.1, 2, 3, 6, в п.4 соединения, описанные в примерах 1-16.

Приоритет 21.12.1999, 19961686.8, DE п.п.5, 7-10, в п.4 соединение, описанное в примере 17.

Приоритет 29.04.2000 согласно международной заявке PCT/EP 00/03891 в п.4 соединения, описанные в примерах 18 и 19.

50