



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101765590 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 200880100474. 6

C07D 233/64(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 05. 23

C07D 233/66(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 403/10(2006. 01)

0714603. 8 2007. 07. 26 GB

C07D 403/14(2006. 01)

20070100312 2007. 05. 24 GR

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

W0 2006/103068 A1, 2006. 10. 05, 全文.

2010. 01. 25

J. BRYAN JONES, et al. Alkylations

(86) PCT国际申请的申请数据

of the Side-chain Nucleophiles of

PCT/IB2008/002184 2008. 05. 23

Cysteine, Methionine, Histidine, and

(87) PCT国际申请的公布数据

Lysine Derivatives with Allyl Bromide,

W02008/142576 EN 2008. 11. 27

1-Bromo-2-butyne, and 2-Bromoacetophenone.

(73) 专利权人 埃尔德鲁格股份有限公司

《Canadian Journal of Chemistry》. 1971, 第 49

地址 希腊帕特拉斯

审查员 杨志培

(72) 发明人 约翰·马特索卡斯

迈克尔·马拉古达基斯

迪米特里奥斯·弗拉克埃科斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮

(51) Int. Cl.

C07D 233/60(2006. 01)

C07D 233/61(2006. 01)

权利要求书6页 说明书65页

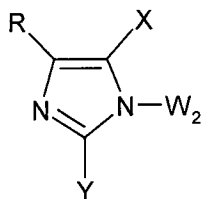
(54) 发明名称

1, (3), 5- 取代的咪唑、它们在治疗高血压中的用途以及它们的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了新的亲水性或亲脂性的 1, 5 和 1, 3, 5- 取代的咪唑化合物, 其用作适于透皮递送的血管紧张素 II AT1 受体拮抗剂。本发明还提供了包含此类化合物的药物组合物, 制备化合物的方法和中间体, 以及它们在治疗高血压和心血管疾病的方法中的用途。

1. 式 II 化合物,或其可药用盐



II

其中

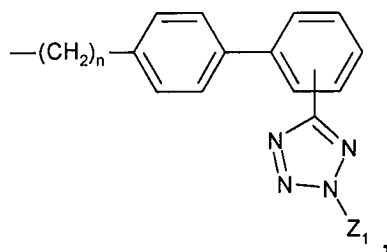
R 为 H 或卤素；

X 为 C₁₋₆烷基；或

R 和 X 连接从而形成稠合的苯并咪唑体系；

Y 为 H、CH₂OH、CH₂OMe、CH₂OEt、CH₂SH、CH₂SMe、CHO 或 CH₂SEt；

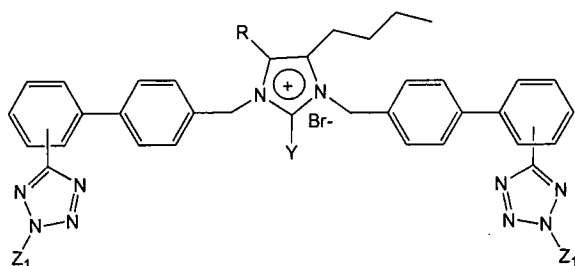
W₂为



n 为 1；

Z₁为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基、CH₂Ph 或 CH(Ph)₂。

2. 式 I 化合物,或其可药用盐



I

其中

R 为 H 或卤素；

Y 为 H、CH₂OH、CH₂OMe、CH₂OEt、CH₂SH、CH₂SMe、CHO 或 CH₂SEt；

Z₁为 H、三苯甲基、2- 氯三苯甲基或苄基。

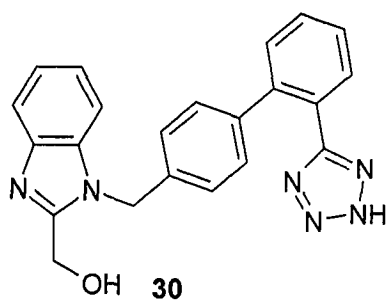
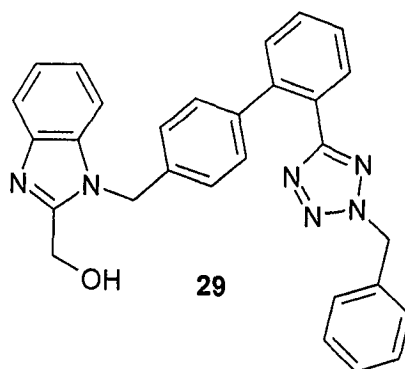
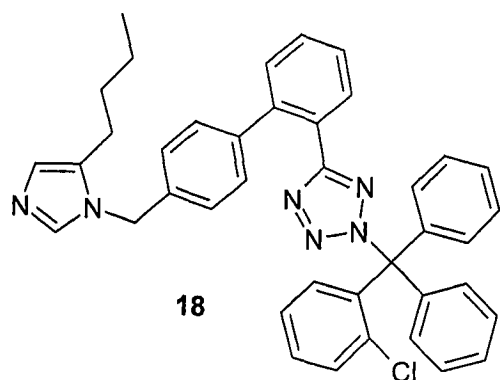
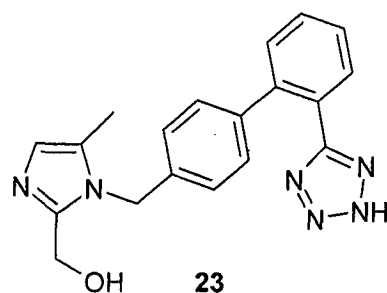
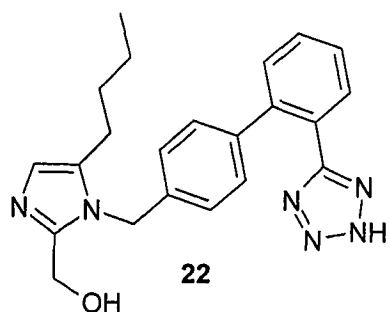
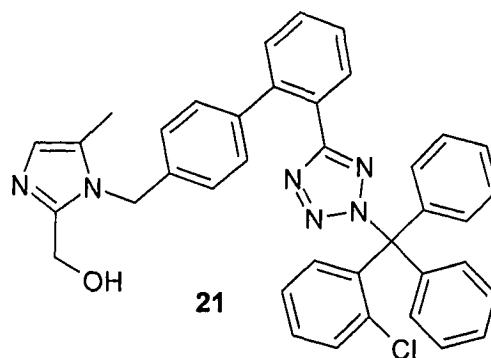
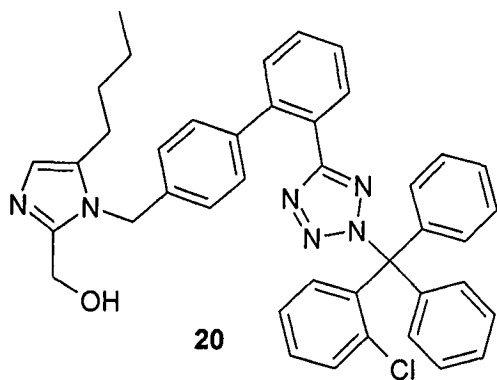
3. 权利要求 1-2 中任一项的化合物,其中 Y 为 CH₂OH。

4. 权利要求 1 的化合物,其中 Z₁为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基或 CH₂Ph。

5. 权利要求 1 和 3 中任一项的式 II 化合物,其中 X 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

6. 权利要求 5 的式 II 化合物,其中 X 为丁基。

7. 权利要求 1 的式 II 化合物,其选自：



8. 药物组合物,其包含权利要求1或2中任一项所定义的化合物或其可药用盐,以及可药用稀释剂。

9. 药物组合物,其包含权利要求1或2中任一项所定义的化合物或其可药用盐,以及可药用赋形剂。

10. 药物组合物,其包含权利要求 1 或 2 中任一项所定义的化合物或其可药用盐,以及可药用载体。

11. 权利要求 8 的药物组合物, 其为透皮贴片的形式。

12. 权利要求 1 或 2 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗心血管疾病的药物中的用途。

13. 权利要求 1 或 2 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗高血压的药物中的用途。

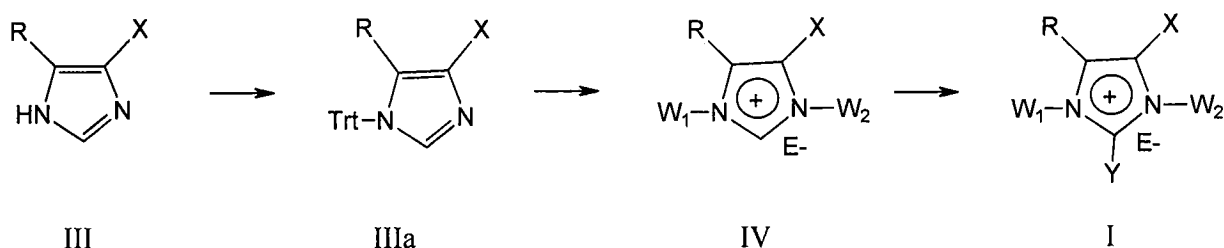
14. 权利要求 12 和 13 中任一项的用途, 其中所述药物为适于局部或透皮给药的形式。

15. 权利要求 12 和 13 中任一项的用途, 其中所述药物为透皮贴片的形式。

16. 权利要求 12 和 13 中任一项的用途, 其中所述药物为适于口服、静脉内或皮下给药的形式。

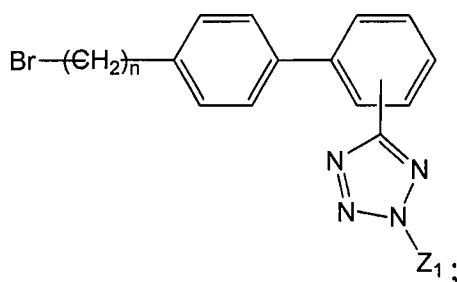
17. 一种制备权利要求 2 的式 I 化合物的方法,

所述方法包括下述步骤:



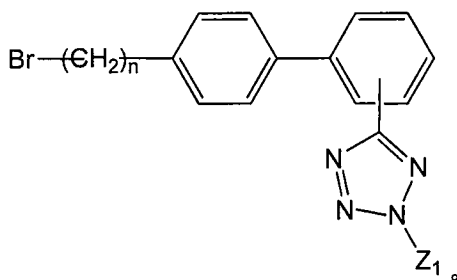
(i) 式 III 化合物与三苯甲基氯反应, 得到式 IIIa 化合物;

(ii) 所述式 IIIa 化合物与下式化合物反应, 得到式 IV 化合物:

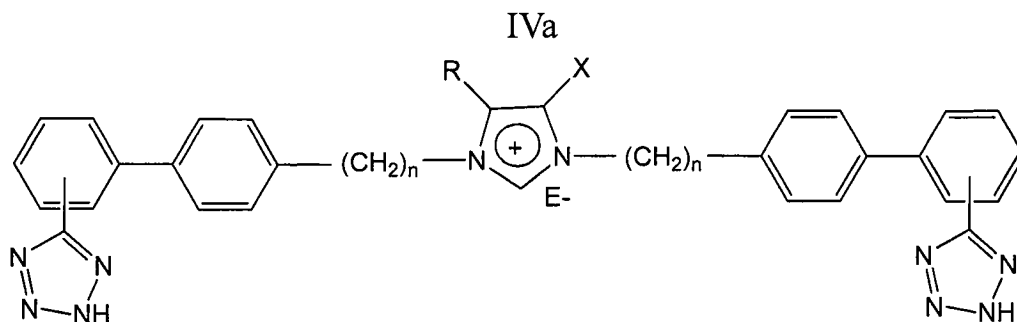
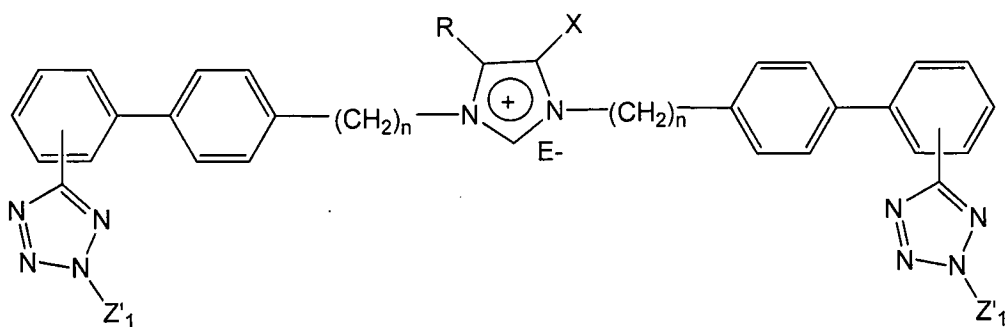


(iii) 将所述式 IV 化合物转化为式 I 化合物。

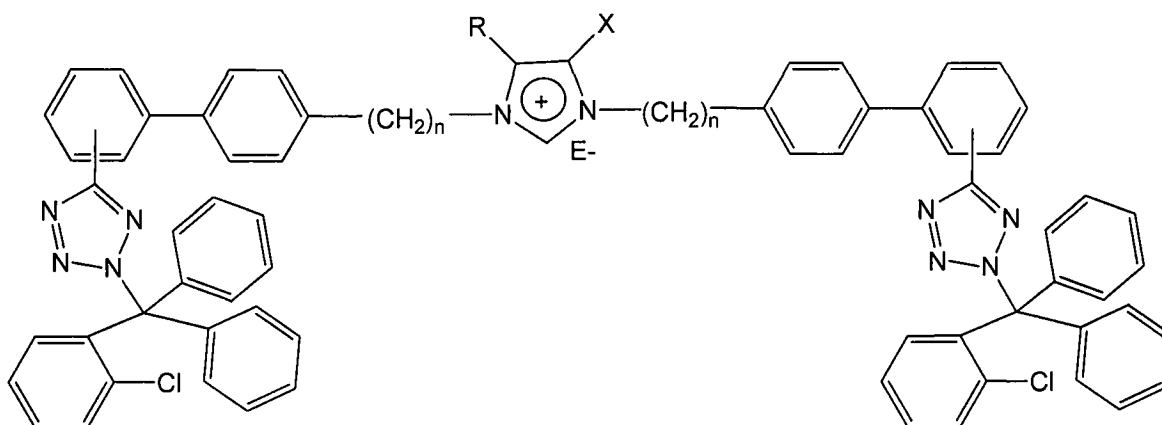
18. 权利要求 17 的方法, 其中步骤 (ii) 在碳酸钾存在下, 且下式化合物与化合物 IIIa 的比例为至少 3 : 1 的条件下进行:



19. 权利要求 17 的方法, 其中步骤 (iii) 包括下述步骤:



IVb



IVc

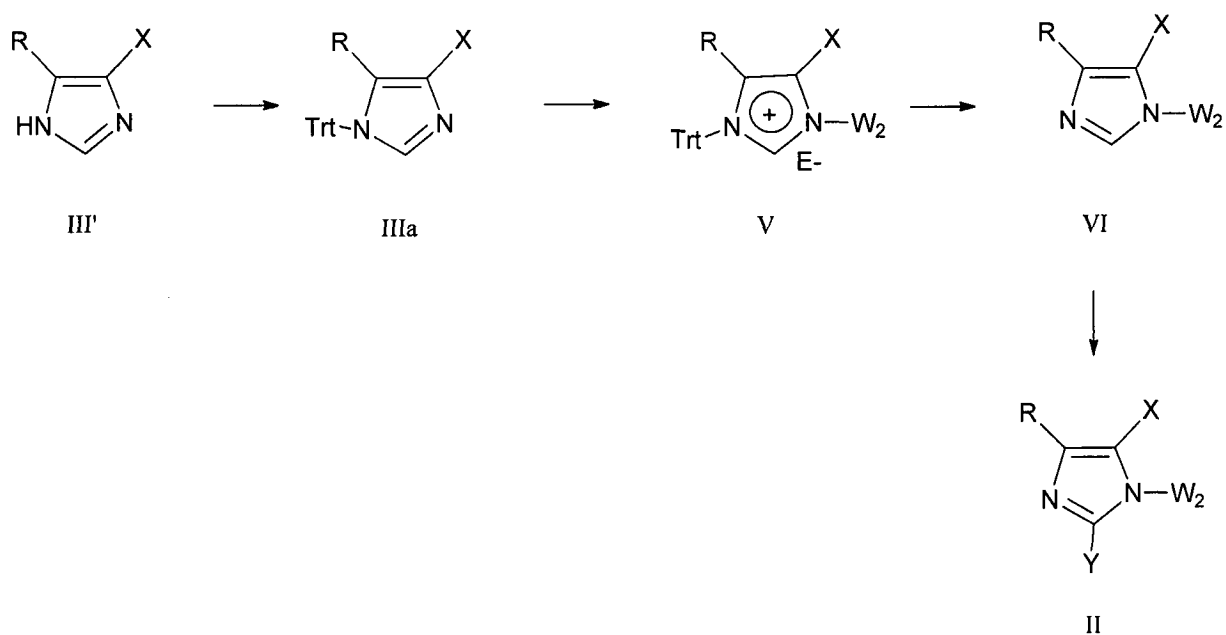
(iii) (a) 将所述式 IVa 化合物转化为式 IVb 化合物, 式 IVa 化合物中 Z' 选自三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$;

(iii) (b) 用 2- 氯三苯甲基氯处理所述式 IVb 化合物得到式 IVc 化合物 ;

(iii) (c) 将所述式 IVc 化合物转化为式 I 化合物。

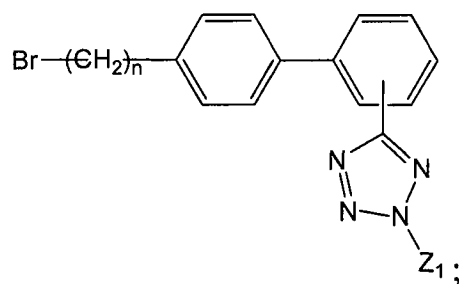
20. 权利要求 19 的方法, 其中步骤 (iii) (c) 包括用甲醛处理所述式 IVc 化合物, 得到式 I 化合物, 其中 Y 为 CH_2OH 。

21. 一种制备权利要求 1 的式 II 化合物的方法,
所述方法包括下述步骤 :



(i) 将式 III' 化合物与三苯甲基氯反应, 得到式 IIIa 化合物;

(ii) 将所述式 IIIa 化合物与下式化合物反应得到式 V 化合物, 其中 E 为 Br:



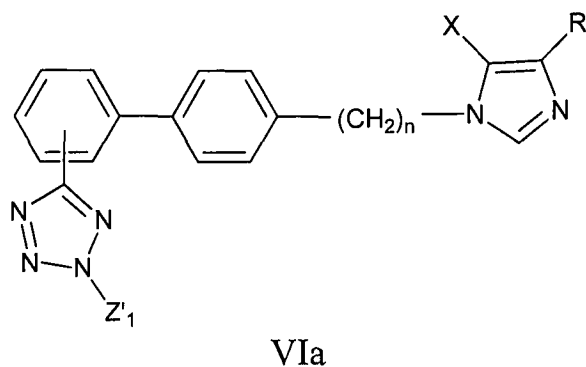
(iii) 将所述式 V 化合物转化为式 VI 化合物;

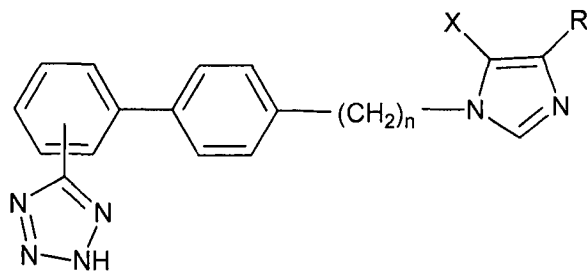
(iv) 将所述式 VI 化合物转化为式 II 化合物。

22. 权利要求 21 的方法, 其中 Z'₁ 为三苯甲基。

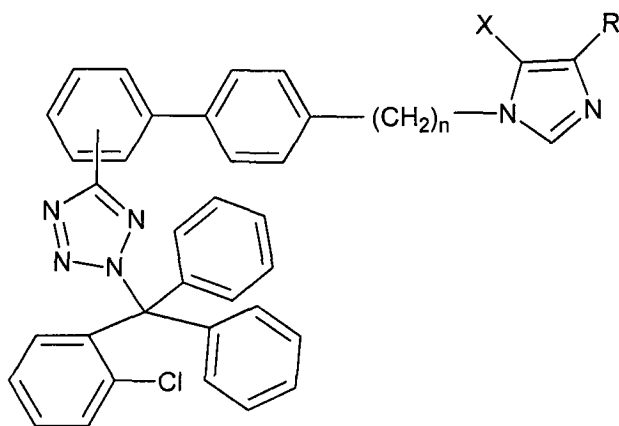
23. 权利要求 21 的方法, 其中 Z'₁ 为苄基。

24. 权利要求 21 的方法, 其中步骤 (iv) 包括下述步骤:





VIb



VIc

(iv) (a) 将所述式 VIa 化合物转化为式 VIb 化合物, 式 VIa 化合物中 Z' 选自三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$;

(iv) (b) 用 2- 氯三苯甲基氯处理所述式 VIb 化合物得到式 VIc 化合物 ;

(iv) (c) 将所述式 VIc 化合物转化为式 II 化合物,

其中 R、X 和 n 如权利要求 21 所定义。

25. 权利要求 24 的方法, 其中步骤 (iv) (c) 包括用甲醛处理所述式 VIc 化合物, 得到式 II 化合物, 其中 Y 为 CH_2OH 。

26. 权利要求 21 的方法, 其中步骤 (ii) 和 (iii) 以一锅法进行。

1, (3), 5- 取代的咪唑、它们在治疗高血压中的用途以及它们的制备方法

[0001] 本发明涉及 1,5- 和 1,3,5- 取代的咪唑衍生物。该化合物用作血管紧张素 II AT1 受体拮抗剂,并在治疗高血压和其它心血管疾病中具有治疗作用。本发明还涉及制备所要求保护的衍生物的合成方法。

[0002] 发明背景

[0003] 在正常血压和高血压受试者中,肾素 - 血管紧张素系统 (rennin-angiotensin system, RAS) 在调节心血管内环境稳定和电解质 / 流体平衡方面起重要的作用¹⁻⁶。血管紧张素 II (AII), 为一种在 RAS 中通过血管紧张素 - 转化酶 (ACE) 由血管紧张素 I 得到的八肽, 其是已知的最有效的血管收缩剂之一。也发现 AII 为心肌梗塞后心脏、脉管肥大和心室改造 (ventricular remodeling) 中涉及的生长因子。因此, RAS 已经成为治疗心血管疾病的重要靶点。通过抑制 ACE 降低 AII 水平是治疗高血压的很好的方法, 这通过 ACE 抑制剂成功地作为抗高血压药得到证实。然而, 由于 ACE 抑制剂可能增加缓激肽的水平且导致副作用如干咳和血管性水肿 (如一些 AII 拮抗剂中出现的那样), 在其受体位点可拮抗 AII 的药物已经被认为对于阻断 RAS 是较特异的方法。虽然 AII 的肽类似物 (如 sarilesin 和 sarmesin) 通过竞争性与受体结合来抑制 AII 的作用, 但是它们作为临床试剂的应用仍受限, 因为它们作用时间短、生物利用度差和部分激动活性。然而, 这些 I 型和 II30 型 AII 拮抗剂在我们手中对于鉴定药效基团和涉及 AII 非肽拟似物已经成分非常有用的工具。DuPont 发现第一个有效的和口服活性非肽 AII 拮抗剂氯沙坦在该领域中引起的广泛的研究兴趣。在过去几年中, 一些专利和出版物描述了新的 AII 受体拮抗剂, 包括坎地沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦、替米沙坦、他索沙坦和依普罗沙坦, 已经证明它们安全且有效地用于治疗高血压和其它心血管疾病。

[0004] 近几年来, 我们的工作一直致力于肽激素 AII、竞争性拮抗剂 sarmesin 以及其它环肽衍生物的构象分析。具有不同抗高血压效果的 sarmesin 与 AT1 受体拮抗剂的比较研究提供了有关构象与生物活性之间的关系的线索。

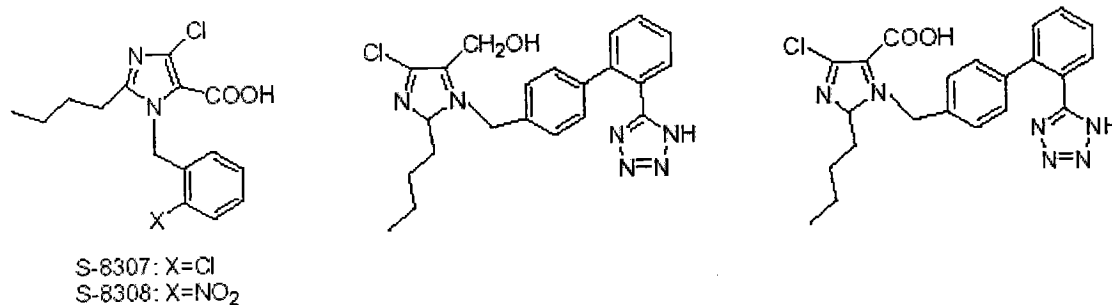
[0005] (A) 血管紧张素 I 受体拮抗剂: 咪唑 5 位的负电荷和烷基或酯 / 羧基的作用

[0006] 血管紧张素 II 为八肽激素 (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe), 其为有效的动脉血管收缩药, 其通过与细胞膜上存在的特定受体相互作用而发挥作用。利用血管紧张素受体拮抗剂阻断血管紧张素 II 的作用, 从而治疗高血压和充血性心力衰竭和其它心血管疾病以及相关的疾病, 如糖尿病肾病。基于修饰 ANG II 的肽结构的先驱工作得到了有效的修饰肽 (Sarilesin, 沙拉新 (Saralasin), Sarmesin), 它们在体外表现出有力的和选择性 ANG II 受体拮抗作用。然而, 然而这些试剂在体内的作用由于它们快速代谢为非活性化合物而被严重削弱。因此, 研究关注于鉴别和开发非肽 ANG II 受体拮抗剂, 而这些拮抗剂需要同时抵抗肽类拮抗剂的代谢失活且对于 ANG II 受体具有选择性。

[0007] 1982 年, Takeda (日本) 提交了一份专利申请, 其中公开了发现非肽 ANGII 受体拮抗剂。这些初始化合物的活性较低但表现出良好的选择性。在接下来的几年中, 通过修饰肽的工作得到了更加详细的认识, 且 DuPont 加入到开发 Takeda 的早期先导的广泛的研究

中。这些努力通过 DuP753 (氯沙坦) 的开发得到了回报, 现在 DuP753 用于治疗多种高血压病症。氯沙坦的抗高血压活性很强, 这是因为其在体内通过羟基甲基转化为羧酸根而产生了长效代谢产物 (EXP 3174), 其提供了亲和所需的负电荷。同样, 缬沙坦 (CGP 48933) 是含有与 EXP 3174 中类似的羧酸根基团的有效的血管紧张素受体拮抗剂。事实上, EXP 3174、CGP 48933 和另一种血管紧张素拟似物 SK 108566 的共同特征是在不同芳香模板上间隔相似距离存在两个酸性基团 (acid groups)。

[0008]



Takeda

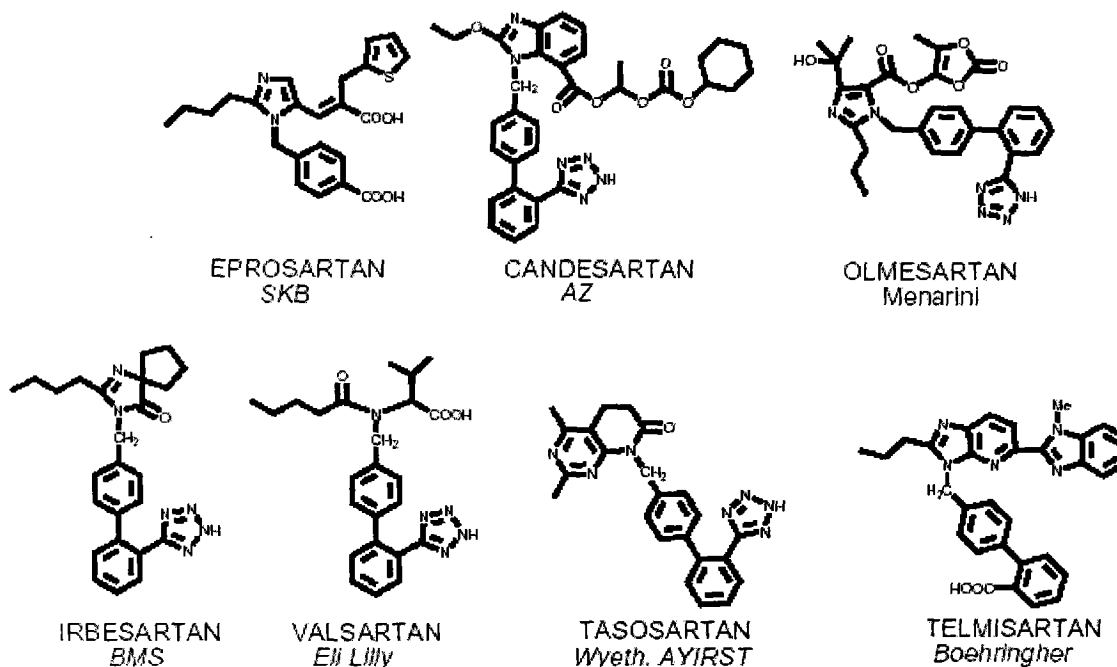
氯沙坦

(COZAAR, DuP 753, MK-954)

EXP 3174

[0009] 许多其它公司已经在开发它们自己的血管紧张素拟似物, 以竞争分享抗高血压药的巨大的世界范围的市场。在这些分子中有 7 个拮抗剂已上市。缬沙坦是氯沙坦之后第二个上市的分子, 而 Irbersartan、依普罗沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、他索沙坦和奥美沙坦 10 随后开始生产。

[0010]



[0011] 市场上的血管紧张素抑制剂

[0012] 氯沙坦的咪唑环的再定向和丁基 (脂肪族) 和 CH₂OH- 基团的位置改变提供了用于在麻醉的大鼠和兔中治疗高血压的新化合物。基于对氯沙坦的咪唑环的 5 个可能方向中 4 个的研究, 观察到其中联苯基部分与咪唑 N 原子相连而不是与杂环的 C 原子相连的化合物

具有最高的活性。根据该认识,我们开发了一系列的化合物以尝试得到在氯沙坦中观察到的高生物活性。当在大鼠分离子宫测试和麻醉的兔中研究时,氯沙坦的咪唑环的 2 和 5- 位上的取代基的位置变化提供了具有明显体外活性的化合物。用保护基(如 Trt, Cl-Trt, 苄基和衍生物)进一步保护四唑增加了亲脂性且进一步增加了在麻醉的大鼠和兔中的活性持续时间。在通过透皮递送的动物模型中,亲脂化合物有效降低了血压。

[0013] 除了依普罗沙坦以外,大多数上述非肽拮抗剂是基于对氯沙坦的一个或多个片段的修饰。因此,市场上的化合物之间存在许多结构相似性。

[0014] (a) 它们通常具有联苯基骨架;

[0015] (b) 第一个苯基(“间隔基”)与氮杂环相连,且第二个苯基(“末端”)与酸性基团相连,如羧基、四唑、磺酰脲、三氟甲磺酰胺(triflamide)或取代的磺酰胺;

[0016] (c) 大多数与联苯基四唑(BPT)相连的杂环具有使氢键合到相应受体上的邻接基团,如羧基、碱性氮基团、内酰胺氧;

[0017] (d) 所有的分子具有与杂环相连的烷基链;认为这些烷基链与 AT1 受体中的亲脂口袋相匹配。

[0018] (B) 药物的皮肤递送

[0019] 向患者给药的最广泛使用的途径为通过口(口服)的药片或通过将其作为肌肉或静脉内注射直接递送。然而,亲脂分子能够通过皮肤递送,正如在多种皮肤方案中即是如此。事实上,除了通常的营养脉管,例如动脉、毛细血管和静脉,皮肤含有大量的皮下静脉丛,它们能够容纳大量的血液。通过皮肤递送药物直接进入静脉,能够分流门脉循环并消除在肝中的首过代谢(firstpass metabolism)作用,由此消除来自活性代谢产物的副作用。

[0020] 除皮肤制剂外,还开发了其它体系药物作为透皮贴片(transdermal patches)。例如,1981 年 FDA 批准的第一个透皮硝酸甘油贴片,且由于其方便得到了广泛地认可。最近,2003 年 FDA 批准了奥昔布宁的透皮制剂。如下表所示,现在至少 8 个不同类的药物被制备成透皮贴片,且它们通过皮肤缓慢、恒定和延长释放各自的药物。

[0021]

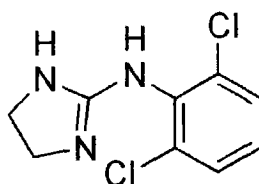
药物	适应症
硝酸甘油	由于冠状动脉疾病的胸痛
可乐定	高血压、阿片脱瘾
雌激素 / 孕酮	避孕
睾酮	男性性腺功能减退症
尼古丁	戒烟
东莨菪碱	眩晕、运动病
奥昔布宁	膀胱过度活动
芬太尼	癌性疼痛

[0022] 透皮硝酸甘油贴片已经使用了许多年用于预防心绞痛(由于冠状动脉疾病由运动引起的胸痛)。那些贴片具有浸透有硝酸甘油的聚合物基质或硅酮凝胶。药物储器与皮肤之间的半透膜导致恒定递送硝酸甘油。该作用在 30 分钟内开始,且在 60-180 分钟内看到最大效果,且持续作用 8-14 小时。

[0023] Catapres-TTS 为多层膜,0.2mm 厚,含有可乐定作为活性试剂。迄今为止,该制剂是唯一一个通过皮肤提供抗高血压药物的制剂。而且,可乐定贴片已经用于在服用阿片的患者中降低戒断症状。递送的药物的量正比于所用贴片的大小。其具有 4 层:(a) 聚酯膜

支持层, (b) 可乐定、矿物油、聚异丁烯和胶体二氧化硅的药物储器, (c) 控制可乐定递送速率的微孔聚丙烯膜, 和 (d) 粘合制剂。该贴片设计成以恒定的速率释放可乐定 7 天。在 5% 的患者中观察到过敏性接触敏感。

[0024]



[0025] 可乐定的结构

[0026] Ortho Evra 开发了用于提供激素避孕的透皮避孕贴片。每天每贴片递送 20g 的乙炔雌二醇和 150g 的诺孕曲敏 (norgestonin)。该贴片每周更换一次。在随机研究中, 该贴片的避孕效果与口服避孕相似, 但该贴片的顺应性明显更好。在 1.9% 的女性中出现由于在施用位点的反应导致停止贴片。

[0027] 睾酮的透皮递送在 1994 年首次可获得, 其作为阴囊贴片。此后开发了更多的用于裸露皮肤的睾酮贴片。它们的主要优点是在大多数患者中保持稳定的血清睾酮浓度。睾酮也可通过皮肤递送, 2000 年 FDA 批准了含酒精的凝胶制剂。它们用途的唯一适应症是替代性治疗男性性腺功能减退症。

[0028] 透皮尼古丁体系能够以几种剂量递送尼古丁, 且已经用于戒烟。随机研究已经表明与单独行为干涉相比, 伴随较高剂量范围的尼古丁贴片的行为干涉可加倍戒断速率。

[0029] 东莨菪碱贴片已经用于预防运动病, 作为手术前药物或用于降低生殖泌尿道或胃肠道的过度运动。东莨菪碱贴片应该施用于耳后, 其在预期需要使用前的 2-3 小时施加。它们 3 天内可以递送最多 1mg 的东莨菪碱。

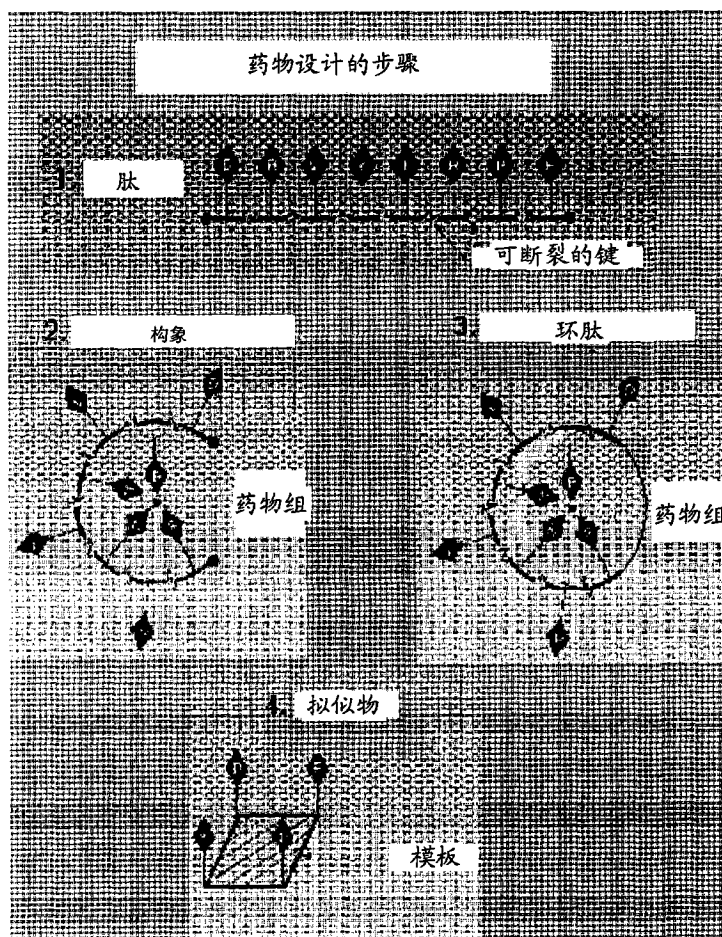
[0030] 奥昔布宁通过阻断毒蕈碱受体松弛膀胱平滑肌, 且已经在膀胱过度活动 (冲动尿失禁、尿频、夜尿) 的患者中使用。2003 年 FDA 批准了奥昔布宁的透皮制剂。随机研究已经表明透皮奥昔布宁与口服制剂一样有效, 但直接将药物递送到皮肤静脉中降低了口干的发生率。在 14% 使用奥昔布宁贴片的患者中观察到局部瘙痒症, 而安慰剂中为 4%。

[0031] 芬太尼为仅有的用于在癌性疼痛的患者中使用的透皮制剂。在使用贴片的 12-14 小时开始止痛, 且在移除贴片的 16-24 小时持续止痛。

[0032] 血管紧张素的非肽拟似物: 从血管紧张素的肽到环状和非肽拟似物

[0033] 将血管紧张素转化为其非肽拟似物拮抗剂的方法包括下述步骤: a) 肽 (工具), b) 肽模型 (配体 - 受体相互作用), c) 环肽 (药物先导), 和 d) 非肽拟似物 (药物)。

[0034]

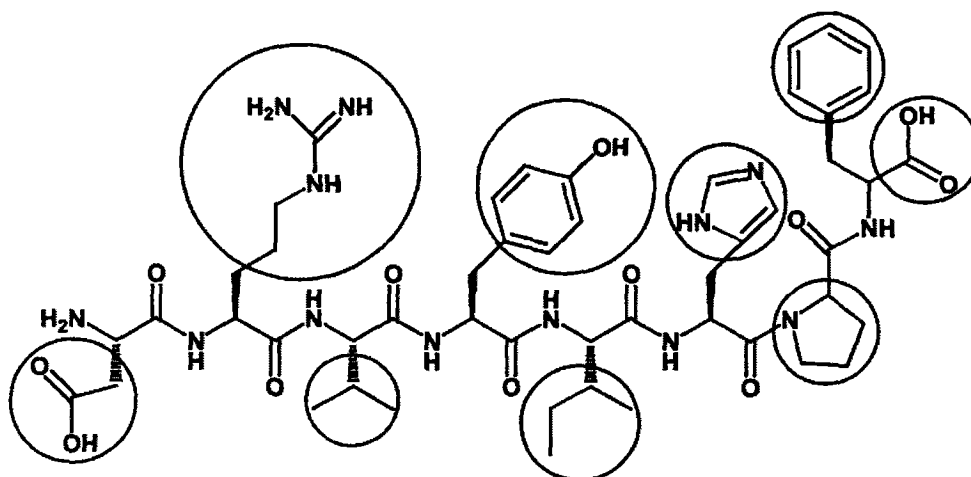


[0035] a) 肽 (工具)

[0036] 血管紧张素 II

[0037] $\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$

[0038]



[0039] 血管紧张素 II 由 8 个氨基酸组成。结构 - 活性研究已经表明了残基 Arg^2 、 Tyr^4 、 His^6 、 Phe^8 和 C-末端羧基对于活性的重要性。由于代谢降解, 肽拮抗剂 (如 Sarilesin 和 Sarmesin) 不能用作抗高血压的药物。因此, 肽激素血管紧张素可仅用作设计作为药物的非肽拟似物的工具。

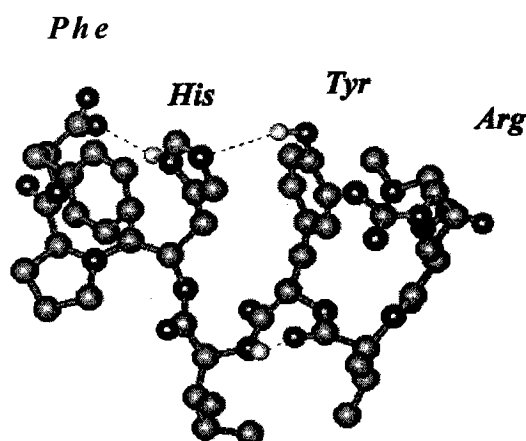
[0040] b) 肽模型 (配体 - 受体相互作用)

[0041] 构象模型

[0042] 1994 年,开发了包含芳香环簇的血管紧张素 II 的模型,且因此从三联氨基酸 Tyr⁴-His⁶-Phe⁸得到电荷传递网(charge relay system)。这 3 个氨基酸是血管紧张素 II 表现出激动活性的重要要求。肽激动剂和拮抗剂之间的骨架结构的对比核磁共振研究表明激动剂显示环簇集并形成电荷传递网。该簇集也存在于竞争性拮抗剂 Tyr(Me)⁴ANG II(Sarmesin) 中,其没有电荷传递网的电势以及酪氨酸根阴离子的形成,而该酪氨酸根阴离子为在提出的模型中表现激动剂活性的重要要求。而且,当使用分子模型技术和叠加研究时,所提出的 ANG II 的构象与最近发现的非肽 ANG II 受体拮抗剂 EXP-3174 及其类似物叠合。最后,环簇集构象得到了新的受限 ANG II 环类似物 [Sar¹,Lys³,Glu⁵]ANG II 的涉及和合成的支持,在大鼠子宫测试和麻醉兔中检测时该类似物具有激动活性。该有效的环类似物采用整体环簇集作为主要分子特征设计而成。基于对于 ANG II 具有生物活性的要求(存在 Phe、Tyr 和 His) 的结构活性关系,能够推出形成环簇集和随后的电荷传递网的能力是对于 ANG II 表现出生物活性的关键空间电子分子特征。

[0043] 理论计算进一步改善了该模型,且改善的模型包括 Asp¹-Arg²和 Arg²-Tyr⁴ 之间的静电相互作用。

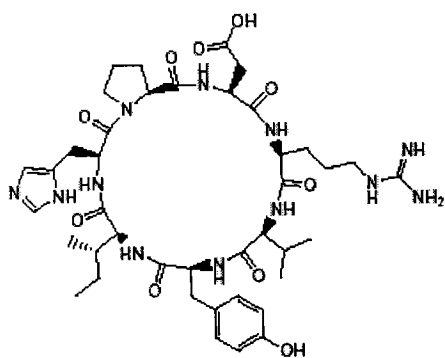
[0044]



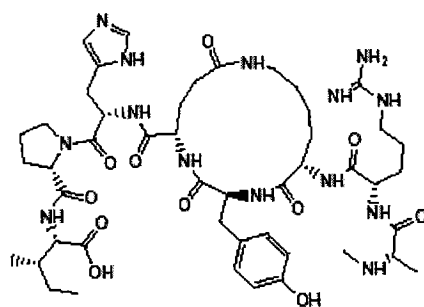
[0045] c) 环肽(药物先导)

[0046] 在所示的所有环状结构中,仅有环(3-5) [Sar¹, Glu³, Lys⁵]ANG II 维持环簇集,即在相同平面上的 Phe, Tyr, His 侧链表现出生物活性。如根据模型所期待的,环(3-5) [Sar¹, Glu³, Lys⁵, Ile⁸]ANG II 表现出拮抗活性。所有其它的由于没有整体簇集而为非活性的。

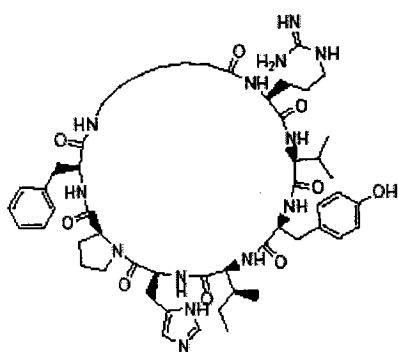
[0047]



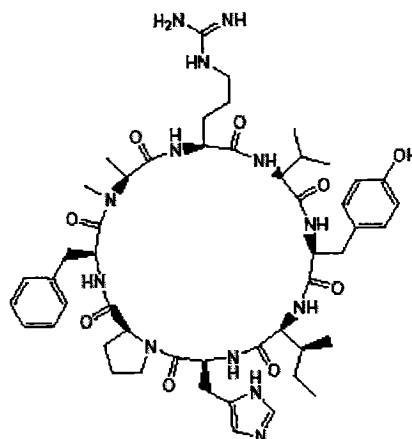
cyclo(1-8) ANG II



cyclo(3-5) [Sar1-Glu3-Lys5-Ile8] ANGII

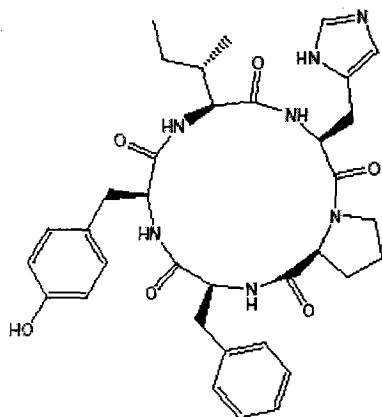


cyclo(1-8) [Acp1] ANG II

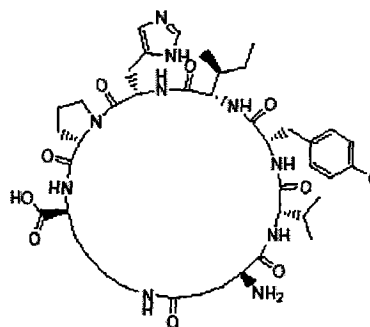


cyclo(1-8) [Sar1] ANG II

[0048]



Des1,2,3cyclo(4-8) ANGII



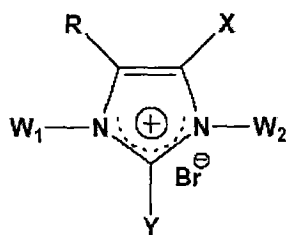
Des1cyclo(2-8) (Glu2, Lys8) ANGII

[0049] 血管紧张素 II 环状肽

[0050] d) 非肽拟似物 (药物)

[0051] 基于计算机辅助模型研究,其中对于活性需要组氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸侧链 (即,咪唑、苯酚、苯丙氨酸) 和酸性基团如四唑或 COOH,本发明提供了下式化合物:

[0052]

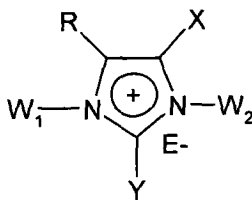


[0053] 更具体地,本发明意欲提供新的 1,5- 和 1,3,5- 取代的咪唑衍生物,其用作血管紧张素 IIAT1 受体拮抗剂,且在治疗高血压和其它心血管疾病中具有治疗作用。更特别地,但不排他,本发明意欲提供适合于透皮给药的亲脂性(单烷基化和二烷基化的)1,5- 和 1,3,5- 取代的咪唑。

发明内容

[0054] 本发明的第一方面涉及式 I 化合物,或其可药用盐

[0055]



I

[0056] 其中

[0057] R 为 H、卤素；

[0058] X 为烷基、烯基、 $-(CH_2)_vCOOR^1$ 或 $CH=CH-(CH_2)_vCOOR^1$, 其中 v 为 0-10 ; 或

[0059] R 和 X 连接从而形成稠合的苯并咪唑体系；

[0060] R^1 为 H、烷基、芳烷基、三苯甲基、卤素、卤代烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基、氰基、羟基、羟基烷基、硝基、四唑基、噁二唑基、三唑基、 $OCH(CH_3)-OCOO-$ 环己基、环酞酐 (cylcoanhydride) 或甲基-5-甲基-[1,3]-二氧戊环 (dioxolane)；

[0061] Y 为 H、 CH_2O- 烷基、 CH_2S- 烷基、 CH_2- 卤素、 CH_2OH 、 CH_2SH 、CHO、COOH 或卤素；

[0062] W_1 和 W_2 各自独立地为 $-(CH_2)_n-K-Z-Z_1$, 其中 n 为 1-5；

[0063] K 为联苯基 (biphenyl) 或单苯基 (monophenyl)；

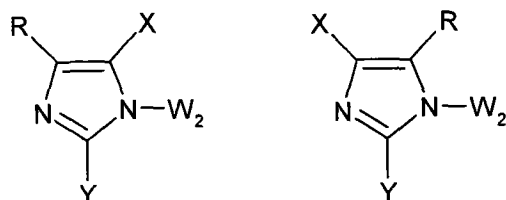
[0064] Z 为四唑基或 $COO-$ ；

[0065] Z_1 为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基、 CH_2Ph 、COOH、 $COO-$ 烷基或 $CH(Ph)_2$, 其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代；且

[0066] E 为阴离子。

[0067] 本发明的第二方面涉及式 II 或式 III 化合物,或其可药用盐

[0068]



II

III

[0069] 其中

[0070] R 为 H、卤素；

[0071] X 为烯基、 $-(CH_2)_vCOOR^1$ 或 $CH=CH-(CH_2)_vCOOR^1$ ，其中 v 为 0-10；或

[0072] R 和 X 连接从而形成稠合的苯并咪唑体系；或

[0073] 当 Z_1 为卤代三苯甲基、 $COOH$ 、 $COO-$ 烷基、 $CH_2(C_6H_4-Hal)$ 或 $CH(Ph)_2$ ，其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代时，X 为烷基；

[0074] R^1 为 H、烷基、芳烷基、三苯甲基、卤素、卤代烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基、氰基、羟基、羟基烷基、硝基、四唑基、噁二唑基、三唑基、 $OCH(CH_3)-OCOO-$ 环己基、环酸酐或甲基-5-甲基-[1,3]-二氧戊环；

[0075] Y 为 H、 CH_2O- 烷基、 CH_2S- 烷基、 CH_2- 卤素、 CH_2OH 、 CH_2SH 、 $COOH$ 、卤素或 CHO ；

[0076] W_1 为 $-(CH_2)_n-K-Z-Z_1$ ，其中 n 为 1-5；

[0077] K 为联苯基或单苯基；

[0078] Z 为四唑基或 $COO-$ ；且

[0079] Z_1 为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基、 CH_2Ph 、 $COOH$ 、 $COO-$ 烷基或 $CH(Ph)_2$ ，其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代。

[0080] 本发明的第三方面涉及药物组合物，其包含本发明的化合物以及可药用稀释剂、赋形剂或载体。

[0081] 本发明的第四方面涉及本发明化合物或其可药用盐在制备用于治疗高血压或心血管疾病的药物中的用途。

[0082] 本发明的第五方面涉及上述定义的化合物，其用于医药。

[0083] 本发明的第六方面涉及一种在受试者中治疗高血压或心血管疾病的方法，所述方法包括向受试者给药治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐。

[0084] 本发明的第七方面涉及一种制备本发明化合物的方法。具体而言，本发明提供了与现有技术方法不同的更有效的方法，现有技术的方法包括多个步骤、效率较差的合成方案。尤其是，本发明提供了提供了优选的合成方案，得到关键的 1,5-咪唑骨架作为药物先导。已经开发了通用的且选择性的烷基化方案，其通过下述方案促进了 1,5-二取代的咪唑的合成：选择性烷基化 4(5)-丁基咪唑的 N-1 咪唑氮，其中 N-3 咪唑氮暂时被三苯甲基保护。用在联苯基部分具有不同药效团的溴化物干净且选择性地烷基化 N-1 位得到有力的 SAR 工具以优化结构。

[0085] 发明详述

[0086] 如上所述，本发明的第一方面涉及如上定义的式 I 或式 II 或式 III 的化合物，其具有作为血管紧张素 II 受体拮抗剂的治疗作用。

[0087] 具体地，本发明包括合成血管紧张素 II 受体拮抗剂，其具有下述内容的一项或多

项：

[0088] (1) 氯沙坦 (Losartin) 的烷基 (丁基) 被酯或羧基替代以相对于已知的非肽血管紧张素 II 拮抗剂加入另一个对于较高亲和力所需的负电荷；

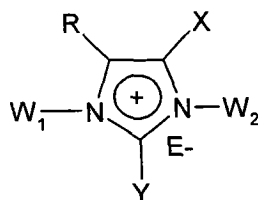
[0089] (2) $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和丁基 (或其酯 / 羧基替代) 在咪唑中相对于氯沙坦是互换的 (reversed) ; 和 / 或

[0090] (3) 四唑基被三苯甲基部分或苄基衍生物保护以增加亲脂性和作用的持续时间。

[0091] 特别地, 本发明使用尿刊酸 (urocanic acid), 其为合成氯沙坦类似物 (其中丁基和羟基甲基互换) 的基础。在基于尿刊酸的类似物中, 当丁基被丙酸 (或其酯) 或丙烯酸 (或其酯) 基团替代时, 该互换保持。与具有丁基的类似物相比, 引入羧基或酯基增加了类似物对于其受体的亲和力并增加了抑制作用。而且, 尿刊酸作为起始原料使得通过 1,5- 二取代的咪唑以四步高产率步骤经济有效地合成了强效的 AT1 拮抗剂。亲水化合物通过羧基的酯化和四唑基的三苯甲基转化化为亲脂化合物, 从而使得其能够透皮递送。

[0092] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物, 或其可药用盐

[0093]



I

[0094] 其中

[0095] R 为 H、卤素；

[0096] X 为烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_v\text{COOR}^1$ 或 $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_v\text{COOR}^1$, 其中 v 为 0-10 ; 或

[0097] R 和 X 连接从而形成稠合的苯并咪唑体系；

[0098] R^1 为 H、烷基、芳烷基、三苯甲基、卤素、卤代烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基、氰基、羟基、羟基烷基、硝基、四唑基、噁二唑基、三唑基、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{OCOO}-$ 环己基、环酸酐或甲基-5- 甲基-[1,3]- 二氧戊环；

[0099] Y 为 H、 $\text{CH}_2\text{O}-$ 烷基、 $\text{CH}_2\text{S}-$ 烷基、 CH_2- 卤素、 CH_2OH 、 CH_2SH 、CHO、COOH 或卤素；

[0100] W_1 和 W_2 各自独立地为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}-\text{Z}_1$, 其中 n 为 1-5；

[0101] K 为联苯基或单苯基；

[0102] Z 为四唑基或 $\text{COO}-$ ；

[0103] Z_1 为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基、 CH_2Ph 、COOH、 $\text{COO}-$ 烷基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$, 其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代；且

[0104] E 为阴离子。

[0105] 本文所用的术语“烷基”包括饱和直链和支链烷基。优选地, 所述烷基为 C_{1-20} 烷基, 更优选地为 C_{1-15} 烷基, 更优选地为 C_{1-12} 烷基, 更优选地为 C_{1-6} 烷基, 更优选地为 C_{1-3} 烷基。尤其优选的烷基包括, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0106] 本文所用的术语“环烷基”是指环状烷基。优选地, 所述环烷基为 C_{3-12} 环烷基。

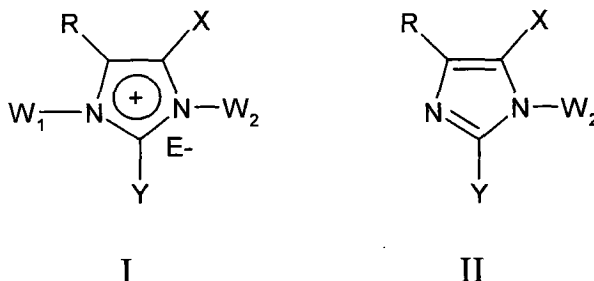
[0107] 本文所用的术语“芳基”是指取代的 (单-或多-) 或未取代的单芳香或多芳香体

系,其中所述多芳香体系可以为稠合或非稠合的。优选地,术语“芳基”包括具有 6-10 个碳原子的基团,如苯基、萘基等。术语“芳基”与术语“芳香基团”同义。

[0108] 术语“芳烷基”用作如上给出的术语烷基和芳基的结合。优选的芳烷基包括 CH_2Ph 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 等。

[0109] 本发明的一个优选方面涉及式 I 或 II 化合物,或其可药用盐

[0110]



[0111] 其中

[0112] R 为 H、卤素；

[0113] X 为烷基、烯基、 $-(\text{CH}_2)_v\text{COOR}^1$ 或 $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_v\text{COOR}^1$, 其中 v 为 0-10 ;或

[0114] R 和 X 连接从而形成稠合的苯并咪唑体系；

[0115] R^1 为 H、烷基、芳烷基、三苯甲基、卤素、卤代烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基、氰基、羟基、羟基烷基、硝基、四唑基、噁二唑基、三唑基、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)-\text{OCOO}-$ 环己基或环酸酐；

[0116] Y 为 H、 $\text{CH}_2\text{O}-$ 烷基、 $\text{CH}_2\text{S}-$ 烷基、 CH_2OH 、 CH_2SH 或 CHO ；

[0117] W_1 和 W_2 各自独立地为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}-\text{Z}_1$, 其中 n 为 1-5；

[0118] K 为联苯基或单苯基；

[0119] Z 为四唑基或 $\text{COO}-$ ；

[0120] Z_1 为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$; 且

[0121] E 为阴离子。

[0122] 在一个优选的实施方案中,所述化合物为式 I 化合物。

[0123] 在一个优选的实施方案中,所述阴离子 E 为卤离子,更优选地为 Br^- 。

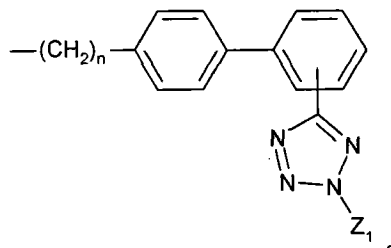
[0124] 在另一个优选的实施方案中,所述化合物为式 II 化合物。

[0125] 在另一个优选的实施方案中,所述化合物为式 II 化合物。

[0126] 在一个优选的实施方案中, $\text{W}_1 = \text{W}_2$ 。

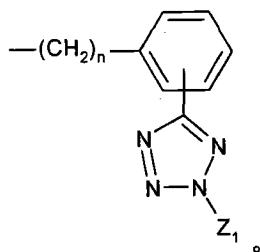
[0127] 在一个尤其优选的实施方案中, W_1 为

[0128]



[0129] 在另一个尤其优选的实施方案中, W_1 为

[0130]



[0131] 优选地, n 为 1、2 或 3, 更优选地为 1 或 2, 甚至更优选地为 1。

[0132] 在一个优选的实施方案中, Y 为 H、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、 CH_2SH 、 CH_2SMe 、卤素或 CH_2SEt 。更优选地, Y 为 H、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、 CH_2SH 、 CH_2SMe 或 CH_2SEt 。甚至更优选地, Y 为 CH_2OH 。

[0133] 优选地, R 为 H、F、Br、I 或 Cl。甚至更优选地, R 为 H 或 Cl。

[0134] 在一个优选的实施方案中, Z_1 为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基、苄基或二苯甲基 (dibenzyl), 更优选地为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基或苄基。

[0135] 在另一个优选的实施方案中, Z_1 为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基或二苯甲基或苄基, 更优选地为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基或苄基。

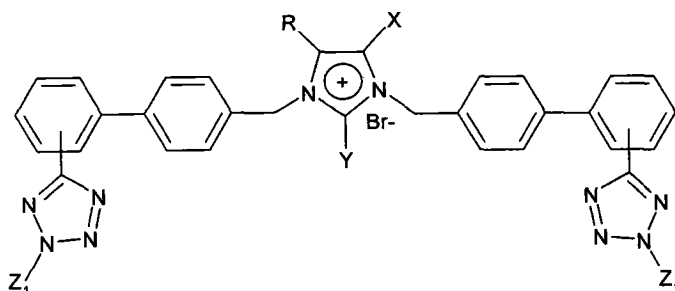
[0136] 在一个优选的实施方案中, X 为 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^1$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^1$ 或 COOR^1 。

[0137] 在另一个优选的实施方案中, X 为 ^tBu 且 Z_1 为卤代三苯甲基、苄基或 CHPh_2 。

[0138] 在一个优选的实施方案中, R^1 为 H 或烷基。更优选地, R^1 为 H、Me 或 Et。

[0139] 在一个更优选的实施方案中, 所述化合物为式 M 化合物

[0140]



[0141] 式 M

[0142] 其中：

[0143] X 为 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOMe}$ ；

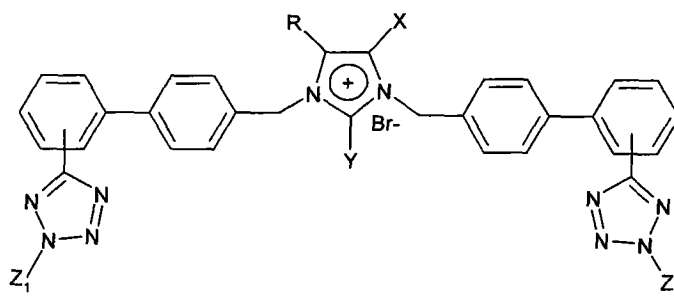
[0144] R 为 H 或卤素；

[0145] Z_1 为 H、三苯甲基、2-氯三苯甲基或苄基；且

[0146] Y 如上所定义。

[0147] 在一个更优选的实施方案中, 所述化合物为式 N 化合物

[0148]



[0149] 式 N

[0150] 其中：

[0151] X 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ ；

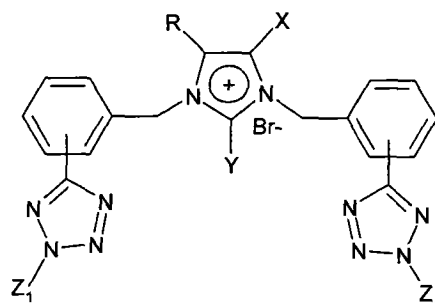
[0152] R 为 H 或卤素；

[0153] Z_1 为 H、三苯甲基、2-氯三苯甲基或苄基；且

[0154] Y 如上所定义。

[0155] 在一个更优选的实施方案中，所述化合物为式 O 化合物

[0156]



[0157] 式 O

[0158] 其中：

[0159] X 为 $\text{CH}=\text{CHCOOMe}$ ；

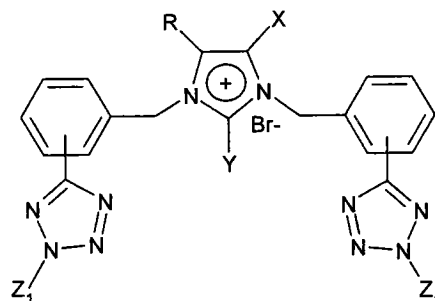
[0160] R 为 H 或卤素；

[0161] Z_1 为 H、三苯甲基、2-氯三苯甲基或苄基；且

[0162] Y 如上所定义。

[0163] 在一个更优选的实施方案中，所述化合物为式 P 化合物

[0164]



[0165] 式 P

[0166] 其中：

[0167] X 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ ；

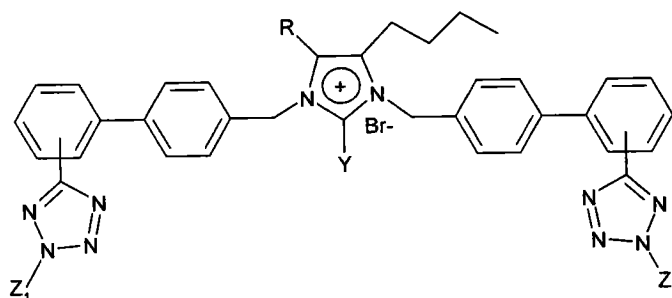
[0168] R 为 H 或卤素；

[0169] Z_1 为 H、三苯甲基、2-氯三苯甲基或苄基；且

[0170] Y 如上所定义。

[0171] 在一个更优选的实施方案中，所述化合物为式 Q 化合物

[0172]



[0173] 式 Q

[0174] 其中：

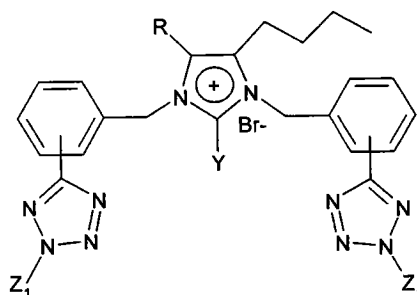
[0175] R 为 H 或卤素；

[0176] Z_1 为 H、三苯甲基、2-氯三苯甲基或苄基；且

[0177] Y 如上所定义。

[0178] 在一个更优选的实施方案中，所述化合物为式 R 化合物

[0179]



[0180] 其中：

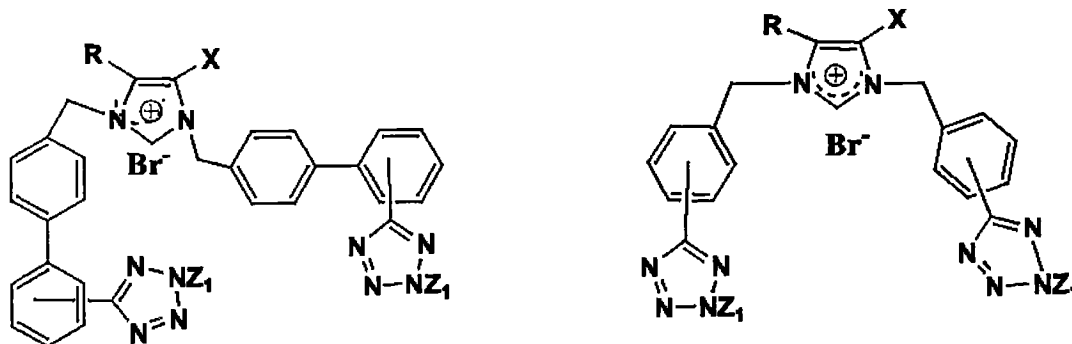
[0181] R 为 H 或卤素；

[0182] Z_1 为 H、三苯甲基、2-氯三苯甲基或苄基；且

[0183] Y 如上所定义。

[0184] 在另一个实施方案中，本发明涉及一类新的尿刊酸的 1,3-双-(联苯基)-咪唑-5-羧酸酯和 1,3-双-(苯基)-咪唑-5-羧酸酯，分别表示为式 M'、N'、O' 和 P'。

[0185]



[0186] 式 M'，N'，O'，P'

[0187] 其中：

[0188] $R = H$ 、卤素；

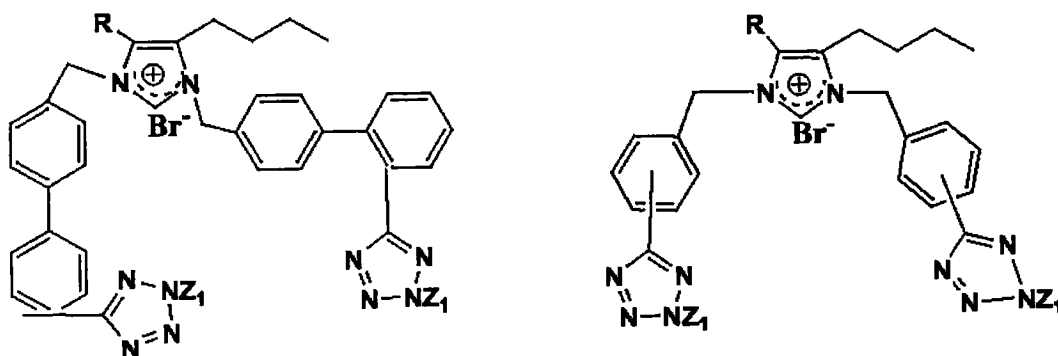
[0189] $X = -CH = CH-COOR^1$ (式 M' , O')、 $-CH_2-CH_2-COOR^1$ (式 N' , P')；

[0190] $Z_1 = H$ 、三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基、 $CH(Ph)_2$ 、2-氯三苯甲基；

[0191] $R^1 = H$ 、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-Bz$ 、 $-CH_2Bz$ 。

[0192] 在另一个实施方案中,本发明涉及一类新的 1,3-双-(联苯基)-5-丁基咪唑和 1,3-双-(苯基)-5-丁基咪唑,分别表示为式 Q' 、 R' 。

[0193]



[0194] 式 Q' , R'

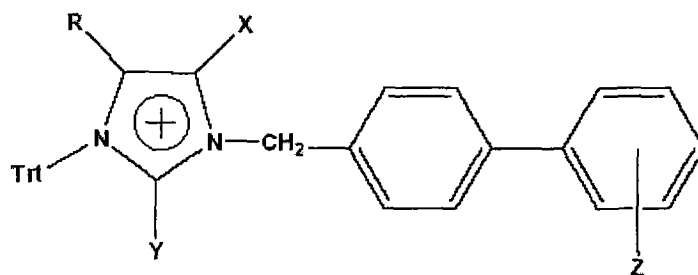
[0195] 其中：

[0196] $R = H$ 、卤素；

[0197] $Z_1 = H$ 、三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基、 $CH(Ph)_2$ 、2-氯三苯甲基。

[0198] 在另一个实施方案中,本发明涉及通过用三苯甲基保护 N-3 而用溴亚甲基联苯基 (或单苯基、三苯甲基、四唑基) 选择性烷基化 N-1 的方法。

[0199]



[0200] 其中：

[0201] $Y = H$ 、 $HOCH_2-$ 、 CH_3OCH_2- 、 $C_2H_5OCH_2-$ 、 $HSCH_2-$ 、 CH_3SCH_2- 、 $C_2H_5SCH_2-$ ；

[0202] $R = H$ 、卤素 (Cl、Br、I、F)、 (C_1-C_6) 烷基；

[0203] $X = -CH = CH-COOR^1$ 、 $-CH_2-CH_2-COOR^1$ 、 $-COOR^1$ ；

[0204] $Z = COOH$ 、 $COOR^1$

[0205] - 四唑基

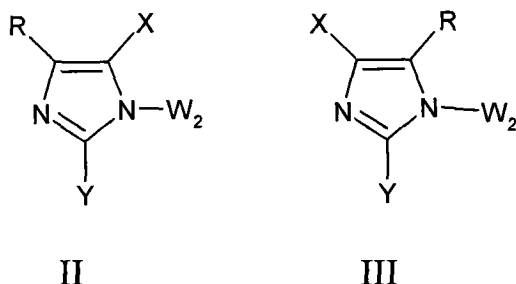
[0206] - 四唑基 $-Z_1$

[0207] $Z_1 = H$ 、三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基、 $CH(Ph)_2$ ；

[0208] $R^1 = H$ 、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-Bz$ 、 $-CH_2Bz$ 、 (C_2-C_5) 烯基、 (C_2-C_5) 炔基。

[0209] 本发明的另一方面涉及式 II 或式 III 化合物,或其可药用盐

[0210]



[0211] 其中

[0212] R 为 H、卤素；

[0213] X 为烯基、 $-(CH_2)_vCOOR^1$ 或 $CH=CH-(CH_2)_vCOOR^1$, 其中 v 为 0-10 ;或

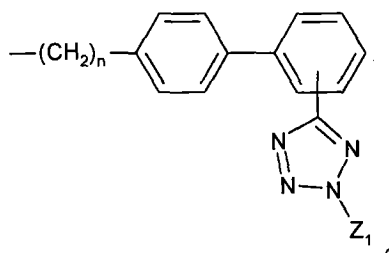
[0214] R 和 X 连接从而形成稠合的苯并咪唑体系 ;或

[0215] 当 Z_1 为卤代三苯甲基、 $COOH$ 、 COO^- 烷基、 $CH_2(C_6H_4-Ha1)$ 或 $CH(Ph)_2$, 其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代时, X 为烷基；[0216] R^1 为 H、烷基、芳烷基、三苯甲基、卤素、卤代烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、烷氧基、芳氧基、烷氧基烷氧基、氰基、羟基、羟基烷基、硝基、四唑基、噁二唑基、三唑基、 $OCH(CH_3)-OCOO^-$ 环己基、环酸酐或甲基-5-甲基-[1,3]-二氧戊环；[0217] Y 为 H、 CH_2O^- 烷基、 CH_2S^- 烷基、 CH_2- 卤素、 CH_2OH 、 CH_2SH 、 $COOH$ 、卤素或 CHO ；[0218] W_1 为 $-(CH_2)_n-K-Z-Z_1$, 其中 n 为 1-5；

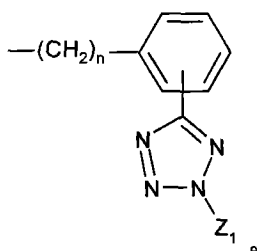
[0219] K 为联苯基或单苯基；

[0220] Z 为四唑基或 COO^- ；且[0221] Z_1 为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基、 CH_2Ph 、 $COOH$ 、 COO^- 烷基或 $CH(Ph)_2$, 其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代。[0222] 在一个优选的实施方案中, W_2 为

[0223]

[0224] 在另一个优选的实施方案中, W_2 为

[0225]



[0226] 优选地, n 为 1、2 或 3, 更优选地为 1 或 2, 甚至更优选地为 1。

[0227] 在一个优选的实施方案中, Y 为 H、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、 CH_2SH 、 CH_2SMe 、 $COOH$ 或卤素或 CH_2SEt 。更优选地, Y 为 H、 CH_2OH 、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、 CH_2SH 、 CH_2SMe 或 CH_2SEt 。甚至更优

选地, Y 为 CH_2OH 。

[0228] 在一个优选的实施方案中, R 为 H、Br、F、I 或 Cl。甚至更优选地, R 为 H 或 Cl。

[0229] 在一个优选的实施方案中, Z_1 为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基、二苯甲基或苄基, 更优选地为 H、三苯甲基、卤代三苯甲基或苄基。

[0230] 在另一个优选的实施方案中, Z_1 为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基、二苯甲基或苄基, 更优选地, Z_1 为 H、三苯甲基、氯代三苯甲基或苄基。

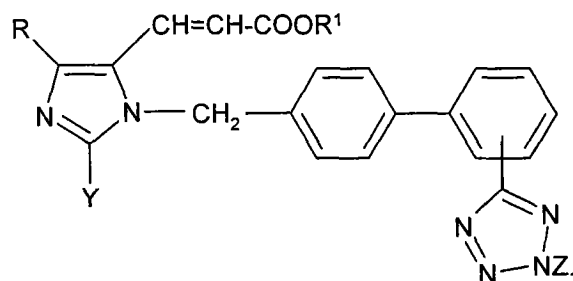
[0231] 在一个优选的实施方案中, X 为 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^1$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^1$ 或 COOR^1 。

[0232] 在一个优选的实施方案中, X 为烷基, 且 Z_1 为卤代三苯甲基、 COOH 、 COO^- 烷基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$, 其中各个 Ph 基团任选被一个或多个卤素取代。优选地, 对于该实施方案, X 为 ^tBu 。

[0233] 在一个优选的实施方案中, R^1 为 H 或烷基。在一个优选的实施方案中, R^1 为 H、Me 或 Et。

[0234] 在一个优选的实施方案中, 所述化合物为式 A 化合物

[0235]



[0236] 式 A

[0237] 其中：

[0238] $R = \text{H}$ 或卤素；

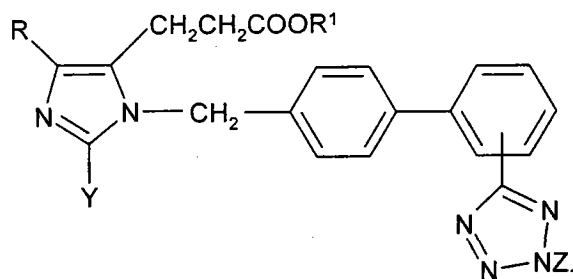
[0239] $R^1 = \text{H}$ 、 CH_3 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

[0240] $Z_1 = \text{H}$ 、氯代三苯甲基、苄基或三苯甲基；

[0241] Y 如上所定义。

[0242] 在一个优选的实施方案中, 所述化合物为式 B 化合物

[0243]



[0244] 式 B

[0245] 其中：

[0246] $R = \text{H}$ 或卤素；

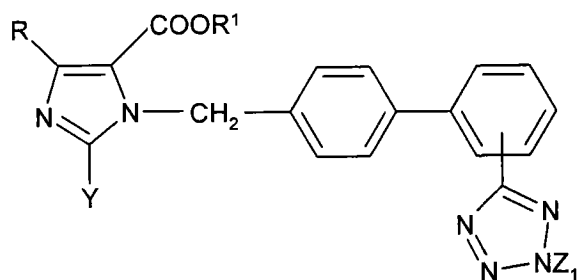
[0247] $R^1 = \text{H}$ 、 CH_3 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

[0248] $Z_1 = \text{H}$ 或三苯甲基；

[0249] Y 如上所定义。

[0250] 在一个优选的实施方案中,所述化合物为式 C 化合物

[0251]



[0252] 式 C

[0253] 其中：

[0254] $R = \text{H}$ 或卤素；

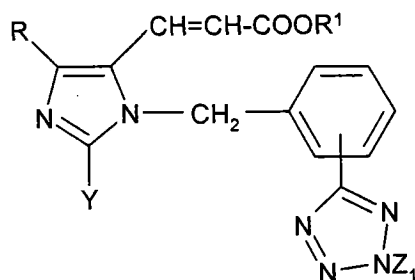
[0255] $R^1 = \text{H}$ 、 CH_3 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

[0256] $Z_1 = \text{H}$ 、氯代三苯甲基、苄基或三苯甲基；

[0257] Y 如上所定义。

[0258] 在一个优选的实施方案中,所述化合物为式 D 化合物

[0259]



[0260] 式 D

[0261] 其中：

[0262] $R = \text{H}$ 或卤素；

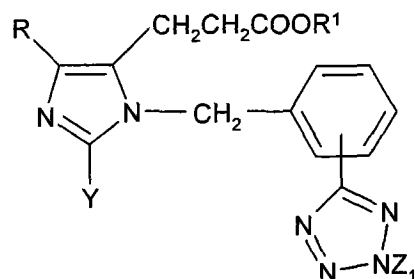
[0263] $R^1 = \text{H}$ 、 CH_3 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

[0264] $Z_1 = \text{H}$ 或三苯甲基；

[0265] Y 如上所定义。

[0266] 在一个优选的实施方案中,所述化合物为式 E 化合物

[0267]



[0268] 式 E

[0269] 其中：

[0270] $R = \text{H}$ 或卤素；

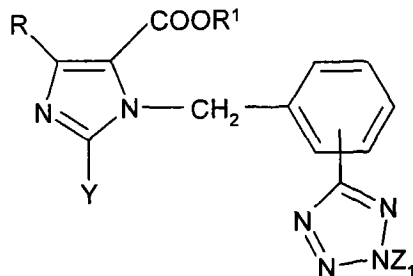
[0271] $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

[0272] $Z_1 = \text{H}$ 或三苯甲基;

[0273] Y 如上所定义。

[0274] 在一个优选的实施方案中,所述化合物为式 F 化合物

[0275]



[0276] 式 F

[0277] 其中:

[0278] $R = \text{H}$ 或卤素

[0279] $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

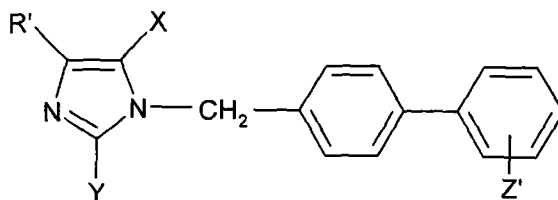
[0280] $Z_1 = \text{H}$ 或三苯甲基;

[0281] Y 如上所定义。

[0282] 对于上述式 A-F 化合物,优选地 $Y = \text{H}, \text{HOCH}_2-, \text{CH}_3\text{OCH}_2-, \text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2-, \text{HSCH}_2-, \text{CH}_3\text{SCH}_2-, \text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}_2-$ 。

[0283] 在另一个实施方案中,本发明涉及一类新的 1-联苯基-5-咪唑酯,表示为式 A'、B'、C'。

[0284]



[0285] 式 A', B', C'

[0286] 其中:

[0287] $Y = \text{H}, \text{HOCH}_2-, \text{CH}_3\text{OCH}_2-, \text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2-, \text{HSCH}_2-, \text{CH}_3\text{SCH}_2-, \text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}_2-$;

[0288] $R' = \text{H}, \text{卤素 (Cl, Br, I, F) 或 } (\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基};$

[0289] $X = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^1$ (式 A'), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}^1$ (式 B'), $-\text{COOR}^1$ (式 C');

[0290] $Z' = -\text{COOR}^1$,

[0291] -四唑基

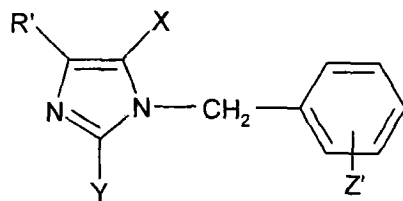
[0292] -四唑基 $-\text{Z}'_1$;

[0293] $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{Bz}, -\text{CH}_2\text{Bz}$ (C_2-C_5) 烯基、(C_2-C_5) 炔基;

[0294] $Z'_1 = \text{H}, \text{三苯甲基}, \text{氯代三苯甲基}, \text{苄基}, \text{CH(Ph)}_2$ 。

[0295] 在另一个实施方案中,本发明涉及一类新的 1-单苯基-5-咪唑酯,表示为式 D'、E'、F'。

[0296]



[0297] 式 D' , E' , F'

[0298] 其中 :

[0299] $Y = H, HOCH_2-, CH_3OCH_2-, C_2H_5OCH_2-, HSCH_2-, CH_3SCH_2-, C_2H_5SCH_2-$;[0300] $R' = H, \text{卤素 (Cl, Br, I, F)}, (C_1-C_6) \text{ 烷基} ;$ [0301] $Z' = -COOR^1,$

[0302] - 四唑基

[0303] - 四唑基 $-Z'_1$ [0304] $Z'_1 = H, \text{三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基、} CH(Ph)_2 ;$ [0305] $X = -CH=CH-COOR^1$ (式 D')、 $-CH_2-CH_2-COOR^1$ (式 E')、 $-COOR^1$ (式 F') ;[0306] $R^1 = H, CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CH_2CH_3, CH_2CH_2CH_2CH_3, -Bz, -CH_2Bz, (C_2-C_5) \text{ 烯基、} (C_2-C_5) \text{ 炔基。}$

[0307] 在另一个实施方案中,本发明涉及在被麻醉兔动物模型中治疗高血压的方法,包括口服给药本发明的化合物。

[0308] 在另一个实施方案中,本发明涉及通过透皮给药治疗高血压。

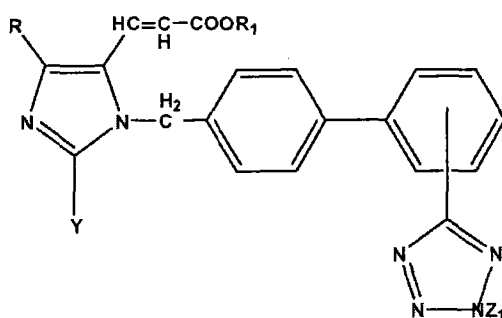
[0309] 在本发明的一个更优选的实施方案中,所述化合物为如下所示式 A、B、C、D、E、F、M、N、O、P、Q 或 R 化合物。

[0310] 各式化合物的详细说明

[0311] 式 A 化合物

[0312] 其中在 5 位为 $CH=CH-COOR_1$ 且在 1 位为联苯基[0313] 式 A

[0314]



[0315]

化合物编号	Y	R	R ₁	Z ₁
1	H	H	H	H
2	H	H	H	Trt
3	H	H	Me	H
4	H	H	Me	Trt
5	H	H	Et	H
6	H	H	Et	Trt
7	H	Cl	H	H
8	H	Cl	H	Trt
9	H	Cl	Me	H
10	H	Cl	Me	Trt
11	H	Cl	Et	H
12	H	Cl	Et	Trt
13	H O CH ₂	H	H	H
14	H O CH ₂	H	H	Trt
15	H O CH ₂	H	Me	H
16	H O CH ₂	H	Me	Trt
17	H O CH ₂	H	Et	H
18	H O CH ₂	H	Et	Trt
19	H O CH ₂	Cl	H	H
20	H O CH ₂	Cl	H	Trt
21	H O CH ₂	Cl	Me	H
22	H O CH ₂	Cl	Me	Trt
23	H O CH ₂	Cl	Et	H
23	H O CH ₂	Cl	Et	Trt
24	Me O CH ₂	H	H	H

[0316]

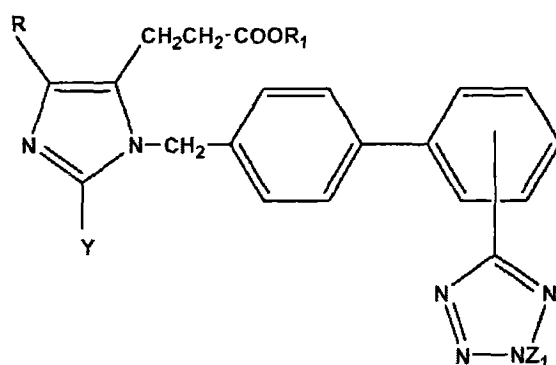
25	Me O CH ₂	H	H	Trt
26	Me O CH ₂	H	Me	H
27	Me O CH ₂	H	Me	Trt
28	Me O CH ₂	H	Et	H
29	Me O CH ₂	H	Et	Trt
30	Me O CH ₂	Cl	H	H
31	Me O CH ₂	Cl	H	Trt
32	Me O CH ₂	Cl	Me	H
33	Me O CH ₂	Cl	Me	Trt
34	Me O CH ₂	Cl	Et	H
35	Me O CH ₂	Cl	Et	Trt
36	Et O CH ₂	H	H	H
37	Et O CH ₂	H	H	Trt
38	Et O CH ₂	H	Me	H
39	Et O CH ₂	H	Me	Trt
40	Et O CH ₂	H	Et	H
41	Et O CH ₂	H	Et	Trt
42	Et O CH ₂	Cl	H	H
43	Et O CH ₂	Cl	H	Trt
44	Et O CH ₂	Cl	Me	H
45	Et O CH ₂	Cl	Me	Trt
46	Et O CH ₂	Cl	Et	H
47	Et O CH ₂	Cl	Et	Trt
48	H S CH ₂	H	H	H
49	H S CH ₂	H	H	Trt
50	H S CH ₂	H	Me	H
51	H S CH ₂	H	Me	Trt
52	H S CH ₂	H	Et	H
53	H S CH ₂	H	Et	Trt
54	Me S CH ₂	Cl	H	H
55	Me S CH ₂	Cl	H	Trt
56	Me S CH ₂	Cl	Me	H
57	Me S CH ₂	Cl	Me	Trt
58	Me S CH ₂	Cl	Et	H
59	Me S CH ₂	Cl	Et	Trt
60	Et S CH ₂	Cl	H	H
61	Et S CH ₂	Cl	H	Trt
62	Et S CH ₂	Cl	Me	H
63	Et S CH ₂	Cl	Me	Trt
64	Et S CH ₂	Cl	Et	H
65	Et S CH ₂	Cl	Et	Trt

[0317] 式 B 化合物

[0318] 其中在 5 位为 CH₂CH₂COOR₁且在 1 位为联苯基

[0319] 式 B

[0320]



[0321]

化合物编号	Y	R	R ₁	Z ₁
66	H	H	H	H
67	H	H	H	Trt
68	H	H	Me	H
69	H	H	Me	Trt
70	H	H	Et	H
71	H	H	Et	Trt
72	H	Cl	H	H
73	H	Cl	H	Trt
74	H	Cl	Me	H
75	H	Cl	Me	Trt
76	H	Cl	Et	H
77	H	Cl	Et	Trt
78	H O CH ₂	H	H	H
79	H O CH ₂	H	H	Trt
80	H O CH ₂	H	Me	H
81	H O CH ₂	H	Me	Trt
82	H O CH ₂	H	Et	H
83	H O CH ₂	H	Et	Trt
84	H O CH ₂	Cl	H	H
85	H O CH ₂	Cl	H	Trt
86	H O CH ₂	Cl	Me	H
87	H O CH ₂	Cl	Me	Trt
88	H O CH ₂	Cl	Et	H
89	H O CH ₂	Cl	Et	Trt
90	Me O CH ₂	H	H	H
91	Me O CH ₂	H	H	Trt
92	Me O CH ₂	H	Me	H
93	Me O CH ₂	H	Me	Trt

[0322]

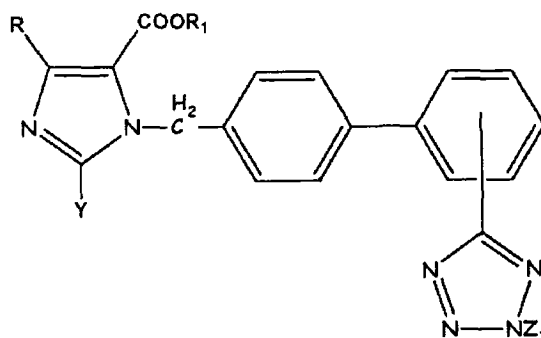
94	Me O CH ₂	H	Et	H
95	Me O CH ₂	H	Et	Trt
96	Me O CH ₂	Cl	H	H
97	Me O CH ₂	Cl	H	Trt
98	Me O CH ₂	Cl	Me	H
99	Me O CH ₂	Cl	Me	Trt
100	Me O CH ₂	Cl	Et	H
101	Me O CH ₂	Cl	Et	Trt
102	Et O CH ₂	H	H	H
103	Et O CH ₂	H	H	Trt
104	Et O CH ₂	H	Me	H
105	Et O CH ₂	H	Me	Trt
106	Et O CH ₂	H	Et	H
107	Et O CH ₂	H	Et	Trt
108	Et O CH ₂	Cl	H	H
109	Et O CH ₂	Cl	H	Trt
110	Et O CH ₂	Cl	Me	H
111	Et O CH ₂	Cl	Me	Trt
112	Et O CH ₂	Cl	Et	H
113	Et O CH ₂	Cl	Et	Trt
114	H S CH ₂	H	H	H
115	H S CH ₂	H	H	Trt
116	H S CH ₂	H	Me	H
117	H S CH ₂	H	Me	Trt
118	H S CH ₂	H	Et	H
119	H S CH ₂	H	Et	Trt
120	Me S CH ₂	Cl	H	H
121	Me S CH ₂	Cl	H	Trt
122	Me S CH ₂	Cl	Me	H
123	Me S CH ₂	Cl	Me	Trt
124	Me S CH ₂	Cl	Et	H
125	Me S CH ₂	Cl	Et	Trt
126	Et S CH ₂	Cl	H	H
127	Et S CH ₂	Cl	H	Trt
128	Et S CH ₂	Cl	Me	H
129	Et S CH ₂	Cl	Me	Trt
130	Et S CH ₂	Cl	Et	H
131	Et S CH ₂	Cl	Et	Trt

[0323] 式 C 化合物

[0324] 其中在 5 位为 COOR_1 且在 1 位为联苯基

[0325] 式 C

[0326]



[0327]

化合物编号	Y	R	R ₁	Z ₁
132	H	H	H	H
133	H	H	H	Trt
134	H	H	Me	H
135	H	H	Me	Trt
136	H	H	Et	H
137	H	H	Et	Trt
138	H	Cl	H	H
139	H	Cl	H	Trt
140	H	Cl	Me	H
141	H	Cl	Me	Trt
142	H	Cl	Et	H
143	H	Cl	Et	Trt
144	H O CH ₂	H	H	H
145	H O CH ₂	H	H	Trt
146	H O CH ₂	H	Me	H
147	H O CH ₂	H	Me	Trt
148	H O CH ₂	H	Et	H
149	H O CH ₂	H	Et	Trt
150	H O CH ₂	Cl	H	H
151	H O CH ₂	Cl	H	Trt
152	H O CH ₂	Cl	Me	H
153	H O CH ₂	Cl	Me	Trt
154	H O CH ₂	Cl	Et	H
155	H O CH ₂	Cl	Et	Trt
156	Me O CH ₂	H	H	H
157	Me O CH ₂	H	H	Trt
158	Me O CH ₂	H	Me	H
159	Me O CH ₂	H	Me	Trt
160	Me O CH ₂	H	Et	H

[0328]

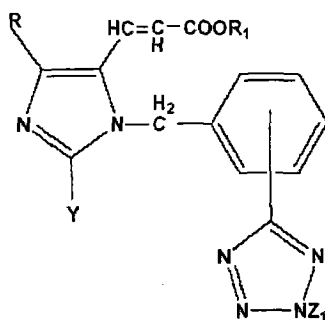
161	Me O CH ₂	H	Et	Trt
162	Me O CH ₂	Cl	H	H
163	Me O CH ₂	Cl	H	Trt
164	Me O CH ₂	Cl	Me	H
165	Me O CH ₂	Cl	Me	Trt
166	Me O CH ₂	Cl	Et	H
167	Me O CH ₂	Cl	Et	Trt
168	Et O CH ₂	H	H	H
169	Et O CH ₂	H	H	Trt
170	Et O CH ₂	H	Me	H
171	Et O CH ₂	H	Me	Trt
172	Et O CH ₂	H	Et	H
173	Et O CH ₂	H	Et	Trt
174	Et O CH ₂	Cl	H	H
175	Et O CH ₂	Cl	H	Trt
176	Et O CH ₂	Cl	Me	H
177	Et O CH ₂	Cl	Me	Trt
178	Et O CH ₂	Cl	Et	H
179	Et O CH ₂	Cl	Et	Trt
180	H S CH ₂	H	H	H
181	H S CH ₂	H	H	Trt
182	H S CH ₂	H	Me	H
183	H S CH ₂	H	Me	Trt
184	H S CH ₂	H	Et	H
185	H S CH ₂	H	Et	Trt
186	Me S CH ₂	Cl	H	H
187	Me S CH ₂	Cl	H	Trt
188	Me S CH ₂	Cl	Me	H
189	Me S CH ₂	Cl	Me	Trt
190	Me S CH ₂	Cl	Et	H
191	Me S CH ₂	Cl	Et	Trt
192	Et S CH ₂	Cl	H	H
193	Et S CH ₂	Cl	H	Trt
194	Et S CH ₂	Cl	Me	H
195	Et S CH ₂	Cl	Me	Trt
196	Et S CH ₂	Cl	Et	H
197	Et S CH ₂	Cl	Et	Trt

[0329] 式 D 化合物

[0330] 其中在 5 位为 $\text{CH}=\text{CHCOOR}_1$ 且在 1 位为单苯基

[0331] 式 D

[0332]



[0333]

化合物编号	Y	R	R ₁	Z ₁
198	H	H	H	H
199	H	H	H	Trt
200	H	H	Me	H
201	H	H	Me	Trt
202	H	H	Et	H
203	H	H	Et	Trt
204	H	Cl	H	H
205	H	Cl	H	Trt
206	H	Cl	Me	H
207	H	Cl	Me	Trt
208	H	Cl	Et	H
209	H	Cl	Et	Trt
210	H O CH ₂	H	H	H
211	H O CH ₂	H	H	Trt
212	H O CH ₂	H	Me	H
213	H O CH ₂	H	Me	Trt
214	H O CH ₂	H	Et	H
215	H O CH ₂	H	Et	Trt
216	H O CH ₂	Cl	H	H
217	H O CH ₂	Cl	H	Trt
218	H O CH ₂	Cl	Me	H
219	H O CH ₂	Cl	Me	Trt
220	H O CH ₂	Cl	Et	H
221	H O CH ₂	Cl	Et	Trt
222	Me O CH ₂	H	H	H
223	Me O CH ₂	H	H	Trt
224	Me O CH ₂	H	Me	H
225	Me O CH ₂	H	Me	Trt
226	Me O CH ₂	H	Et	H
227	Me O CH ₂	H	Et	Trt
228	Me O CH ₂	Cl	H	H

[0334]

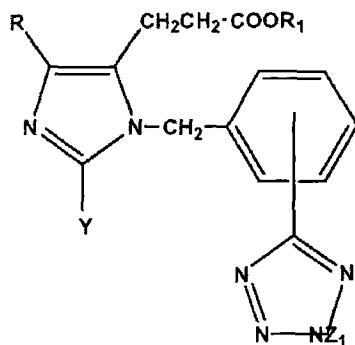
229	Me O CH ₂	Cl	H	Trt
230	Me O CH ₂	Cl	Me	H
231	Me O CH ₂	Cl	Me	Trt
232	Me O CH ₂	Cl	Et	H
233	Me O CH ₂	Cl	Et	Trt
234	Et O CH ₂	H	H	H
235	Et O CH ₂	H	H	Trt
236	Et O CH ₂	H	Me	H
237	Et O CH ₂	H	Me	Trt
238	Et O CH ₂	H	Et	H
239	Et O CH ₂	H	Et	Trt
240	Et O CH ₂	Cl	H	H
241	Et O CH ₂	Cl	H	Trt
242	Et O CH ₂	Cl	Me	H
243	Et O CH ₂	Cl	Me	Trt
244	Et O CH ₂	Cl	Et	H
245	Et O CH ₂	Cl	Et	Trt
246	H S CH ₂	H	H	H
247	H S CH ₂	H	H	Trt
248	H S CH ₂	H	Me	H
249	H S CH ₂	H	Me	Trt
250	H S CH ₂	H	Et	H
251	H S CH ₂	H	Et	Trt
252	Me S CH ₂	Cl	H	H
253	Me S CH ₂	Cl	H	Trt
254	Me S CH ₂	Cl	Me	H
255	Me S CH ₂	Cl	Me	Trt
256	Me S CH ₂	Cl	Et	H
257	Me S CH ₂	Cl	Et	Trt
258	Et S CH ₂	Cl	H	H
259	Et S CH ₂	Cl	H	Trt
260	Et S CH ₂	Cl	Me	H
261	Et S CH ₂	Cl	Me	Trt
262	Et S CH ₂	Cl	Et	H
263	Et S CH ₂	Cl	Et	Trt

[0335] 式 E 化合物

[0336] 其中在 5 位为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}_1$ 且在 1 位为单苯基

[0337] 式 E

[0338]



[0339]

化合物编号	Y	R	R ₁	Z ₁
264	H	H	H	H
265	H	H	H	Tpt
266	H	H	Me	H
267	H	H	Me	Tpt
268	H	H	Et	H
269	H	H	Et	Tpt
270	H	Cl	H	H
271	H	Cl	H	Trt
272	H	Cl	Me	H
273	H	Cl	Me	Trt
274	H	Cl	Et	H
275	H	Cl	Et	Trt
276	H O CH ₂	H	H	H
277	H O CH ₂	H	H	Trt
278	H O CH ₂	H	Me	H
279	H O CH ₂	H	Me	Trt
280	H O CH ₂	H	Et	H
281	H O CH ₂	H	Et	Trt
282	H O CH ₂	Cl	H	H
283	H O CH ₂	Cl	H	Trt
284	H O CH ₂	Cl	Me	H
285	H O CH ₂	Cl	Me	Trt
286	H O CH ₂	Cl	Et	H
287	H O CH ₂	Cl	Et	Trt
288	Me O CH ₂	H	H	H
289	Me O CH ₂	H	H	Trt
290	Me O CH ₂	H	Me	H
291	Me O CH ₂	H	Me	Trt
292	Me O CH ₂	H	Et	H
293	Me O CH ₂	H	Et	Trt
294	Me O CH ₂	Cl	H	H

[0340]

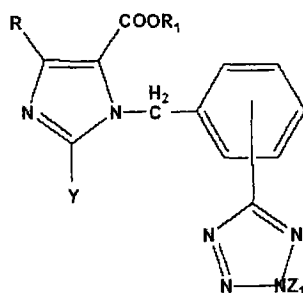
295	Me O CH ₂	Cl	H	Trt
296	Me O CH ₂	Cl	Me	H
297	Me O CH ₂	Cl	Me	Trt
298	Me O CH ₂	Cl	Et	H
299	Me O CH ₂	Cl	Et	Trt
300	Et O CH ₂	H	H	H
301	Et O CH ₂	H	H	Trt
302	Et O CH ₂	H	Me	H
303	Et O CH ₂	H	Me	Trt
304	Et O CH ₂	H	Et	H
305	Et O CH ₂	H	Et	Trt
306	Et O CH ₂	Cl	H	H
307	Et O CH ₂	Cl	H	Trt
308	Et O CH ₂	Cl	Me	H
309	Et O CH ₂	Cl	Me	Trt
310	Et O CH ₂	Cl	Et	H
311	Et O CH ₂	Cl	Et	Trt
312	H S CH ₂	H	H	H
313	H S CH ₂	H	H	Trt
314	H S CH ₂	H	Me	H
315	H S CH ₂	H	Me	Trt
316	H S CH ₂	H	Et	H
317	H S CH ₂	H	Et	Trt
318	Me S CH ₂	Cl	H	H
319	Me S CH ₂	Cl	H	Trt
320	Me S CH ₂	Cl	Me	H
321	Me S CH ₂	Cl	Me	Trt
322	Me S CH ₂	Cl	Et	H
323	Me S CH ₂	Cl	Et	Trt
324	Et S CH ₂	Cl	H	H
325	Et S CH ₂	Cl	H	Trt
326	Et S CH ₂	Cl	Me	H
327	Et S CH ₂	Cl	Me	Trt
328	Et S CH ₂	Cl	Et	H
329	Et S CH ₂	Cl	Et	Trt

[0341] 式 F 化合物

[0342] 其中在 5 位为 COOR_1 且在 1 位为单苯基

[0343] 式 F

[0344]



[0345]

化合物编号	Y	R	R ₁	Z ₁
330	H	H	H	H
331	H	H	H	Trt
332	H	H	Me	H
333	H	H	Me	Trt
334	H	H	Et	H
335	H	H	Et	Trt
336	H	Cl	H	H
337	H	Cl	H	Trt
338	H	Cl	Me	H
339	H	Cl	Me	Trt
340	H	Cl	Et	H
341	H	Cl	Et	Trt
342	H O CH ₂	H	H	H
343	H O CH ₂	H	H	Trt
344	H O CH ₂	H	Me	H
345	H O CH ₂	H	Me	Trt
346	H O CH ₂	H	Et	H
347	H O CH ₂	H	Et	Trt
348	H O CH ₂	Cl	H	H
349	H O CH ₂	Cl	H	Trt
350	H O CH ₂	Cl	Me	H
351	H O CH ₂	Cl	Me	Trt
352	H O CH ₂	Cl	Et	H
353	H O CH ₂	Cl	Et	Trt
354	Me O CH ₂	H	H	H
355	Me O CH ₂	H	H	Trt
356	Me O CH ₂	H	Me	H

[0346]

357	Me O CH ₂	H	Me	Trt
358	Me O CH ₂	H	Et	H
359	Me O CH ₂	H	Et	Trt
360	Me O CH ₂	Cl	H	H
361	Me O CH ₂	Cl	H	Trt
362	Me O CH ₂	Cl	Me	H
363	Me O CH ₂	Cl	Me	Trt
364	Me O CH ₂	Cl	Et	H
365	Me O CH ₂	Cl	Et	Trt
366	Et O CH ₂	H	H	H
367	Et O CH ₂	H	H	Trt
368	Et O CH ₂	H	Me	H
369	Et O CH ₂	H	Me	Trt
370	Et O CH ₂	H	Et	H
371	Et O CH ₂	H	Et	Trt
372	Et O CH ₂	Cl	H	H
373	Et O CH ₂	Cl	H	Trt
374	Et O CH ₂	Cl	Me	H
375	Et O CH ₂	Cl	Me	Trt
376	Et O CH ₂	Cl	Et	H
377	Et O CH ₂	Cl	Et	Trt
378	H S CH ₂	H	H	H
379	H S CH ₂	H	H	Trt
380	H S CH ₂	H	Me	H
381	H S CH ₂	H	Me	Trt
382	H S CH ₂	H	Et	H
383	H S CH ₂	H	Et	Trt
384	Me S CH ₂	Cl	H	H
385	Me S CH ₂	Cl	H	Trt
386	Me S CH ₂	Cl	Me	H
387	Me S CH ₂	Cl	Me	Trt
388	Me S CH ₂	Cl	Et	H
389	Me S CH ₂	Cl	Et	Trt
390	Et S CH ₂	Cl	H	H
391	Et S CH ₂	Cl	H	Trt
392	Et S CH ₂	Cl	Me	H
393	Et S CH ₂	Cl	Me	Trt
394	Et S CH ₂	Cl	Et	H
395	Et S CH ₂	Cl	Et	Trt

[0347] 活性

[0348] 合成了新的基于 1,5-二取代咪唑的血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 受体 AT1 拮抗剂,其相对于氯沙坦,咪唑的 1,4 位的丁基和羟基亚甲基是互换位置的,并在麻醉的兔中评价它们的受体亲和力和拮抗活性。我们的 Ang II 受体 AT1 拮抗剂的设计基于血管紧张素 II 和 Saralasin (其中主要的构象定义为 Tyr⁴ 的苯酚、His⁶ 的咪唑、苯基和 Phe⁸ 的羧酸根的环簇集 (J. Med. Chem. 1999, 42, 1714)) 的模型。

[0349] 与具有 5-甲基或稠合环的化合物相比,具有 5-丁基取代基的化合物表现出较高的抗-高血压活性。最有前景的候选化合物利用对 AT1 和 AT2 受体的体外结合研究进行进一步评估,以检测它们的特异性以及与体内研究的相关性。尤其是,化合物 5-丁基-2-羟基甲基-1-[[2'-[[N-(2-氯-三苯基甲基)]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]咪唑 20, 且特别是 5-丁基-2-羟基甲基-1-[[2'-[(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]咪唑 22

在实验模型中是高度强效的。化合物 22(具有未保护四唑基)对于 AT1 受体表现出与氯沙坦相似的亲和力,而化合物 20(具有被三苯甲基保护的四唑)表现出较低的亲和力。结果表明氯沙坦的咪唑模板上的丁基和羟基甲基的再定向对于 AT1 受体保持高度的亲和力,且 1,4 位取代基的空间(spacing)是非常重要的。

[0350] 这些化合物及其中间体的二烷基化对于受体活性产生了更高的亲和力,且增加了拮抗活性。因此,通过对化合物 20 和 22 及其中间体扩增(extensive)烷基化得到的 1,3-二烷基化的 4(5)-取代的咪唑,增加了对于血管紧张素 II 受体产生更好亲和力所需的负电荷,以及产生了对于透皮给药所需的更高亲脂性。

[0351] 治疗用途

[0352] 已经发现本发明化合物抑制血管紧张素 II 活性,且因此用于治疗高血压和其它心脏疾病。

[0353] 本文所用的表述“药物的制备”包括本发明化合物直接用作药物,以及其在对于其它治疗试剂的筛选过程中的用途,或在制备此类药物的任一阶段的用途。

[0354] 在一个优选的实施方案中,所述药物为适于局部或透皮给药的形式。更优选地,所述药物为透皮贴片的形式。

[0355] 在另一个优选的实施方案中,所述药物为口服、静脉内或皮下给药剂型。

[0356] 本发明的另一方面涉及一种在受试者中治疗高血压或心血管疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的如上定义的式 I 或式 II 或式 III 的化合物或其可药用盐。

[0357] 优选地,所述化合物通过透皮给药,更优选地通过透皮贴片的方式给药。

[0358] 优选地,所述受试者为人。

[0359] 本发明的另一方面涉及如上定义的式 I 或式 II 或式 III 的化合物,其用于医药。

[0360] 本发明的另一方面涉及如上定义的式 I 或式 II 或式 III 的化合物,其用于治疗高血压或心血管疾病。

[0361] 药物组合物

[0362] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包含本发明化合物以及可药用稀释剂、赋形剂或载体或其混合物。虽然本发明化合物(包括它们的可药用盐、酯和可药用溶剂合物)可以单独给药,但通常它们与药物载体、赋形剂或稀释剂混合给药,尤其是对于治疗人时。药物组合物可以为人用药和兽用药用于人或动物。

[0363] 对于本文所述的多种不同形式的药物组合物的此类适宜赋形剂的实例可见于“Handbook of Pharmaceutical Excipients,第 2 版,(1994),A Wade 和 PJWeller 编。

[0364] 对于治疗用途可接受的载体或稀释剂在药学领域是公知的,且描述于,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985) 中。

[0365] 适宜的载体的实例包括乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等。适宜的稀释剂的实例包括乙醇、甘油和水。

[0366] 对于药物载体、赋形剂或稀释剂的选择可以根据打算给药的途径和标准药物实践。除载体、赋形剂或稀释剂外,药物组合物可包含任何适宜的粘合剂、润滑剂、助悬剂、包衣剂、助溶剂。

[0367] 适宜的粘合剂的实例包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖、无水乳糖、自由流动的乳糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然的和合成的胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素和聚乙二醇。

[0368] 适宜的润滑剂的实例包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

[0369] 在药物组合物中可以包含防腐剂、稳定剂、色素和甚至香味剂。防腐剂的实例包括苯甲酸钠、山梨酸和对羟基苯甲酸的酯。也可以使用抗氧化剂和助悬剂。

[0370] 盐 / 酯

[0371] 本发明化合物可以以盐或酯存在,尤其是可药用的盐或酯。

[0372] 本发明化合物的可药用盐包括适宜的酸加成盐或其碱盐。适宜的药用盐的综述见于 Berge 等人, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)。盐通过下述方法得到,例如与强无机酸如矿物酸,如硫酸、磷酸或氢卤酸得到盐;与强有机羧酸,如未取代的或取代的(如,被卤素取代)具有 1-4 个碳原子的烷羧基,如乙酸得到的盐;与饱和或不饱和的二元羧酸,例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或四邻苯二甲酸得到的盐;与羟基羧酸例如抗坏血酸、羟乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸得到的盐;与氨基酸,例如天冬氨酸或谷氨酸得到的盐;与苯甲酸得到的盐;或与有机磺酸,如未取代的或取代的(例如,被卤素取代的)(C_1-C_4)-烷基-或芳基-磺酸,如甲磺酸或对甲苯磺酸得到的盐。

[0373] 酯利用有机酸或醇 / 氢氧化物(取决于被酯化的官能团)而形成。有机酸包括羧酸,如未取代的或取代的(如,被卤素取代)含 1-12 个碳原子的烷羧酸,如乙酸;饱和或不饱和和二元羧酸,例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或四邻苯二甲酸;羟基羧酸,例如抗坏血酸、羟乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸;氨基酸,例如天冬氨酸或谷氨酸;苯甲酸;或有机磺酸,如未取代的或取代的(例如,被卤素取代)(C_1-C_4)-烷基-或芳基-磺酸,如甲磺酸或对甲苯磺酸。适宜的氢氧化物包括无机氢氧化物,如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝。醇包括未取代的或取代的(如被卤素取代的)含 1-12 个碳原子的醇。

[0374] 对映异构体 / 互变异构体

[0375] 在之前讨论的本发明所有方面中,本发明包括本发明化合物的所有适宜的对映异构体和互变异构体。本领域技术人员会识别具有光学性质(一个或多个手性碳原子)或互变异构特性的化合物。相应的对映异构体和 / 或互变异构体可以通过本领域已知的方法拆分 / 制备。

[0376] 立体异构体和几何异构体

[0377] 一些本发明化合物可以作为立体异构体和 / 或几何异构体存在 - 例如它们可具有一个或多个不对称和 / 或几何中心,且可以以两种或更多种立体异构和 / 或几何异构的形式存在。本发明包括那些抑制剂的所有单个立体异构体和几何异构体,及其混合物。权利要求中所用的术语包括这些形式,只要所述形式保持适宜的功能活性(不必达到相同的程度)。

[0378] 本发明也包括试剂或其可药用盐的所有适宜的同位素变体。本发明药物或其可药用盐的同位素变体如下定义:其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子量与天然存在的原子量不同的原子替代。可以掺入到本发明药物及其可药用盐的同位素的实例包括氢、

碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明药物及其可药用盐的一些同位素变体,例如,其中掺入放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的那些,用于药物和/或底物组织分布研究。氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于它们制备和检测简便尤其是优选的。而且,用同位素如氚(即 ^3H)取代由于更好的代谢稳定性可提供一些优点,例如,增加体内半衰期或降低剂量需求,且因此在一些情况中是优选的。本发明的药物及其可药用盐的同位素变体通常可通过常规方法使用适当试剂的适当同位素变体制备。

[0379] 溶剂合物

[0380] 本发明还包括溶剂合物形式的本发明化合物。权利要求中所用的术语包括这些形式。

[0381] 多晶型

[0382] 本发明进一步涉及多种晶型、多晶型和无水(含水)晶型的本发明化合物。在药物工业中已经确立了化合物可以通过稍微改变合成制备这些化合物时使用的纯化或分离方法而分离出这些晶型中的任何一种。

[0383] 前药

[0384] 本发明还包括前药形式的本发明化合物。这些前药通常为下述本发明化合物,其中一个或多个适宜的基团被修饰使得当向人或哺乳动物受试者给药后该修饰逆转。该逆转通常是通过这些受试者中天然存在的酶进行的,尽管可能与该前药同时给药第二种试剂使得在体内进行逆转。该修饰的实例包括酯(例如,上述那些中的任何一种),其中逆转可以通过酯酶等进行。其它这种体系对于本领域技术人员是已知的。

[0385] 给药

[0386] 本发明的药物组合物可适于口服、直肠、阴道、胃肠外、肌内、腹膜内、动脉内、鞘内、支气管内、皮下、真皮内、透皮、静脉内、经鼻、含服或舌下途径给药。

[0387] 对于口服给药,尤其适用于压缩片剂(compressed tablets)、丸剂、片剂、凝胶、滴剂和胶囊。优选地,这些组合物每剂含有1-250mg,且更优选地10-100mg的活性成分。

[0388] 其它形式的给药包括溶液或乳液,其通过静脉内、动脉内、鞘内、皮下、真皮内、腹膜内或肌内注射给药,且其从无菌或可灭菌溶液制备。本发明的药物组合物也可以为栓剂、阴道栓剂、悬浮剂、乳剂、洗剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶、喷雾、溶液或扑粉的形式。

[0389] 另一种透皮给药是使用皮肤贴片。例如,可将活性成分掺入到由聚乙二醇或液体石蜡的水性乳剂组成的乳膏中。活性成分也可以以1-10%重量的浓度掺入到由白蜡或白软石蜡基质以及视需要的稳定剂和防腐剂组成的软膏中。

[0390] 注射剂型每剂可包含10-1000mg,优选10-250mg的活性成分。

[0391] 组合物可以以单位剂型配制,即含有单位剂量,或多剂量或亚剂量的分离部分的形式。

[0392] 剂量

[0393] 本领域技术人员能够简单地确定向受试者给予的即时组合物的适合剂量,而不用过多的实验。通常,医师将确定对于个体患者最合适的准确剂量,且其依赖于多种因素,包括所用具体化合物的活性,化合物的代谢稳定性和作用时间,患者年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食,给药方式和时间,排泄速率,药物组合,具体疾病的严重程度,和个体正在接

受的治疗。本文公开的剂量是示例性的平均情况。当然,在个体情况中,使用更高或更低的剂量范围可能是有利的,且其在本发明的范围内。

[0394] 根据需要,给予的试剂的剂量为 0.01-30mg/kg 体重,如 0.1-10mg/kg,更优选地 0.1-1mg/kg 体重。

[0395] 血管紧张素受体阻断剂的透皮用途

[0396] 在西方社会中,仅有约一半的高血压患者正在接受治疗,且被治疗的患者中仅有 1/3 的血压得到了良好的控制。产生这样的结果的主要原因是治疗缺乏患者顺应性。在文献中几乎没有涉及改善卫生保健目标的方法。其中,认为较低的剂量对于改善病人顺应性是至关重要的。透皮制剂尤其具有优点,因为它们可以以延长的时间(高达 1 周)递送抗高血压药。

[0397] 除了可乐定贴片,目前使用的没有含抗高血压药的其它制剂。更新的抗高血压药物,如血管紧张素 II 受体阻断剂与其它类型抗高血压药物的效果相当,且具有非常好的耐受性(副作用的发生与安慰剂相似)。而且,使用它们的相关适应症为心力衰竭、糖尿病、蛋白尿慢性肾病和左心室肥大。由于干咳(男性中 7%,女性中 15%)或血管性水肿不能耐受 ACE 抑制剂的患者受益于血管紧张素 II 受体阻断剂。

[0398] 已经证明本发明的血管紧张素 II 受体阻断剂在兔中在控制血管紧张素 II- 导致的高血压中与氯沙坦效果相当。而且,申请人已经表明这些亲水化合物可以通过将高亲脂性基团(如三苯甲基或氯代三苯甲基)加入到四唑药效团中而转化为非常亲脂的分子。咪唑 5 位或吡唑 3 位的羧基酯化也增加了亲脂性。4(5)- 取代的咪唑的二烷基化进一步增加了亲和力和亲脂性。

[0399] 在向患有血管紧张素 II- 导致的高血压的兔中静脉内给药时,亲水和亲脂的两种制剂均已经表现出具有相似的抗高血压功效。

[0400] 因此,本发明还涉及血管紧张素 II 受体阻断剂通过下述方法转化为亲脂分子:四唑基用三苯甲基部分保护以及酯化咪唑 5 位的羧基,且本发明还涉及这些分子在透皮递送血管紧张素 II 阻断剂中的用途。初步实验已经表明在通过输注血管紧张素 II 产生高血压的有知觉的兔中,当向裸露皮肤施用 15mg 本发明的亲脂血管紧张素 II 受体阻断剂与凡士林的混合物时,血压能够降低 20mmHg,保持 2 个小时。

[0401] 方法

[0402] 本发明的另一方面涉及一种制备本发明化合物的方法。

[0403] 至今,为了得到最终产物需要冗长的步骤。通常,低产率和形成立体异构体增加了合成的总成本。一个此类的实例为强效氯沙坦类似物的合成,其描述于 Wahhab 等人 (Drug Research, 43, 11, 1993)。然而,申请人最近的研究在已建立的生物测试中已经大幅改善了这些先导结构的活性,而且改善了合成方法以提供适合大规模生产的更短步骤、区域选择性、高产率的方法。而且,通过新方法的二烷基化,以及将亲水化合物转化为亲脂化合物,增加了拮抗活性并使其能够透皮递送。

[0404] 因此,本发明的一个方面涉及 4 步、高产率合成基于 1,5- 咪唑的 AT1 受体拮抗剂。四唑被三苯甲基(或其衍生物)三苯甲基化将化合物转化为用于透皮递送的亲脂前药形式。

[0405] 尤其是,Barlos 方法 (Barlos 和 Gatos 等人,1999) 的使用使得当用三苯甲基氯代

三苯甲基化时排他地保护了 1,5- 烷基咪唑的 N1 咪唑。随后通过 Br-Bip-Tet-Tr 的烷基化以先前没有报道的简单且常规的方式将药效团联苯基四唑引入到所需的咪唑环的 N3 位。该方案大大缩减了从市售 1,5- 丁基咪唑或 1,5- 烷基酯咪唑出发合成强效的基于 1,5- 咪唑的 AT1 受体拮抗剂所需的步骤。

[0406] 6 步顺序（三苯甲基化、烷基化、双脱三苯甲基化、四唑三苯甲基化、羟基甲基化、脱三苯甲基化）是从 1,5- 丁基咪唑制备所需强效氯沙坦类似物 22 的高度区域选择性、高产率的方法。该方法明显改善了低产率、12 步且产生多个异构体的现有技术的方法。本发明还提供了通过在 5 位丁基进行适当地修饰设计和合成其它对于第二受体具有双重活性的强效的 AT1 受体拮抗剂的通用方法。

[0407] 本发明还提供了方便的一锅合成法，其用于通过 1,5- 咪唑骨架合成亲脂性 AT1 受体拮抗剂。尤其是，该一锅合成法包括 4 个不同步骤：(i) 三苯甲基化；(ii) 烷基化；(iii) 两个三苯甲基的脱三苯甲基化；和 (iv) 四唑的选择性三苯甲基化。而且，5 位烷基链被羧基替换。羧基的酯化和四唑的三苯甲基化将亲水化合物转化为适于透皮递送的亲脂化合物。本发明也描述了 4(5)- 咪唑二烷基化衍生物，其具有连接到咪唑环的 1 和 3 位的氮的联苯基四唑三苯甲基部分。

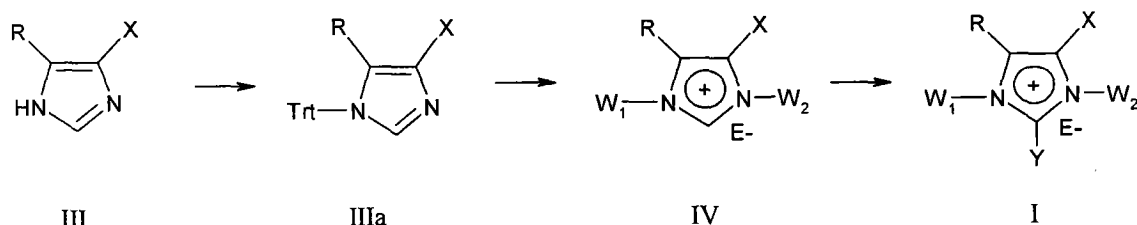
[0408] 4 个不同步骤：三苯甲基化、烷基化、两个三苯甲基的脱三苯甲基化和四唑的选择性氯代三苯甲基化，可以如下以一锅合成法进行：

[0409] 含有 N-1 三苯甲基化的咪唑衍生物 14, 15, 27 的有机相 (DCM) 用 5% NaHCO_3 , H_2O 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。将溴化衍生物 10 或 11 加入到干燥的含有 N-1 三苯甲基咪唑的有机相中，使得在 N-3 位烷基化 (14a, 15a, 14b, 27a)。在同一锅中利用 50% TFA 的 DCM 溶液进行脱三苯甲基化。蒸发溶剂和 TFA，得到油状物质 (16, 17, 24, 28)。将产物 16 和 17 溶于 DCM 中，然后加入 DIPEA 和氯三苯甲基氯用于选择性氯代三苯甲基化四唑部分。混合物用 5% NaHCO_3 和 H_2O 洗涤。通过快速柱色谱法纯化，得到最终咪唑烷基化的产物 18, 19。

[0410] 选择性烷基化咪唑 N1 (对于短步骤、高效合成化合物 20) 后产生的关键中间体物质 18 事实上可以从 4(5) 丁基或烷基咪唑获得。虽然主要的目标产物需要至少 6 步，但该关键中间体 18 可以以一锅合成法获得，其包括 4 步，然后羟基甲基化和常规的脱三苯甲基化，得到主要化合物。一个实例是从关键中间体物质 18 一锅法合成亲脂物质 20。

[0411] 本发明的一个方面涉及一种制备如上定义的式 I 化合物的方法，所述方法包括下述步骤：

[0412]



[0413] (i) 将式 III 化合物与三苯甲基氯反应，得到式 IIIa 化合物；

[0414] (ii) 将所述式 IIIa 化合物与 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}-\text{Z}_1$ 反应，得到式 IV 化合物；

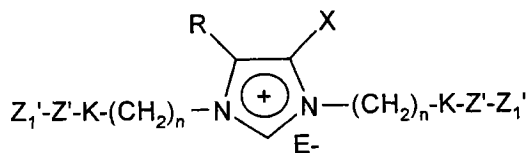
[0415] (iii) 将所述式 IV 化合物转化为式 I 化合物。

[0416] 优选地，步骤 (ii) 包括将所述式 IIIa 化合物与 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}'-\text{Z}'_1$ 反应，其

中 Z' 为四唑基且 Z'_1 为三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$, 得到式

[0417] IVa 化合物

[0418]



IVa

[0419] 以及将所述式 IVa 化合物转化为式 I 化合物。

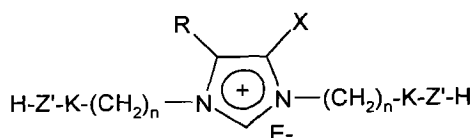
[0420] 在一个优选的实施方案中, Z'_1 为三苯甲基。

[0421] 在另一个优选的实施方案中, Z'_1 为苄基。

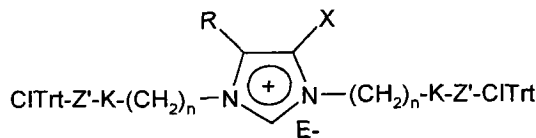
[0422] 在一个优选的实施方案中, 步骤 (ii) 在碳酸钾存在下, 且 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-Z'-Z'_1$ 与化合物 IIIa 的比例至少为 3 : 1 的条件下进行。

[0423] 更优选地, 步骤 (iii) 包含下述步骤:

[0424]



IVb



IVc

[0425] (iii) (a) 将所述式 IVa 化合物转化为式 IVb 化合物;

[0426] (iii) (b) 用 2-氯三苯甲基氯处理所述式 IVb 化合物, 得到式 IVc 化合物;

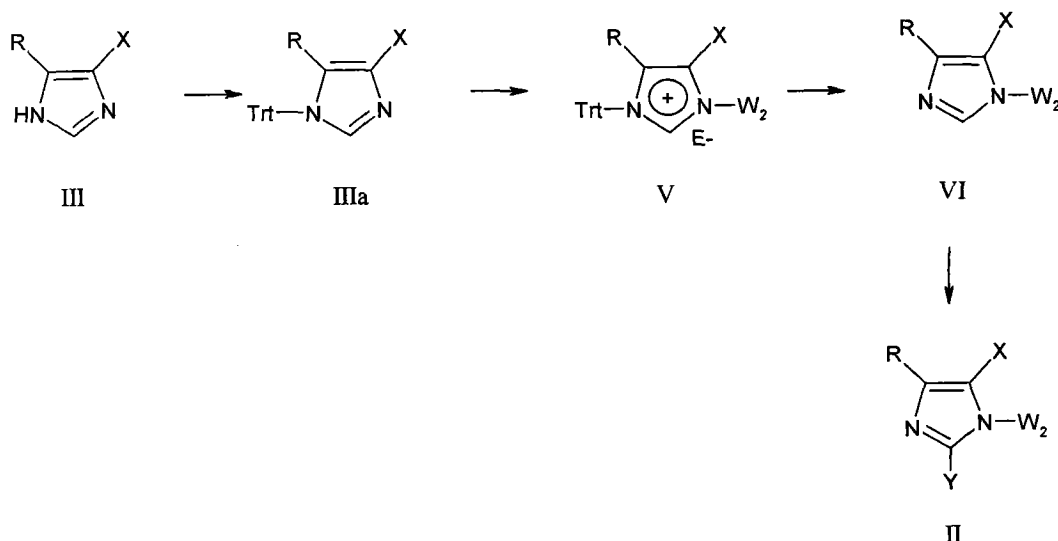
[0427] (iii) (c) 将所述式 IVc 化合物转化为式 I 化合物。

[0428] 优选地, 步骤 (iii) (c) 包括用甲醛处理所述式 IVc 化合物, 得到式 I 化合物, 其中 Y 为 CH_2OH 。

[0429] 优选地, 步骤 (ii) 和 (iii) 以一锅法进行。

[0430] 本发明的另一个方面涉及一种制备如上定义的式 II 化合物的方法, 所述方法包括下述步骤:

[0431]



[0432] (i) 将式 III 化合物与三苯甲基氯反应, 得到式 IIIa 化合物;

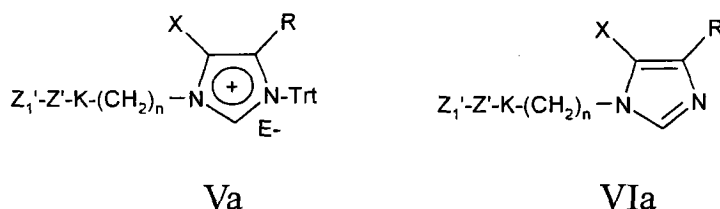
[0433] (ii) 将所述式 IIIa 化合物与 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}-\text{Z}'_1$ 反应, 得到式 V 化合物;

[0434] (iii) 将所述式 V 化合物转化为式 VI 化合物;

[0435] (iv) 将所述式 VI 化合物转化为式 II 化合物。

[0436] 优选地, 对于该实施方案, 步骤 (ii) 包括将式 IIIa 化合物与 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}'-\text{Z}'_1$ 反应, 其中 Z' 为四唑基且 Z'_1 为三苯甲基、氯代三苯甲基、苄基或 $\text{CH}(\text{Ph})_2$, 得到式 Va 化合物

[0437]



[0438] 以及将所述式 Va 化合物转化为式 VIa 化合物, 以及将所述式 VIa 化合物转化为式 II 化合物。

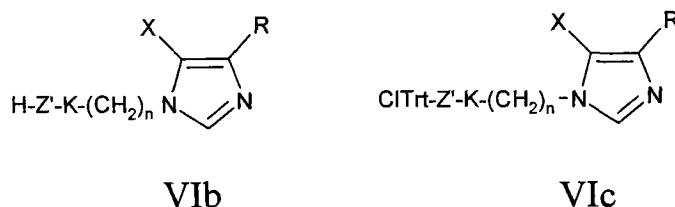
[0439] 在一个优选的实施方案中, Z'_1 为三苯甲基。

[0440] 在另一个优选的实施方案中, Z'_1 为苄基。

[0441] 优选地, 对于该实施方案, 步骤 (ii) 在碳酸钾存在下, 且 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\text{K}-\text{Z}'-\text{Z}'_1$ 与化合物 IIIa 的比例为约 1 : 1 的条件下进行。

[0442] 优选地, 步骤 (iv) 包含下述步骤:

[0443]



[0444] (iv) (a) 将所述式 VIa 化合物转化为式 VIb 化合物;

[0445] (iv) (b) 用 2-氯三苯甲基氯处理所述式 VIb 化合物, 得到式 VIc 化合物;

[0446] (iv) (c) 将所述式 VIc 化合物转化为式 II 化合物。

[0447] 优选地, 步骤 (iv) (c) 包括用甲醛处理所述式 VIc 化合物, 得到式 I 化合物, 其中 Y 为 CH_2OH 。

[0448] 式 III 化合物可通过类似方法制备。

[0449] Cltr 相比于 Trt 的优点

[0450] 与三苯甲基相比, Cltr 作为含氮基团 (伯胺和仲胺、咪唑、四唑等) 中的保护基较不稳定 (Barlos 和 Gatos 等, 1999)。与三苯甲基碳正离子 (carbonations) 相比, 氯原子至三苯甲基的苯环中的引入通过脱保护后超共轭产生更加稳定的碳正离子。因此, 该基团相比于三苯甲基对酸更加不稳定, 且在体内环境中更容易除去, 得到活性物质 22。因此, 20 和 22 之间的活性的高度不同支持了在体外实验中期望使用无三苯甲基的 22。亲脂性四唑三苯甲基化合物 20 不能以与 22 相同的程度与 AT1 受体结合, 因为药效团四唑被氯代三苯甲基保护了。

[0451] 体内实验中 20, 22 之间活性的最小差异 (再次有利于 22) 可以如下解释: 通过 20 中高度酸敏感的 Cltr 25 部分的缓慢脱保护, 得到了为活性成分的游离的四唑化合物 22。

[0452] 本发明提供了类似物的合成, 其中与氯沙坦相比, 所述类似物在咪唑环周围的取代情况不同。因此, 烷基链和羟基甲基具有不同的环境位置 (topographical position) 以最优模拟丁基链与 AII 中 Ile⁵ 的异丙基的亲脂叠合, 并且用来探索羟基甲基转化为活性代谢产物中的羧酸根的位置的重要性。同时, 引入其它的联苯基 (单苯基) 四唑部分, 如二烷基化的衍生物, 增加了负电荷, 因此增加了对于血管紧张素 II 受体的亲和力。烷基化使用溴联苯基中间体在 4(5)-烷基咪唑环的 N-1 位选择性实现, 或在环的 N-1 和 N-3 氮原子上实现。使用已经建立的方法制备联苯基中间体 5, 10 和 11 (反应方程式 1)。其它溴联苯基中间体在本发明中用于烷基化 4(5) 咪唑。烷基化的实例在下面提供。

[0453] 利用 Barlos 方法将三苯甲基选择性引入到 4(5)-丁基咪唑环的 N-1 位是促进随后在 N-1 位选择性烷基化咪唑环的关键步骤。强效 AII 非肽拟似物 22 和 23 的合成描述于反应方程式 2 中。首先, 化合物 14 和 15 通过使用三苯甲基氯三苯甲基化 4(5)-丁基咪唑来制备。该反应在咪唑环的 N-1 位选择性引入了三苯甲基。咪唑的 N-3 位被三苯甲基部分保护, 从而使得其能够在下一步在 N-1 位选择性烷基化该环。烷基化试剂根据设计的靶点改变, 从而使得在 N-3 位引入其它所需的药效团。在该工作中, 所用的烷基化试剂为反应方程式 1 中描述的溴化联苯基四唑衍生物 10。用溴化物 10 烷基化 14 和 15 在室温进行几个小时, 然后同时脱保护两个三苯甲基, 得到化合物 16 和 17, 其为 TFA 盐。这些盐用 DIPEA 中和, 然后选择性氯代三苯甲基化四唑部分, 分别得到 18 和 19。用 2-氯三苯甲基保护四唑是羟基甲基化前的必须步骤。在 2 位选择性羟基甲基化 1, 5-二取代的咪唑衍生物 18 和 19, 得到化合物 20 和 21, 产率分别为 37% 和 47%。用 50% TFA 处理化合物 20 和 21 方便地实现脱三苯甲基化, 分别得到 22 和 23。更有效地合成化合物 22 利用溴甲基四唑衍生物 11, 通过描述于反应方程式 2 中的更短途径使 25 脱苄基化而得到。也使用苯并咪唑 26 以示例性说明该通用烷基化方法 (反应方程式 3)。用三苯甲基氯三苯甲基化 26 得到化合物 27。化合物 27 随后被烷基化、脱三苯甲基化和羟基甲基化, 得到 29。在羟基甲基化苄基-保护的联苯基四唑基咪唑的情况下, 产率总体上良好 (50-70%)。通过在四唑上使用苄基保护, 可以在羟基甲基化反应中使用更高的温度 (140°C)。苄基与 2-氯三苯甲基保护基相比热稳定性高很多。后者在温度高于 105°C 时开始裂解, 在该温度达到最大羟基甲基化/最小脱三苯甲基化的平衡。使用 10% 钯/碳通过氢解干净地移除苄基, 得到最终化合物 30。

[0454] 尤其是, 本发明提供了血管紧张素 II 受体拮抗剂的有效合成, 其中: (a) 连接至咪唑环的羟基甲基和丁基与氯沙坦相比处于不同的环境位置。根据我们的叠合模型, 这种环境变化会使丁基链空间上更加接近 Ile⁵ 的异丙基, (b) 四唑被三苯甲基部分或苄基衍生物保护, 其增加了亲脂性、生物利用度和作用时间; (c) 丁基被甲基、稠合的苯基基团和烷基酯替换 (substituted) 至咪唑的 4, 5-位进一步证实丁基或酯基在活性中的重要性, (d) 4(5)-烷基咪唑的咪唑环被二烷基化以增加对于更好亲和力所需的负电荷。

[0455] 结构活性与生物活性的关系: 检测了几类基于咪唑的 AII 拮抗剂。实例包括在咪唑环的 5 位具有丁基或甲基烷基链和在咪唑环的 4, 5 位具有稠合苯基的那些化合物。合成化合物表现的生物活性可以通过设计它们使用的叠合模型解释。丁基衍生物 18、20、22、25 比甲基衍生物 21、23 更有效, 表明该链对于模拟 Sarmesin 中的 Ile⁵ 的异丙基可能是最佳

的。基于我们的受体模型构象的模拟研究表明丁基与 AII 中 Ile 侧链重叠。与甲基相比，丁基由于诱导效应还是更好的电子供体，这可能是对于最大亲和力的另一个因素。苯并咪唑衍生物 28、29、30（其中咪唑的烷基被稠合至咪唑的苯并基团替换）的效果更差，表明电子供体烷基对于最大活性的重要性。苯并基团的共振效应降低了咪唑环的电子密度，其是更高活性的必要条件。

[0456] 在丁基咪唑衍生物中，在 2 位具有羟基甲基的那些化合物 (22、20、25) 与没有该部分的 18 相比更加有效。在氯沙坦中，该基团转化为羧酸根，得到活性代谢产物 EXP 3174。我们的叠合研究表明，咪唑羧酸根模拟了酪氨酸的苯酚阴离子 (phenolate)，这是对于活性重要的药效团，因为其提供了用于受体亲和的负电荷。而且，在我们的测试中，化合物 22、20、25 表现出相似的活性，22 的活性稍好。分别具有氯代三苯甲基和苄基四唑保护的 20 和 25 类似物的可能的脱保护表明它们可以作为 20 的前药。它们的体内效果顺序为 20 > 25，表明在体内环境形成游离四唑的脱保护速率不同，这解释了所观察到的不同的效果。氯代三苯甲基是酸敏感性基团，其在酸环境中容易移除 (Barlos 等人^{34 37})，而苄基是更稳定的保护基，其也可以在体内测试的化学和酶环境中裂解（虽然较困难）为游离的四唑。

[0457] 体外结合研究表明 22 具有与原型氯沙坦相似程度的亲和力，而 20 的亲和力较低，表明对于与 AT1 受体结合游离的四唑基是必需的。所有这些发现表明使用酸敏感性氯代三苯甲基作为四唑保护基在体外实验中产生较慢的脱保护，且在体内实验中产生较快的脱保护，这可解释化合物 22 和 20 的结合亲和力不同但体内活性相似。上述 SAR 的发现还表明羟基甲基与丁基链环境位置的互换对于分子活性没有明显影响。

[0458] 本发明通过下述非限制性实施例进行进一步的描述。

实施例

[0459] 1. 实验方法

[0460] 缩写

[0461] 所用的缩写符合 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Eur. J. Biochem. 1984, 138, 9 ; J. Biol. Chem. 1989, 264, 663) 规定。缩写 : AcN, 乙腈 ; DCM, 二氯甲烷 ; AcOH, 乙酸 ; Et₂O, 乙醚 ; EtOAc, 乙酸乙酯 ; THF, 四氢呋喃 ; TFA, 三氟乙酸 ; TEA, 三乙胺 ; DMSO, 二甲亚砜 ; DIPEA, N, N' - 异丙基乙胺 ; NBS, N- 溴代琥珀酰亚胺。

[0462] 分析方法 MP/NMR/HPLC

[0463] 熔点使用 Electrothermal 9100 熔点仪测定，且未校正。红外谱记录在 Perkin-Elmer 16PC 分光光度计上。¹H(400MHz)NMR 谱在 CDCl₃或 DMSO-d₆中用 Bruker Avance DPX-400 波谱仪得到。化学位移以 (ppm) 值使用四甲基硅烷作为内标得到，且偶合常数 (J) 以赫兹 (Hz) 为单位给出。液相色谱所示溶剂体系的加速流（快速色谱）在硅胶 (230-400 目, Merck) 上进行。所有中间体和最终产物用装配 600E 体系控制器和 996 二极管阵列检测器的 Waters HPLC 体系检测纯度。分析在反相柱 (Lichrosorb C18, 250x4mm) 上进行，使用线性梯度的乙腈 (AcN) / 水, 0.1% 水性制备型三氟乙酸 (TFA)，流速为 1mL/ 分钟。微量分析在 Carlo Erba EA 1108CHNS 元素分析仪上进行。

[0464] 制备方法

[0465] 最终化合物 (22) 和 (33) 在相同的 HPLC 体系中纯化。使用具有 7m 填充材料的

Lichrosorb RP-18 反相制备柱 (250x10mm)。将粗产物溶于 MeOH 中,通过离心使澄清,且溶液通过具有 500L 样品管的 Rheodyne 7125 注射器注射。使用步进线性梯度乙腈 (AcN) (0.1% TFA 水溶液)/水 (0.1% TFA 水溶液) 进行分离,经 60 分钟,流速 3mL/分钟。在 230 和 254nm 监测洗脱液,且主要产物的洗脱时间通常在 25-30 分钟区域。收集含主要产物峰的馏分,使用旋转蒸发仪移除乙腈。冻干后,将产物保存于 -20℃。起始原料购自 Aldrich,且以收到状态使用。

[0466] NMR 波谱 - 对于所选化合物的实验方法

[0467] 将化合物 22 溶于 DMSO 溶剂中 (5mg/0.4mL),使用 TMS 作为化学位移参照,使用 Bruker AC 300 仪器在 298K 进行 $1D^1H$ NMR 和 2D 实验 (DQF-COSY, ROESY)。使用 Bruker 软件提供的脉冲序列和相位循环程序收集所有数据。

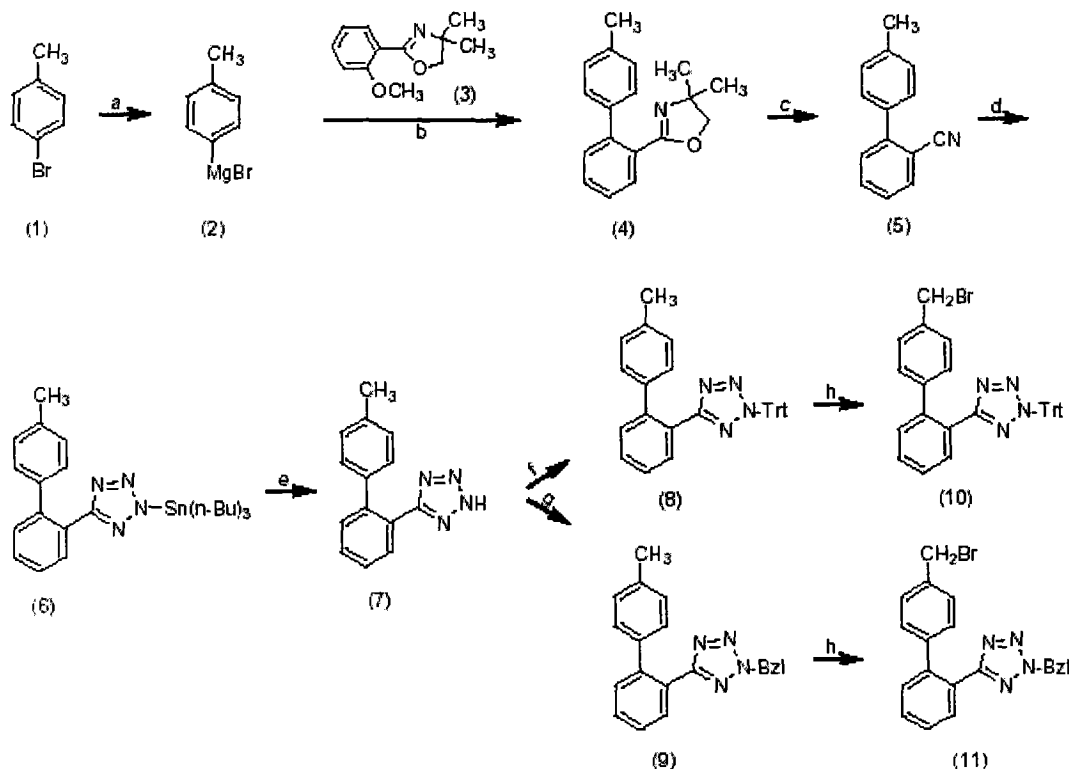
[0468] 分子模型

[0469] 在 Silicon Graphics 上使用购自 Molecular Simulation Incorporated (MSI) 的 QUANTA 软件进行计算机计算。首先最小化 22 以达到能量最小,然后进行 Molecular Dynamics。最小化和 Molecular Dynamics 中设定的介电常数为 45。对于 MD 模拟使用 1fs 的时间步长。模拟方案由 2 个最小化周期构成 (最速下降和共轭梯度),首先固定溶质,然后使所有原子自由移动。在完全模拟过程中,使用由 NMR 得到的距离并使用 $10Kcal\ mol^{-1}\ \text{\AA}^{-1}$ 的力常数进行限制。无限制的 Monte Carlo 构象研究辅助限制下的 Molecular Dynamics 实验以扩充构象空间,并增加产生更低能量构象异构体的可能,其与 ROE 数据一致。

[0470] 下述反应方程式进一步详细描述合成。

[0471] 反应方程式 1

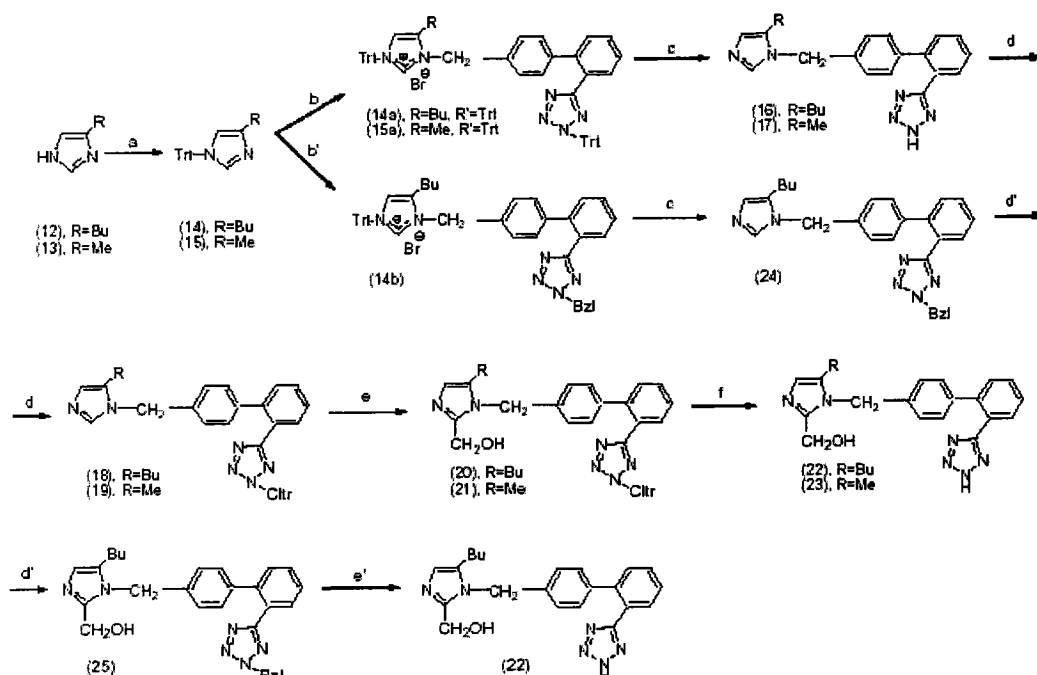
[0472]



[0473] 反应方程式 1: 试剂和条件: (a) Mg, THF, 室温, 2 小时; (b) 4,4-二甲基-2-(2-甲氧基苯基)噁唑啉 (3), THF, 室温, 3 小时; (c) Py/ $POCl_3$, 10℃ 至 100℃, 3 小时; (d) NaN_3 ,

(N-Bu)₃SnCl, Tol, 110°C, 96 小时 ; (e) 2N HCl 的 H₂O 溶液 : THF 1 : 3, 室温, 16 小时 ; (f) Trt-Cl, DIPEA, DCM, 室温, 1 小时 ; (g) Bzl-Br, DIPEA, DCM, 室温, 1 小时 ; (h) NBS, DBP, CCl₄, 回流, 6 小时。

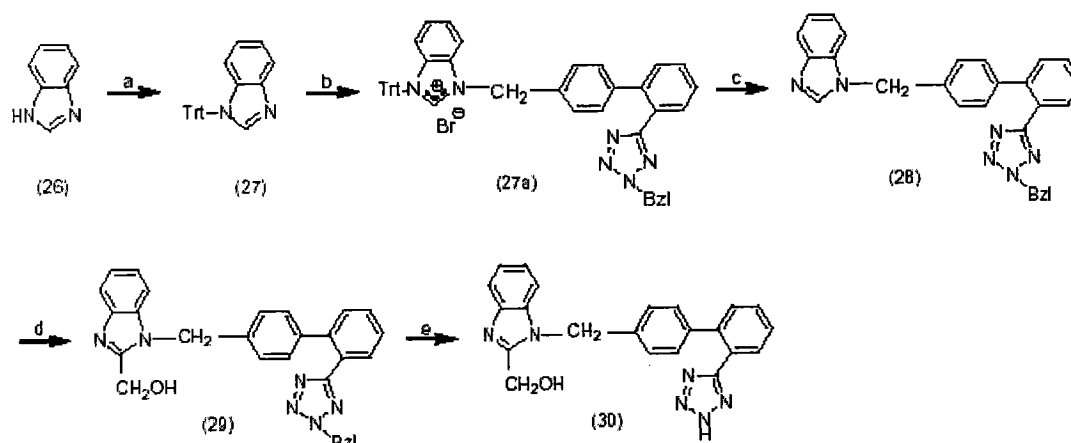
[0474]



[0475] 反应方程式 2 : 试剂和条件 : (a) Trt-Cl, TEA, DCM, 室温, 1 小时 ; (b) 联苯基四唑 (10), DCM ; (b') 联苯基四唑 (11) ; (c) 1. 50% TFA 的 DCM 溶液, Et₃SiH, 室温, 1 小时 ; 2. DIPEA, DCM, 室温, 1/2 小时 ; (d) Cltr-Cl, DIPEA, DCM, 室温, 1 小时 ; (d') HCHO 37%, 140°C, 8 小时 ; (e) HCHO 37%, DIPEA, 105°C, 16 小时 ; (e') 10% Pd/C, AcOH, H₂, 室温, 24 小时 ; (f) 50% TFA 的 DCM 溶液, Et₃SiH, 室温, 1 小时。

[0476] 反应方程式 3

[0477]



[0478] 反应方程式 3 : 试剂和条件 : (a) Trt-Cl, TEA, DCM, 室温, 1 小时 ; (b) 联苯基四唑 (11), DCM ; (c) 1. 50% TFA 的 DCM 溶液, Et₃SiH, 室温, 1 小时 ; 2. DIPEA, DCM, 室温, 1/2 小时 ; (d) HCHO 37%, 140°C, 8 小时 ; (f) 10% Pd/C, AcOH, H₂, 室温, 24 小时。

[0479] 合成步骤

[0480] 用三苯基甲基保护咪唑环的 N-3 的通用方法 : 向所需的咪唑衍生物 (12)、(13) 或

(26) (80.5mmol) 在无水 DCM(240mL) 中的溶液中缓慢加入 TEA(27.9mL, 201.25mmol) 和三苯甲基氯 (25.2g, 88.5mmol)。混合物在室温搅拌 1 小时。真空下移除溶剂, 加入水, 并用 EtOAc 萃取内含物。有机层用 5% NaHCO₃(x3) 和水 (x2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并移除溶剂, 得到化合物 (14), (15), (27), 其进一步通过从异丙基醚中结晶而纯化。

[0481] 3-(三苯基甲基)-5-丁基咪唑 (14): 产率 88%; mp 97-100 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 7.35-7.14(m, 16H), 6.52(s, 1H), 2.55(t, J = 7.8Hz, 2H), 1.62(p, J = 7.6Hz, 2H), 1.36(h, J = 7.6Hz, 2H), 0.92(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0482] 3-(三苯基甲基)-5-甲基咪唑 (15): 产率 89%; mp 220-222 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 7.35-7.16(m, 16H), 6.54(s, 1H), 2.22(s, 3H)。

[0483] 1-(三苯基甲基)-苯并咪唑 (27): 产率 85%; mp 170-172 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 7.79-7.15(m, 19H), 7.89(s, 1H)。

[0484] 用溴化的联苯基四唑衍生物烷基化 N-3 三苯甲基化的咪唑衍生物的 N-1 和移除三苯甲基的通用方法: 向所需的三苯甲基化的咪唑衍生物 (14)、(15) 或 (27) (27.2mmol) 在无水 DCM(80mL) 中的溶液中加入适宜的溴化联苯基四唑保护的衍生物 (10) (16.6g, 30mmol) 或 (11) (12.2g, 30mmol)。混合物于室温搅拌 96 小时。真空下移除溶剂, 并加入 50% TFA 的 DCM 溶液 (70mL) 和三乙基硅烷 (8.8mL, 54.4mmol)。于室温搅拌 1 小时后, 反应混合物在真空下浓缩。粗产物用 Et₂O 研磨, 得到 (16) 和 (17)。对于另 2 个产物的后处理如下进行: 将粗产物溶于 DCM(60mL) 中, 并缓慢加入 DIPEA(9.35mL, 55mmol)。所得混合物于室温搅拌 0.5 小时。真空下移除溶剂, 加入 EtOAc, 且有机相用 5% 柠檬酸 (x3) 和水 (x2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并移除溶剂, 得到化合物 (24) 和 (28), 其进一步通过用 Et₂O 研磨而纯化。

[0485] 5-丁基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]咪唑的三氟乙酸盐 (16): 产率 53%; mp 68-70 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 8.12-7.08(m, 10H), 5.08(s, 2H), 2.75(t, J = 7.6Hz, 2H), 1.75(p, J = 7.6Hz, 2H), 1.51(h, J = 7.2Hz, 2H), 1.02(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0486] 5-甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]咪唑的三氟乙酸盐 (17): 产率 60%; mp 107-109 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 8.38-7.12(m, 10H), 5.12(s, 2H), 2.41(s, 3H)。

[0487] 1-[[2'-(N-苄基)四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]-5-丁基咪唑 (24): 产率 61%; mp 69-71 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 7.65-6.78(m, 13H), 5.04(s, 2H), 4.84(s, 2H), 2.37(t, J = 7.6Hz, 2H), 1.54(p, J = 7.6Hz, 2H), 1.35(h, J = 7.6Hz, 2H), 0.89(t, J = 7.6Hz, 3H)。

[0488] 1-[[2'-(N-苄基)四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]苯并咪唑 (28): 产率 55%; mp 62-64 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 7.98-6.74(m, 18H), 5.35(s, 2H), 4.81(s, 2H)。

[0489] 用 2-氯-三苯基甲基保护四唑的通用方法: 向所需的三氟乙酸盐 (16) 或 (17) (8.1mmol) 在无水 DCM(25mL) 中的溶液中缓慢加入 DIPEA(5.6mL, 32.4mmol) 和 2-氯-三苯基甲基氯 (2.8g, 8.9mmol)。混合物于室温搅拌 1 小时。真空下移除溶剂, 加入水, 并用 EtOAc 萃取内含物。有机层用 5% 柠檬酸 (x3) 和水 (x2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到粗产物, 其用硅胶柱色谱法纯化 (对于产物 (18) 的洗脱液: 3% MeOH/CHCl₃, 对于产物 (19) 的洗脱液: 6% MeOH/CHCl₃)。

[0490] 5-丁基-1-[[2'-[N-(2-氯-三苯基甲基)]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]咪唑 (18): 产率 62%; mp 87-88 °C; ¹H NMR(CDCl₃) 8.33-6.71(m, 10H), 5.03(s, 2H), 2.44(t,

$J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.54 (p, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.34 (h, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。
[0491] 5-甲基-1-[[2'-[[N-(2-氯-三苯基甲基)]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]咪唑 (19): 产率 72%; mp 100-102°C; ^1H NMR(CDCl_3) 7.53-6.72 (m, 24H), 5.03 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)。

[0492] 羟基甲基化化合物 (18), (19) 的咪唑环的通用方法: 将所需化合物 (18) 或 (19) (0.94mmol), 甲醛溶液 37% (0.25mL, 3.3mmol) 和 DIPEA (0.4mL, 2.35mmol) 的混合物在 Curtius 管中于 105°C 加热 16 小时。冷却后, 将反应分配于水和 EtOAc 中。有机相用 5% 柠檬酸 (x3) 和水 (x2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且在真空下浓缩, 得到粗产物, 其用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 3.5% MeOH/ CHCl_3)。

[0493] 5-丁基-2-羟基甲基-1-[[2'-[[N-(2-氯-三苯基甲基)]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]咪唑 (20): 产率 37%; mp 191-193°C; ^1H NMR(CDCl_3) 7.95-6.70 (m, 23H), 5.04 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.50 (p, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.27 (h, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0494] 5-甲基-2-羟基甲基-1-[[2'-[[N-(2-氯-三苯基甲基)]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]咪唑 (21): 产率 47%; mp 156-158°C; ^1H NMR(CDCl_3) 7.96-6.72 (m, 23H), 5.08 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.99 (s, 3H)。

[0495] 羟基甲基化化合物 (24), (28) 的咪唑环的通用方法: 将所需化合物 (24) 或 (28) (0.33mmol) 和甲醛溶液 37% (0.1mL, 1.17mmol) 的混合物在 Curtius 管中于 140°C 加热 8 小时。冷却后, 反应分配于水和乙酸乙酯中。有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下移除溶剂, 得到黄色油状物。粗产物 (25) 在 HPLC 体系中纯化。使用经 65 分钟 35-70% B 的线性梯度。产物 (29) 用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: 3.5% MeOH/ CHCl_3)。

[0496] 1-[[2'-[[N-苄基]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]-5-丁基-2-羟基甲基咪唑 (25): 产率 70%; ^1H NMR(CDCl_3) 7.66-6.82 (m, 14H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.47 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.57 (p, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.38 (h, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0497] 1-[[2'-[[N-苄基]四唑-5-基]联苯-4-基]甲基]-2-羟基甲基苯并咪唑 (29): 产率 50%; mp 62-63°C; ^1H NMR(CDCl_3) 7.82-6.75 (m, 17H), 5.46 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.82 (s, 2H)。

[0498] 移除 2-氯-三苯基甲基的通用方法: 在一定量的所需羟基甲基化的咪唑衍生物 (20) 或 (21) (0.3mmol) 中加入 50% TFA 的 DCM 溶液 (0.8mL) 和三乙基硅烷 (0.05mL, 0.3mmol)。在室温搅拌 1 小时后, 反应混合物在真空下浓缩, 且残余物从 Et_2O 中结晶, 得到 (22) 和 (23)。

[0499] 5-丁基-2-羟基甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]咪唑的三氟乙酸盐 (22): 产率 80%; mp 109-111°C; ^1H NMR(CDCl_3) 7.84-6.93 (m, 9H), 5.32 (s, 2H), 4.75 (br, s, 2H), 2.59 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 1.64 (p, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.41 (h, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0500] 5-甲基-2-羟基甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]咪唑的三氟乙酸盐 (23): 产率 82%; mp 76-78°C; ^1H NMR(CDCl_3) 7.84-6.94 (m, 9H), 5.33 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

[0501] 移除苄基的通用方法:向所需化合物(25)或(29)(0.42mmol)在AcOH(3mL)中的溶液中加入10%钨/碳(0.06g)作为催化剂,并向溶液中鼓入氢气。在室温搅拌24小时后,过滤反应混合物以移除催化剂,且滤液在真空下浓缩。残余物在HPLC体系中纯化。对于产物(22)使用经60分钟的线性梯度20-80%B。对于产物(30)使用经60分钟的线性梯度20-50%B。

[0502] 5-丁基-2-羟基甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]咪唑的三氟乙酸盐(22):产率75%;mp 109-111°C;¹H NMR(CDC1₃) 7.84-6.93(m, 9H), 5.32(s, 2H), 4.75(br, s, 2H), 2.59(t, J = 7.4Hz, 2H), 1.64(p, J = 7.2Hz, 2H), 1.41(h, J = 7.2Hz, 2H), 0.92(t, J = 7.4Hz, 3H)。

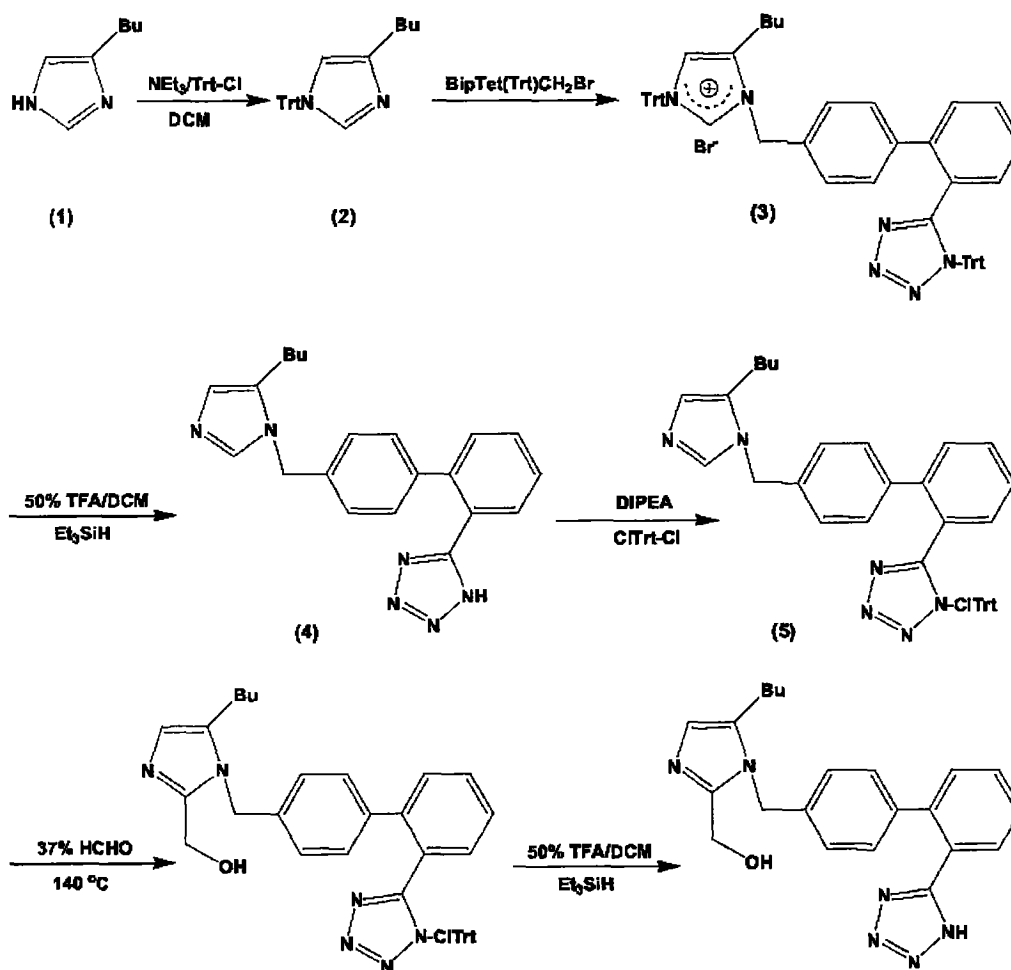
[0503] 2-羟基甲基-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]苯并咪唑的三氟乙酸盐(30):产率72%;¹H NMR(DMSO-d₆) 7.66-7.01(m, 12H), 5.59(s, 2H), 4.89(s, 2H)。

[0504] 一锅法合成1,5-二取代的咪唑

[0505] 4个不同的步骤:三苯甲基化、烷基化、两个三苯甲基的脱三苯甲基化和选择性氯代三苯甲基化四唑,可以在如下的一锅反应中进行:将含N-1三苯甲基化的咪唑衍生物14、15、27的有机相(DCM)用5% NaHCO₃, H₂O洗涤,并用无水硫酸钠干燥。将溴化衍生物10或11加入到干燥的含N-1三苯甲基咪唑的有机相中,使得在N-3位烷基化(14a、15a、14b、27a)。在同一锅中使用50% TFA的DCM溶液进行脱三苯甲基化。蒸发溶剂和TFA,得到油状物质(16、17、24、28)。将产物16和17溶于DCM中,然后加入DIPEA和氯代三苯甲基氯以选择性氯代三苯甲基化四唑部分。混合物用5% NaHCO₃和H₂O洗涤。最终咪唑烷基化产物18、19通过用快速柱色谱法纯化获得。

[0506] 1. 亲脂四唑三苯甲基氯衍生物6的合成

[0507]



[0508] 2 的合成:将 4(5) 丁基咪唑 (1) (10g, 80.5mmol), 三乙胺 (27.9ml, 201.25mmol), 三苯基甲基氯 (25.2g, 88.5mmol) 和无水二氯甲烷 (200ml) 混合,并在室温搅拌 1 小时。反应混合物用 5% NaHCO_3 和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空中浓缩,且残余物从乙醚中结晶,得到 26.5g (90%) 白色固体。

[0509] 3 的合成:将 (2) (10g, 27.2mmol) 和 N-(三苯基甲基)-5-[4'-(溴甲基)联苯-2-基]四唑 (16.6g, 30mmol) 在二氯甲烷 (80ml) 中的溶液在室温搅拌 72 小时。混合物在真空中浓缩。用异丙基醚研磨粗产物得到 25g 的 (3),为灰白色固体。

[0510] 4 的合成:向 50% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (50ml) 中加入化合物 (3) (25g, 29.5mmol) 和三乙基硅烷 (9.4ml, 59mmol)。所得混合物在室温搅拌 1 小时,在真空中浓缩。用乙醚研磨粗产物,得到 8g 的 (4) (75%),为灰白色固体。烷基化产物通过使用制备 RP-HPLC 纯化。

[0511] 5 的合成:向 (4) (8g, 22.3mmol) 在二氯甲烷 (60ml) 中的溶液中加入 N,N'-二异丙基乙胺 (9.5ml, 55.8mmol) 和 2-氯三苯基甲基氯 (7.7g, 24.5mmol)。混合物在室温搅拌 1 小时,然后用 5% 柠檬酸和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过柱色谱法 (洗脱液:97.5 : 2.5 氯仿 / 甲醇),得到 9.6g (68%) 的 (5),为灰白色固体。

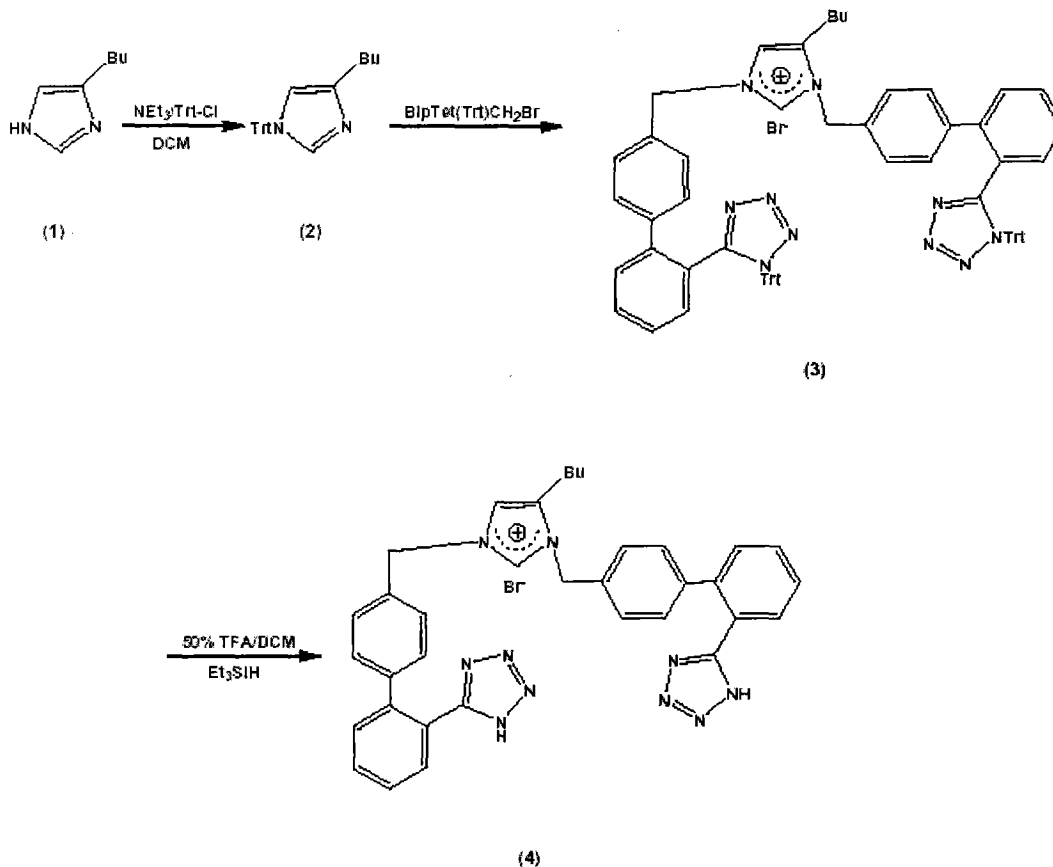
[0512] 6 的合成:将 (5) (0.6g, 0.94mmol), N,N'-二异丙基乙胺 (0.4ml, 2.35mmol) 和甲醛溶液 (37%, 0.25ml, 3.3mmol) 的混合物在 Curtius 管中于 95°C 加热 16 小时。冷却后,反应分配于水和氯仿中,且水相用氯仿萃取。有机萃取物用 5% 柠檬酸和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,且在真空中移除溶剂,得到黄色油状物。通过柱色谱法 (洗脱液:96.5 : 3.5

氯仿 / 甲醇), 得到 250mg (40%) 的 (6), 为灰白色固体。

[0513] 7 的合成: 向 50% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (1ml) 中加入化合物 (6) (250mg, 0.37mmol) 和三乙基硅烷 (0.06ml, 0.37mmol)。所得混合物在室温搅拌 1 小时, 并在真空下浓缩, 得到黄色油状物, 将其从乙醚中结晶, 得到 115mg (80%) 的 (7), 为灰白色固体。

[0514] 2. 合成二烷基化的衍生物 4

[0515]



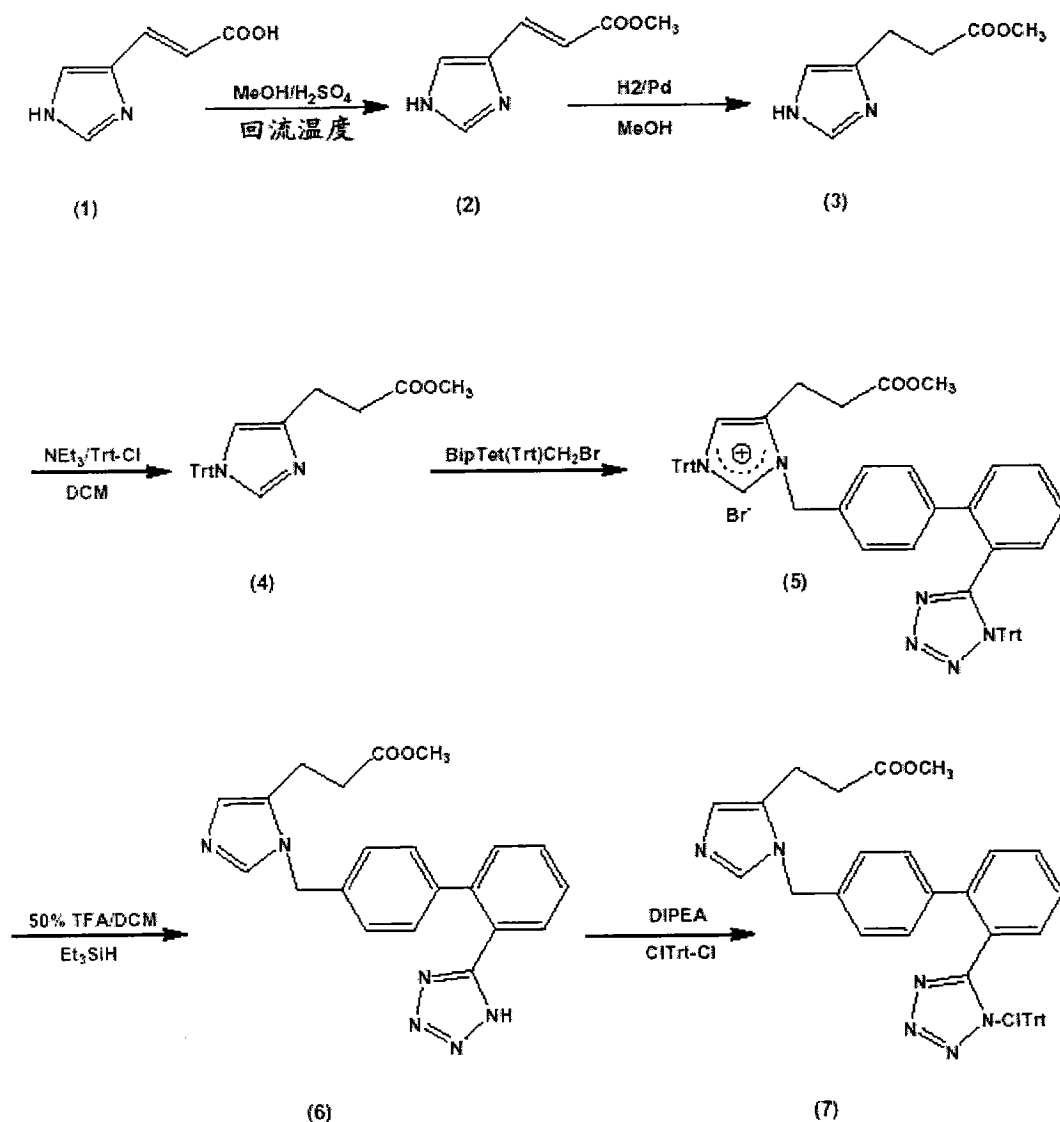
[0516] 2 的合成: 将 4(5) 丁基咪唑 (1) (10g, 80.5mmol), 三乙胺 (27.9ml, 201.25mmol), 三苯基甲基氯 (25.2g, 88.5mmol) 和无水二氯甲烷 (200ml) 混合, 并在室温搅拌 1 小时。反应混合物用 5% NaHCO_3 和水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 在真空下浓缩, 且残余物从乙醚中结晶, 得到 26.5g (90%), 为白色固体。

[0517] 3 的合成: 将 (2) (10g, 27.2mmol) 和 N-(三苯基甲基)-5-[4'-(溴甲基)联苯-2-基]四唑 (33.2g, 60mmol) 在二氯甲烷 (120ml) 中的溶液在室温搅拌。72 小时后, 观察到形成二烷基化的产物 (3)。在烷基化反应过程中, 单烷基化的产物变为二烷基化的产物。混合物在真空下浓缩。用异丙基醚研磨粗产物, 得到 25g 的 (3), 为灰白色固体。

[0518] 4 的合成: 向 50% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (60ml) 中加入化合物 (3) (25g, 23.2mmol) 和三乙基硅烷 (10ml, 61mmol)。所得混合物于室温搅拌 1 小时, 在真空下浓缩。用乙醚研磨粗产物, 得到 10.2g (74%) 脱保护的二烷基化的产物 (4), 为灰白色固体。烷基化产物的通过使用制备 RP-HPLC 纯化。

[0519] 3. 基于尿刊酸的 AT1 受体拮抗剂的合成

[0520]



[0521] URO-1 的合成:将尿刊酸 (1) (10g, 72.4mmol), 甲醇 (50ml, 1.24mol) 和浓硫酸 (2ml, 36.7mmol) 混合,并在回流温度搅拌 24 小时。将反应混合物溶于乙酸乙酯,并用 5% NaHCO₃和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓度,且残余物从石油醚中结晶,得到 9.6g (92%) 的白色固体。

[0522] URO-2 的合成:将 (2) (5g, 32.9mmol) 溶于甲醇中,并加入 1.2g 的催化 剂 Pd/ 碳。将混合物置于氢化设备中保持 24 小时以进行还原。过滤混合物,并在真空下浓缩,得到 4.8g (95%) 的黄色油状物。

[0523] URO-3 的合成:将油状物 (3) (3.9g, 25.8mmol), 三乙胺 (10.6ml, 75.6mmol), 三苯基甲基氯 (7.1g, 25.8mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中,并在室温搅拌 1 小时。将反应混合物溶于乙酸乙酯,并用 5% NaHCO₃和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩,残余物从异丙基醚中结晶,得到 9.2g (90%) 的白奶油色固体 (4)。

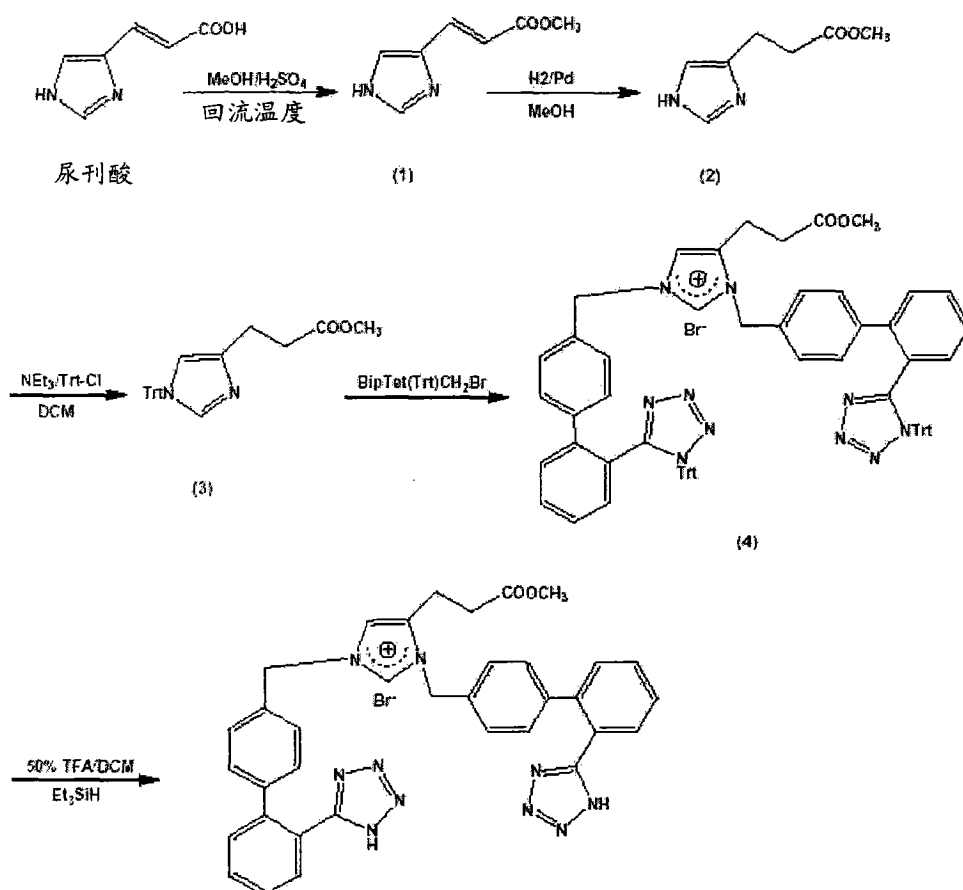
[0524] URO-4 的合成:将 (4) (5g, 12.6mmol) 和 N-(三苯基甲基)-5-[4'-(溴甲基)联苯-2-基]四唑 (7.03g, 12.6mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液于室温氮气氛下搅拌 72 小时。混合物在真空下浓缩。用异丙基醚研磨粗产物,得到 7.5g (59%) 的三氟乙酸盐 (5), 为灰白色固体。柱色谱法 (洗脱液:97.5 : 2.5 氯仿 / 甲醇),得到 5.6g (50%) 的 (5)。

[0525] URO-5 的合成:向 50%三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (30ml) 中加入化合物 (5) (3g,

3.5mmol) 和三乙基硅烷 (3ml, 19.6mmol)。所得混合物于室温搅拌 1 小时,并在真空下浓缩。用乙醚研磨粗产物,得到 0.88g 的 (6) (65%),为黄色油状物。通过柱色谱法 (洗脱液:96.5 : 3.5 氯仿 / 甲醇),得到 650mg (47%) 的 (6),为黄色油状物,加入 N,N'-二异丙基乙胺 (1.5ml, 9mmol) 和 2-氯三苯基甲基氯 (0.5g, 1.8mmol)。混合物于室温搅拌 1 小时,然后用 5% 柠檬酸和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过柱色谱法 (洗脱液:97.5 : 2.5 氯仿 / 甲醇),得到 0.82g (68%) 的 (7),为灰白色固体。

[0526] 4. URO-5 的二烷基化衍生物的合成

[0527]



[0528] URO-1 的合成:将尿刊酸 (10g, 72.4mmol), 甲醇 (50ml, 1.24mol) 和浓硫酸 (2ml, 36.7mmol) 混合,并于回流温度搅拌 24 小时。将反应混合物溶于乙酸乙酯中,并用 5% NaHCO₃和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓度,且残余物从石油醚中结晶,得到 9.6g (92%) 的白色固体。

[0529] URO-2 的合成:将 (2) (5g, 32.9mmol) 溶于甲醇中,并加入 1.2g 的催化剂 Pd/ 碳。将混合物置于氢化设备中保持 24 小时,以进行还原。过滤混合物,并在真空下浓缩,得到 4.8g (95%) 黄色油状物。

[0530] URO-3 的合成:将油状物 (3) (3.9g, 25.8mmol), 三乙胺 (10.6ml, 75.6mmol), 三苯基甲基氯 (7.1g, 25.8mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml) 中,并在室温搅拌 1 小时。将反应混合物溶于乙酸乙酯中,并用 5% NaHCO₃和水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓度,且残余物从异丙基醚中结晶,得到 9.2g (90%) 白奶油色固体 (4)。

[0531] DURO-4 的二烷基化衍生物的合成:将 (4) (5g, 12.6mmol) 和 N-(三苯基甲基)-5-[4'-(溴甲基)联苯-2-基]四唑 (14.06g, 25.2mmol) 在二氯甲烷 (35ml) 中的溶

液于室温搅拌。72 小时后,观察到形成二烷基化的产物 (5)。烷基化反应过程中,单烷基化产物变为二烷基化产物。混合物在真空下浓缩。用异丙基醚研磨粗产物,得到 7.8g (56%) 的 (5),为黄色固体。通过柱色谱法 (洗脱液 :97.5 : 2.5 氯仿 / 甲醇),得到 6.9g (50%) 的 (5)。

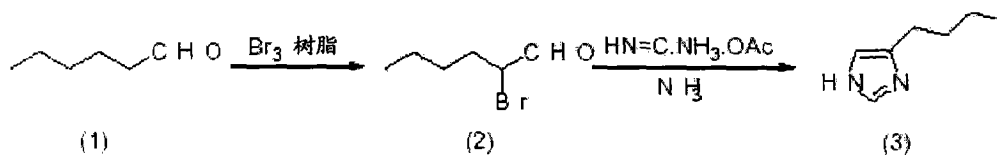
[0532] DURO-5 的二烷基化衍生物的合成:向 50%三氟乙酸的二氯甲烷溶液(45ml)中加入化合物(5)(4g, 3.6mmol)和三乙基硅烷(4ml, 26mmol)。所得混合物在室温搅拌 1 小时,并在真空下浓缩。用乙醚研磨粗产物,得到 1.7g 的(6)(75%),为灰黄色固体。烷基化产物通过使用制备 RP-HPLC 纯化。

[0533] 起始原料的新合成方法

[0534] 1,4(5)-丁基咪唑 (3) 的合成:对于合成 4(5)-丁基咪唑最初所选的方法总结于反应方程式 6 中。己醛 (1) 使用聚合物负载的溴化物溴化,且得到的溴化醛 (2) 不用进一步纯化直接使用。

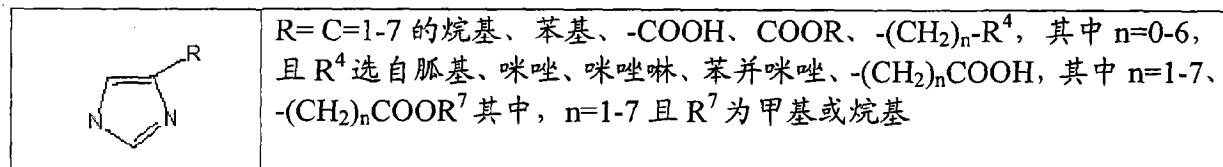
[0535] 该溴化试剂较贵,但避免了通常使用溴化物需要的繁杂的后处理。溴化醛(2)是稳定的,且易于通过蒸馏纯化。在高压釜中于液氨中与乙酸甲脒的环缩合反应中使用纯化的溴化醛(2)得到所需的咪唑(3)。如其所述,这两个初始步骤提供了对于任何大规模生产可接受的途径。

[0536]



[0537] 其它咪唑衍生物

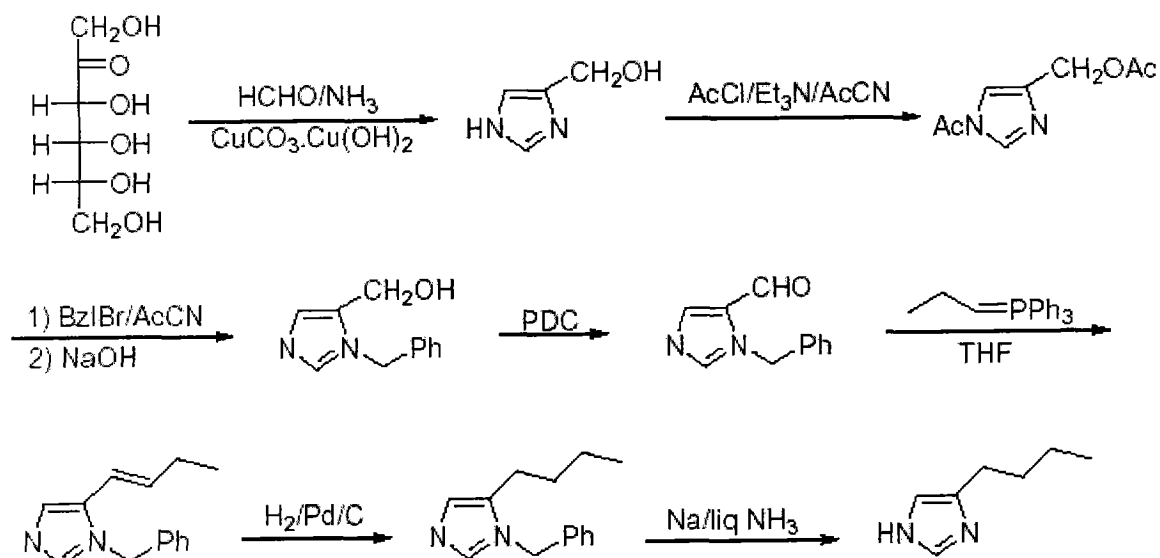
[0538]



[0539] 反应方程式 6

[0540] 另一种制备 4(5)-丁基咪唑的方法利用市售的 4(5)-甲酰基咪唑作为起始原料。丁基可以通过简单的 witting/ 氢化方法加入到 5- 位。4(5) 甲酰基咪唑可以通过温和 MnO_2 氧化 4(5)-羟基甲基咪唑（使用果糖作为起始原料方便地合成）得到（反应方程式 7）。

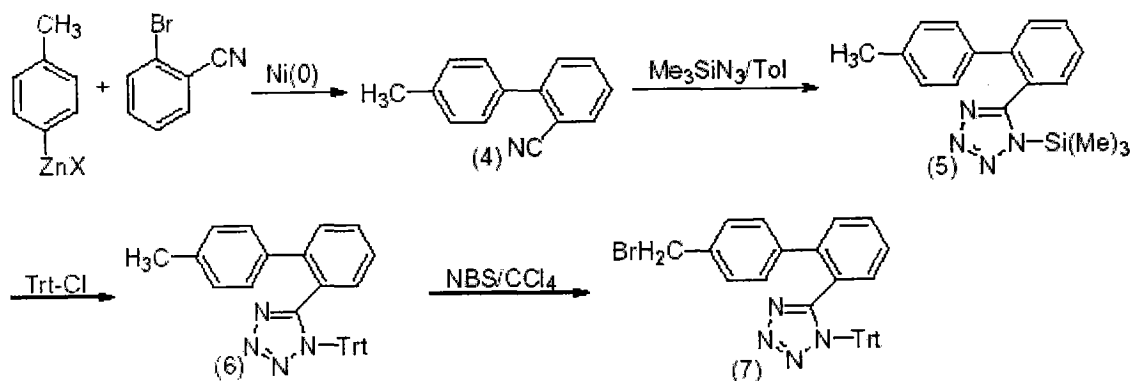
[0541]



[0542] 反应方程式 7

[0543] 3. N-四唑基联苯基取代基 (7) 的合成: 所需的苄基卤化物可以通过 2 种方法制备。腈 (4) 用三甲基锡叠氮化物 (trimethyltin azide) 处理得到甲锡烷基 (starunyl) 四唑衍生物 (5)。其常规地转化为三苯甲基衍生物 (6), 其用 N-溴代琥珀酰亚胺溴化得到卤化物 (7) (反应方程式 8)。

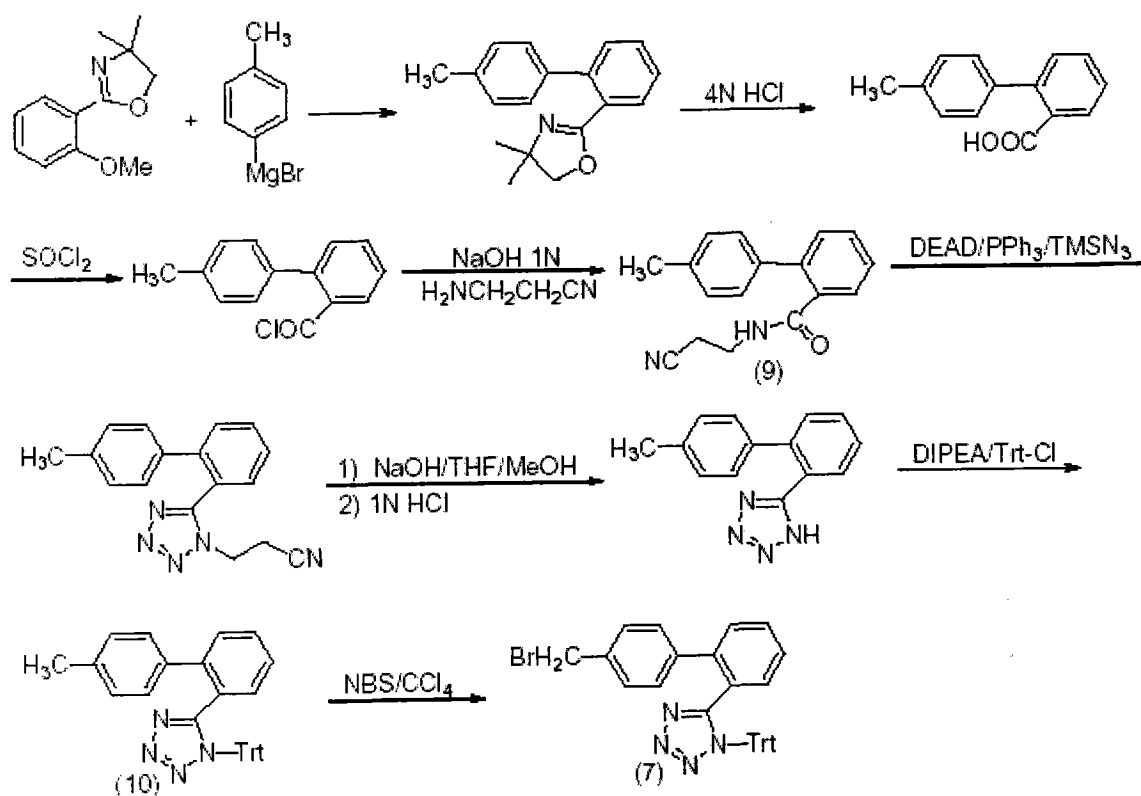
[0544]



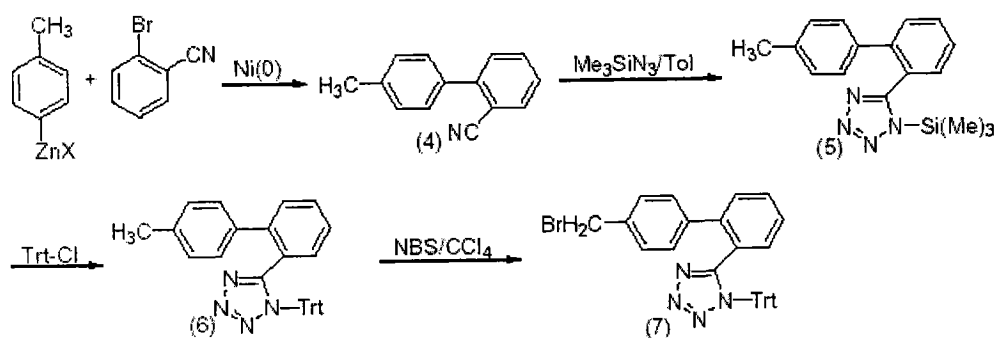
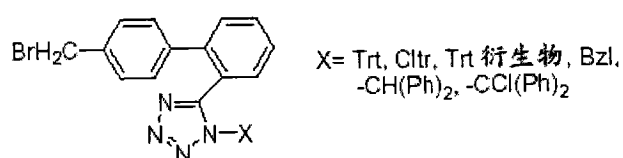
[0545] 反应方程式 8

[0546] 或者, 将对甲苯基氯 (8) 转化为酰胺 (9), 并用 $\text{TMSN}_3/\text{PPh}_3/\text{DEAD}$ 处理得到保护的四唑 (10)。(10) 至 (7) 的转化如前所述 (反应方程式 9)。

[0547]



其它N-四唑基联苯衍生物



[0548] 反应方程式 9

[0549] 体内和体外检测

[0550] 申请人已经在 [Onassis 30 Cardiac Institute] 中使用麻醉的兔建立了体内测试,使我们用于评估相关功效。这使得待选择的活性最好的化合物用于进一步评估。

[0551] 该测试是常规测试,且构成检测 AII 拮抗剂活性的常规方法。因此,我们评估了体内活性,其使得我们在其它实验(例如,体外实验)中进一步评估活性最好和最适宜的化合

物用于进一步评估。对于体内最有效的化合物（所有具有羟基甲基，其已知为最优化亲和力和活性）进行体外实验。没有 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基团化合物的体内活性较差，且没有检测体外活性。

[0552] 用于生物实验的材料和方法

[0553] 体内实验：在根据之前描述的方法^{46,47}的研究中使用成年血压正常的雄性新西兰白兔（体重为 2.5 至 3.3kg）。简言之，用戊巴比妥（30mg/kg）麻醉动物，插管并利用小动物的呼吸器（MD Industries, Mobile, AL, USA）机械通入 100% 氧气。潮气量（tidal volume）为 15ml，并调节速率使得血液气体在正常范围内。插入 2 根聚乙烯导管，一根在颈动脉中，用于通过连接多通道记录仪的传感器（Nihon-Kohden, Model 6000, Japan）连续监测血压，且另一根在颈静脉中，用于给药通过将血管紧张素 II (AII) (Hypertensin, CIBA) 稀释到 5% 葡萄糖中的溶液（终浓度为 5g/ml）。根据之前的测试，该兔通过注射泵（Harvard Apparatus Pump 22, Harvard Apparatus, Natick, MA, USA）以恒定速率 0.2ml/分钟（1g/分钟）输注血管紧张素诱导次最大（submaximal）血管紧张素 II- 依赖性高血压。每种化合物（包括氯沙坦）首先用 0.05ml 的 DMSO 溶解，然后稀释到葡萄糖 5% 中，终浓度为 2mg/mL。建立高血压后 5 分钟，通过耳静脉 2 次累积 IV 推注每种化合物（2 和 3.5mol），间隔 20 分钟。第二次推注后检测血压 20 分钟，然后停止输注血管紧张素，并再记录血压 20 分钟，直到实验结束。在相同实验模型中使用推注相同剂量的氯沙坦，作为阳性对照。

[0554] 体外结合实验：结合缓冲液包含 20nM Tris-HCl, 100mM NaCl, 5mM MgCl_2 ，并调节 pH = 7.4。对于结合研究，在缓冲液中加入 0.1% BSA。在实验之间将缓冲液存储于 4℃。用于实验的 5 种药物的浓度为范围为 10^{-5} – 10^{-9} ，十倍稀释，且一式三份。所有药物为 DMSO 溶解的，且当稀释时 DMSO 浓度不超过 1% v/v。对于实验所用的放射性配体为 $[\text{}^{125}\text{I}] \text{Sar}^1, \text{Ile}^8$ - 血管紧张素 II，一种适合 AT1 和 AT2 受体的非特异性肽。整个过程中保持放射性配体的恒定浓度为 0.1nM (40000cpm)。总体结合定义为在没有竞争性化合物时的结合。非特异性结合，在 10^{-5}M 氯沙坦存在下为约 300cpm。使用两种膜用于结合实验。含有人 AT1 的膜购自 PerkinElmer Life Sciences, Inc., Boston, MA, USA，且含有 AT1 或 AT2 受体的膜由 A. Balmforth 教授, Biomedical Sciences, University of Leeds 友情提供。在每个结合测试中使用 23.5 μg 的膜蛋白。结合测试包括：25 μL 放射性配体，25 μL 检测化合物或缓冲液，和 50 μL 膜样品。培养于室温进行至少 1.5 小时。使用 Brandel Cell Harvester 在 GF/B 过滤器（预先浸泡在 1% v/v 聚乙亚胺中）上收集样品并用冷却的结合缓冲液洗涤。在 Packard Rias Star 5405 γ 计数器上检测过滤器上保留的放射活性。完整细胞的结合测试在与以上给出的类似方式进行（除了所用的缓冲液通过加入（incubation）150mM NaCl 调节为等渗）。105 细胞在 50 μL 缓冲液中代替膜的使用。过滤器的洗涤也使用等渗缓冲液进行。

[0555] 2. 生物学方法

[0556] 体内研究

[0557] 这些化合物的抗高血压效果和效力程度在通过输注 AII 产生高血压的麻醉的兔中检测。所有化合物在剂量 2 和 3.5mol 具有剂量依赖 AII 拮抗作用，效力顺序为 22, 20, 15, 18, 23, 21, 30, 29。

[0558] 对于体内效力将化合物如下分组：4 位具有羟基亚甲基的化合物 22（游离四唑），20（四唑被三苯甲基保护），25（四唑被苄基保护）在该测试中是最有效的抗高血压试剂。

它们的体内功效顺序为 20 > 25, 这表明了体内环境中可能的脱保护形成游离四唑的顺序, 这解释了观察到的功效的不同。氯代三苯甲基是在酸环境中容易去除的酸敏感性基团 (Barlos 等人^{34 37}), 而苄基是较稳定的保护基, 其虽然更困难但也可以在体内测试的化学和酶环境中被去除形成游离四唑。化合物 18 (四唑被氯代三苯甲基保护, 且在 4 位没有羟基甲基) 与 20 和 25 相比功效较差, 因为其没有羟基甲基, 而在氯沙坦中该基团被代谢形成羧酸根提供更高的功效。在 2 位具有羟基甲基的化合物 23 (甲基代替丁基, 游离四唑) 和 21 (甲基, 四唑被氯代三苯甲基保护) 的功效较差, 表明烷基的长度 (丁基 vs 甲基) 对于最大化活性起着重要的作用。化合物 30 (稠合的苯并咪唑, 游离四唑) 和具有羟基甲基的 21 (稠合的苯并咪唑, 四唑被氯代三苯甲基保护) 的活性最低, 表明对于更高的亲和力和活性需要富电子的咪唑环连接给电子丁基及其诱导效应, 而不是稠合的苯并咪唑部分。

[0559] 体外结合研究

[0560] 从体内研究来看, 表明类似物 22 和 20 对于进一步研究是最有希望的。两个分子之间唯一的不同在于 22 在其结构中没有保护性 Cltr 基团。结合实验利用两种不同来源的含 AT1 受体的膜制品、一种含 AT2 受体的膜制品和细胞培养物进行, 以检测处于研究中的分子的特异性, 并将它们的结合效果与它们在体内观察到的活性进行比较。将含有 AT1 受体的膜和细胞培养物的实验重复三次且一式三份检测显示相同的结果。发现化合物 22 对于 AT1 受体具有高亲和力, 其为氯沙坦的亲和力的 $\sim 1/3$ (IC_{50} 值分别为 53.8 ± 6.4 nM 和 16.4 ± 1.6 nM)。化合物 20 对于 AT1 受体的亲和力低很多 (IC_{50} 值为 ~ 10 M)。这可能归因于 20 由于庞大的氯代三苯甲基部分产生的亲脂特性。实验在 DMSO 溶液中进行, 且因此在进入膜之前 20 可能不会在水性环境的屏障中广泛分布。为了证实这些分子 (如氯沙坦) 对于 AT2 受体没有结合亲和力, 在仅含这种受体的双层膜中进行实验。初步实验表明新的衍生物对于与 AT2 受体结合的 [125 I]Sar¹, Ile⁸- 血管紧张素 II 没有任何竞争性。因此, 这些分子与原型氯沙坦明显具有相似的结合和生物特性。

[0561] 透皮给药

[0562] 将有意识的兔通过输注血管紧张素 II 导致高血压。将 15mg 的本发明的亲脂血管紧张素 II 受体阻断剂化合物 20 (或其二烷基化的对应物) 与凡士林的混合物施加到裸露的皮肤上。血压降低 20mmHg, 保持 2 个小时。

[0563] NMR 和计算机分析方法

[0564] 所选化合物的说明

[0565] 22 的确认和构象特性: 在我们的研究中合成的活性最好的合成类似物 22 的 1H NMR 谱的峰确认通过将 1D 1H NMR 积分结果与 2D DQF-COSY 和 ROESY 实验得到的结果结合而获得。ROEs 表现出 22 的构象特性, 总结为: H7-H11, H6-H11 和 H7-H13/17。H8-H10 与联苯基体系的芳香环之间没有 ROE 表明 22 的丁基链在空间上与联苯基体系的环不接近, 如在氯沙坦中观察到的那样。对于 22 在限制条件下使用 Monte Carlo 和 Dynamics 实验得到随机构象异构体。根据所产生的一些簇集, 仅有 2 个构象异构体与 NOE 数据相符。这 2 个构象异构体的差别仅在于咪唑-四唑取向关系不同。在第一个能量较低的构象异构体中, 2 个芳香环的关系为反式, 而在第二个构象异构体中它们为顺式。

[0566] 22 与 Sarmesin 的 C-末端部分的叠合: 使用下述匹配方法将 2 个构象异构体与 Sarmesin 的 C-末端部分叠合: (i) 22 的咪唑环与相应的 His⁶ 的咪唑; (ii) 22 的正丁基链与

Sarmesin 的 Ile⁵碳链;(iii)22 的四唑与 Sarmesin 的电子等排的 Phe⁸的羧酸根;(iv)22 的羟基甲基与 Sarmesin 的 Tyr⁴的酚羟基,和 (v)22 间隔基苯环与 sarmesin 的 Pro⁷的吡咯烷基。感兴趣地是,22 模拟了与氯沙坦相似的 Sarmesin 中围绕 Pro⁷形成的翻转²⁹。构象异构体 I 表现出更高的叠合,匹配基团 RMS 为 1.8。22 与氯沙坦的叠合能力可以解释其较高的生物活性。该模型能够使我们进一步研究血管紧张素 II 药效团的空间特性,并设计和合成非肽氯沙坦类似物。对于活性的重要特征是存在至少一个负电荷(由羧酸根提供)。事实上,氯沙坦的抗高血压活性很大,这是由于长效的代谢产物(EXP 3174),其在体内由于羟基甲基转化为羧酸根而产生,分子特征也符合 AT1 拮抗剂依普罗沙坦和缬沙坦。因此,设计新衍生物的原理基于通过之前公开报导的叠合研究最佳化丁基链对于 sarmesin 中 Ile⁵的异丙基的拟似性,在 4 为丁基被烷基酯或烷基羧基替换(substitution),以及二烷基化咪唑环以增加负电荷。为了实现该目的,修饰咪唑环中的取代,且烷基链位于与氯沙坦咪唑环的相应取代基的不同位置。

[0567] 结论

[0568] 总之,本发明提供了新的、新颖的和一般性合成关键 1,5-二取代的咪唑中间体的方法,该中间体能够用于合成基于咪唑的 AII 受体拮抗剂。氯沙坦中丁基和羟基甲基取代基的互换得到较高活性的类似物。合成是区域选择性的、便利的和高产率的,使其成为经济有效的方法。该便利的方法使得方便地引入带有所需药效团的烷基化试剂,其为设计和合成对于不同药物用途有效的物质。而且,本发明使得其它 4(5)取代的咪唑能够烷基化,例如在 5 位具有羧基或酯基的尿刊酸,这对于增加负电荷以及对于受体的亲和力是需要的。本发明还提供了二烷基化的 4(5)烷基咪唑或 4(5)酸/酯咪唑或稠合的苯并咪唑,进一步增加了对于更好的亲和力所需的负电荷。最后,本发明提供了将所有上述物质转化为透皮给药所需的亲脂形式的转化。

[0569] 本发明中提供了 2 步顺序(N-3 三苯甲基化,N-1 烷基化),用于在用联苯基或苯基四唑烷基化后,区域选择地、高产率地合成关键中间体 1,5-二取代的咪唑。用 Trt,Cl-Trt,苄基适当地保护四唑,且随后羟基甲基化提供了亲脂性前药物质,其通过透皮给药长时间高活性地治疗高血压和心血管疾病。而且,提供了简单的 2 步顺序用于合成用于透皮给药的亲脂性 1,3 二取代的咪唑。

[0570] 总之,本发明公开了血管紧张素 II 的新的强效的亲脂性非肽拟似物,其基于 4(5)烷基咪唑、尿刊酸或稠合的苯并咪唑,其通过透皮给药用于治疗高血压和心血管疾病。

[0571] 本发明的多种修改和变体对于本领域技术人员将是明显的,且没有背离本发明的范围和精神。虽然本发明已经通过具体的优选的实施方案进行描述,但是应该理解所要求的本发明不应不适当地限定为这些具体的实施方案。事实上,对于进行本发明所述的方式的多种改变对于相关领域技术人员是显而易见的,且包括在本发明的范围内。

[0572] 参考文献

[0573] 1. Ferrario, C. M. The Renin-Angiotensin System: Importance in Physiology and Pathology. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990, 15(3), 51-55.

[0574] 2. Sealey, J. E.; Laragh, J. H. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System for Normal Regulation of Blood Pressure and Sodium and Potassium Homeostasis. In Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management; Laragh, J. H., Brenner,

B. M. ,Eds. ;Raven Press :New York,1990 ;pp 1287-1317.

[0575] 3. Greenlee, W. J. Hypertension. Treatment by Blockade of the Renin-Angiotensin System. In Proceedings, XIVth International Symposium on Medicinal Chemistry ;Awouters, F. ,Eds. ;Elsevier :Amsterdam,1997, pp97-107.

[0576] 4. Page, I. H. , Hypertension Mechanisms ;Harcourt Brace Jovanovich :New York,1987, pp 347-470.

[0577] 5. Gavras, H. ;Gavras, I. Bioactive Peptides in the Treatment of Hypertension and Heart Failure. Bioactive Peptides in Drug Discovery and Design : Medical Aspects, (Eds.) J. Matsoukas and T. Mavromoustakos, Biomedical and Health Research, IOS Press,1999,22,41-50.

[0578] 6. Gavras, H. ;Brunner, H. R. ;Turini, G. A. ;Kershaw, G. R. ;Tiffet, C. P. ;Cuttelod, S. ;Gavras, I. ;Vukovich, R. A. ;McKinstry, D. N. Anti-hypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. N. Engl. J. Med. 1978,298,991-995.

[0579] 7. Corvol, P. New Therapeutic Prospects of Renin-Angiotensin System Inhibition. Clin. Exp. Hypertens. , Part A 1989, A11 (Suppl. 2), 463-470.

[0580] 8. Berecek, K. H. ;King, S. J. ;Wu, J. N. Angiotensin-Converting Enzyme and Converting Enzyme Inhibitors. Cellular and Molecular Biology of the Renin-Angiotensin System ;CRC Press :Boca Raton, FL,1993 ;pp 183-220.

[0581] 9. Waeber, B. ;Nussberger, J. ;Brunner, H. R. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors in Hypertension. In Hypertension :Pathophysiology, Diagnosis and Management ;Laragh, J. H. , Brenner, B. M. , Eds ;Raven Press :New York,1990 ;pp 2209-2232.

[0582] 10. (a) Lindgren, B. R. ;Andersson, R. G. G. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Their Influence on Inflammation, Bronchial Reactivity and Cough. Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 1989,4,369-380. (b) Ondetti, M. A. ;Cushman, D. W. Inhibition of the Renin-Angiotensin System :A New Approach to the Therapy of Hypertension. J. Med. Chem. 1981,24,355-361.

[0583] 11. (a) Wexler, R. R. ;Greenlee, W. J. ;Irvin, J. D. ;Goldberg, M. R. ;Prendergast, K. ;Smith, R. D. ;Timmermans, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II receptor antagonists :the next generation in antihypertensive therapy. J. Med. Chem. 1996,39,625-655. (b) Timmermans, P. B. M. W. M. ;Carini, D. J. ;Chiu, A. T. ;Duncia, J. V. ;Price, W. A. , Jr. ;Wells, G. J. ;Wong, P. C. ;Wexler, R. R. ;Johnson, A. L. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. Am. J. Hypertens. 1990,3,599-604. (c) Levens, N. R. ;de Gasparo, M. ;Wood, J. M. ;Bottari, S. P. Could the Pharmacological Differences Observed Between Angiotensin II Antagonists and Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme be Clinically Beneficial ? Pharmacol. Toxicol. 1992,71,241-249. (d) Timmermans, P. B. M. W. M. ;Wong, P. C. ;Chiu, A. T. ;Herblin, W. F. ;Benfield, P. ;Carini, D. J. ;Lee, R. J. ;Wexler, R. R. ;Saye, J. A. M. ;

Smith, R. D. Angiotensin II Receptors and Angiotensin II Receptor Antagonists. Pharmacol. Rev. 1993, 45, 205-251. (e) Bottari, S. P. ; de Gasparo, M. ; Steckelings, U. M. ; Levens, N. R. Angiotensin II Receptor Subtypes : Characterization, Signalling Mechanisms, and Possible Physiological Implications. Front. Neuroendocrinol. 1993, 14, 123-171. 12. (a) Moore, G. ; Smith, J. ; Baylis, B. ; Matsoukas, J. Design and Pharmacology of Peptide Mimetics. Adv. Pharmacol. (San Diego) 1995, 6, 91-141. (b) Giannis, A. ; Bubsam, F. Peptidomimetics in Drug Design. Adv. Drug. Res. 1997, 29, 1-78. (c) Adang, A. ; Hermkens, P. ; Linders, J. ; Ottenheijm, H. ; Staveren, C. Case Histories of Peptidomimetics : Progression from Peptides to Drugs. J. R. Neth. Chem. Soc. 1994, 113, 63-78.

[0584] 13. (a) Sasaki, K. ; Yamano, Y. ; Bardhan, S. ; Iwai, N. ; Murray, J. J. ; Hasegawa, M. ; Matsuda, Y. ; Inagami, T. Cloning and Expression of a Complementary DNA Encoding a Bovine Adrenal Angiotensin II Type-1 Receptor. Nature 1991, 351, 230-233. (b) Murphy, T. J. ; Alexander, R. W. ; Griendling, K. K. ; Runge, m. S. ; Bernstein, K. E. Isolation of a cDNA Encoding the Vascular Type-1 Angiotensin II Receptor. Nature 1991, 351, 233-236.

[0585] 14. (a) Duncia, J. V. ; Chiu, A. T. ; Carini, D. J. ; Gregory, G. B. ; Johnson, A. L. ; Price, W. A. ; Wells, G. J. ; Wong, P. C. ; Calabrese, J. C. ; Timmermans, P. B. M. W. M. The Discovery of Potent Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists : A New Class of Potent Antihypertensives. J. Med. Chem. 1990, 33, 1312-1329. (b) Carini, D. J. ; Duncia, J. V. ; Johnson, A. L. ; Chiu, A. T. ; Price, W. A. ; Wong, P. C. ; Timmermans, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists : N-[(Benzyloxy)benzyl]imidazoles and Related Compounds as Potent Antihypertensives. J. Med. Chem. 1990, 33, 1330-1336.

[0586] 15. Carini, D. J. ; Duncia, J. V. ; Aldrich, P. E. ; Chiu, A. T. ; Johnson, A. L. ; Pierce, M. E. ; Price, W. A. ; Santella, J. B. , III. ; Wells, G. J. ; Wexler, R. R. ; Wong, P. C. ; Yoo, S. E. ; Timmermans, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists : The Discovery of a Series of N-(Biphenylmethyl)-imidazoles as Potent, Orally Active Antihypertensives. J. Med. Chem. 1991, 34, 2525-2547.

[0587] 16. Duncia, J. V. ; Carini, D. J. ; Chiu, A. T. ; Pierce, M. E. ; Price, W. A. ; Smith, R. D. ; Wells, G. J. ; Wong, P. C. ; Wexler, R. R. ; Johnson, A. L. ; Timmermans, P. B. M. W. M. DuP 753 Losartan Potassium (MK-954). Drugs Future 1992, 17, 326-331.

[0588] 17. (a) Ashton, W. T. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. Exp. Opin. Invest. Drugs 1994, 3, 1105-1142. (b) Buhlmayer, P. Angiotensin II Antagonists : Patent Activity since the Discovery of DuP 753. Curr. Opin. Ther. Pat. 1992, 2, 1693-1718. (c) Wexler, R. R. ; Greenlee, W. J. ; Irvin, J. D. ; Goldberg, M. R. ; Prendergast, K. ; Smith, R. D. ; Timmermans, P. B. M. W. M. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists : The next Generation in Antihypertensive Therapy. J. Med. Chem. 1996, 39, 625-656.

- [0589] 18. Bradbury, R. H. ;Allot, C. P. ;Dennis, M. ;Fisher, E. ;Major, J. S. ;Masek, B. B. ; Oldham, A. A. ;Russell, S. T. New nonpeptide Angiotensin II receptor antagonists. 2. Synthesis, biological properties, and structure-activity relationships of 2-alkyl-4-(biphenylmethoxy)quinoline derivatives. *J. Med. Chem.* 1992, 34, 4027-4038.
- [0590] 19. Masek, B. B. ;Merchant, A. ;Matthew, J. B. Molecular shape comparison of Angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1230-1238.
- [0591] 20. Theodoropoulou, E. ;Mavromoustakos, T. ;Panagiotopoulos, D. ;Matsoukas, J. M. ;Smith, J. Superimposition of potent non-peptide AT1 receptor antagonists with Angiotensin II. *Lett. Pept. Sci.* 1996, 3, 209-215.
- [0592] 21. Easthope, S. E. ;Jarvis, B. Candesartan cilexetil :an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002, 62(8), 1253-1287.
- [0593] 22. Rabbat, C. G. Irbesartan was renoprotective in patients with type 2 diabetes, hypertension, and microalbuminuria. *ACP J Club.* 2002, 136(3), 82-84.
- [0594] 23. Cheng-Lai, A. Eprosartan :an angiotensin-II receptor antagonist for the management of hypertension. *Heart Dis.* 2002, 4(1), 54-59.
- [0595] 24. (a) Maillard, M. P. ;Rossat, J. ;Brunner, H. R. ;Burnier, M. Tasosartan, enoltasosartan, and angiotensin II receptor blockade :the confounding role of protein binding. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 295(2), 649-654. (b) Rippin, J. ;Bain, S. C. ;Barnett, A. H. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications.* 2002, 16(3), 195-200.
- [0596] 25. Brunner, H. R. ;Gavras, H. Angiotensin blockade for hypertension :a promise fulfilled. *The Lancet* 2002, 359, 990-992.
- [0597] 26. Polevaya, L. ;Mavromoustakos, T. ;Zoumboulakis, P. ;Crdadolnik, S. ;Roumelioti, P. ;Giatas, N. ;Mutule, I. ;Vlahakos, D. ;Iliodromitis, E. ;Kremastinos, D. ;Matsoukas, J. Synthesis and Study of a Cyclic Angiotensin II Antagonist Analogue Reveals the Role of *-*Interactions in the C-terminal Aromatic Residue for Agonist Activity and its Structure Resemblance with AT1 Non-peptide Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 1639-1647.
- [0598] 27. (a) Moore, G. J. ;Ganter, R. C. ;Matsoukas, J. M. ;Hondrelis, J. ;Agelis, G. ; Barlos, K. , Wilkinson, S. ;Sandall, J. ;Fowler, P. Receptor interactions of the position 4 side chain of angiotensin II analogues :Importance of aromatic ring quadrupole. *J. Mol. Rec.* 1994, 7, 251-256. (b) Turner, R. J. ;Matsoukas, J. M. ;Moore, G. J. Fluorescence properties of Angiotensin II analogues in receptor-simulating environments :relationship between tyrosinate fluorescence lifetime and biological activity. *Biochim. Biophys. Acta* 1991, 1065, 21-28.
- [0599] 28. (a) Matsoukas, J. M. ;Agelis, G. ;Hondrelis, J. ;Yamdagni, R. ;Wu, Q. ;Ganter, R. ;Smith, J. ;Moore, D. ;Moore, G. J. Synthesis and biological activities of Angiotensin II, Sarilesin and Sarmesin analogues containing Aze or Pip

atposition 7:conformational properties of[Sar¹,Aze⁷]ANG II determined bynuclear overhauser effect(NOE)enhancement spectroscopy. J. Med. Chem. 1993, 36,904-911. (b)Matsoukas, J. M. ;Yamdagni, R. ;Moore, G. J. ¹HNMR Studies of Sarmesin and[Des¹]Sarmesin conformation in dimethylsulfoxide by Nuclear Overhauser. Effect(NOE)enhancement spectroscopy:folding of the N-and C-terminal domains. Peptides 1990,11,367-374.

[0600] 29. Mavromoustakos, T. ;Kolocouris, A. ;Zervou, M. ;Roumelioti, P. ; Matsoukas, J. ;Weisemann, R. An Effort to Understand the Molecular Basis ofHypertension through the Study of Conformational Analysis of Losartan andSarmesin Using a Combination of Nuclear Magnetic ResonanceSpectroscopy and Theoretical Calculations. J. Med. Chem. 1999,42,1714-1722.

[0601] 30. Wahhab, A. ;Smith, J. R. ;Ganter, R. C. ;Moore, D. M. ;Hondrelis, J. ; Matsoukas, J. ;Moore, G. J. Imidazole Based Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists. Arzn.-Forsch. /Drug Research 1993,43(1),11,1157-1168.

[0602] 31. Meyers, A. I. ;Mihelich, E. D. Oxazolines. XXII. Nucloephilic AromaticSubstitution on Aryl Oxazolines. An Efficient Approach to UnsymmetricallySubstituted Biphenyls and o-Alkyl Benzoic Acids. J. Am. Chem. Soc. 1975,977383-7385.

[0603] 32. Dordor, I. M. ;Mellor, J. M. Reaction of Oxazolines with Phosphorus Oxychloride. Tetrahedron Lett. 1983,1437-1440.

[0604] 33. Duncia, J. V. ;Pierce, M. E. ;Santella, J. B. Three Synthetic Routes to aSterically Hindered Tetrazole. A New One-Step Mild Conversion of anAmide into a Tetrazole. J. Org. Chem. 1991,56,2395-2400.

[0605] 34. (a) Barlos, K. ;Papaioannou, D. ;Theodoropoulos, D. Efficient "one-pot" Synthesis of N-trityl Amino Acids. J. Org. Chem. 1982, 47,1324. (b) Athanasopoulos, C. ;Balayiannis, G. ;Karigiannis, G. ;Papaioannou D. A. N-Tritylamino Acids in the Synthesis of Analogs of Bioactive Compounds forStructure-Activity Relationship Studies. IOS Press 1999,22,137-151.

[0606] 35. Athanassopoulos, P. ;Barlos, K. ;Gatos, D. ;Hatzi, O. ;Tzavara, C. Application of 2-Chlorotrityl Chloride in Convergent Peptide Synthesis. Tetr. Lett. 1995,36,5645-5648.

[0607] 36. Barlos, K. ;Gatos, D. 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl/ tbutyl-basedconvergent protein synthesis. Biopolymers. 1999,51(4),266-278.

[0608] 37. Krambovitis, E. ;Hatzidakis, G. ;Barlos, K. Preparation of MUC-1 oligomersusing an improved convergent solid-phase peptide synthesis. J Biol Chem. 1998,273(18),10874-10879.

[0609] 38. Matsoukas, J. M. ;Hondrelis, J. ;Keramida, M. ;Mavromoustakos, T. ; Makriyannis, A. ;Yamdagni, R. ;Wu, Q. ;Moore, J. Role of the N-terminalDomain of ANG II and[Sar¹]ANGII on Conformation and Activity. J. Biol. Chem. ,1994,269,

5303-5312.

[0610] 39. Matsoukas, J. M. ;Agelis, G. ;Wahhab, A. ;Hondrelis, J. ;Panagiotopoulos, D. ;Yamdagni, R. ;Wu, Q. ;Mavromoustakos, T. ;Maia, H. L. S. ;Ganter, R. ;Moore, G. J. Differences in Backbone Structure between Angiotensin II Agonists and Type I Antagonists. J. Med. Chem. 1995, 38, 4660-4669.

[0611] 40. Matsoukas, J. M. ;Cordopatis, P. ;Belte, U. ;Goghari, M. H. ;Ganter, R. C. ;Franklin, K. J. ;Moore, G. J. Importance of the N-terminal domain of the type II angiotensin antagonist Sarmesin for receptor blockade. J. Med. Chem. 1998, 31, 1418-1421.

[0612] 41. Matsoukas, J. M. ;Goghari, M. A. ;Scanlon, M. N. ;Franklin, K. J. ;Moore, G. J. Synthesis and biological activities of analogues of angiotensin II and III containing O-methyltyrosine and D-tryptophan. J. Med. Chem. 1985, 28, 780-783.

[0613] 42. (a) Matsoukas, J. ;Hondrelis, J. ;Agelis, G. ;Barlos, K. ;Gatos, D. ;Ganter, R. ;Moore, D. ;Moore, G. Novel Synthesis of Cyclic Amidelinked Analogues of Angiotensin II and III. J. Med. Chem. 1994, 37, 2958-2969. (b) Vlahakos, D. V. ;Matsoukas, J. M. ;Ancans, J. ;Moore, G. J. ;Iliodromitis, E. K. ;Marathias, K. P. ;Kremastinos, D. Th. Biological Activity of the Novel Cyclic Angiotensin II Analogues [Sar¹, Lys³, Glu⁵]ANG II. Letters in Peptide Science (LIPS) 1996, 3, 191-194.

[0614] 43. Plevaya, L. ;Mavromoustakos, T. ;Zouboulakis, P. ;Grdadolnik, S. G. ;Roumelioti, P. ;Giatas, N. ;Mutule, I. ;Keivish, T. ;Vlahakos, D. V. ;Iliodromitis, E. K. ;Kremastinos, D. T. ;Matsoukas, J. Synthesis and study of a cyclic angiotensin II antagonist analogue reveals the role of π - π interactions in the C-terminal aromatic residue for agonist activity and its structure resemblance with AT(1) non-peptide antagonists. Bioorg Med Chem. 2001, 6, 1639-1647.

[0615] 44. Matsoukas, J. ;Ancas, J. ;Mavromoustakos, T. ;Kolocouris, A. ;Roumelioti, P. ;Vlahakos, D. ;Yamdagni, R. ;Wu, Q. ;Moore, G. The bioactive conformation of Angiotensin II. The design and synthesis of a potent Angiotensin II cyclic analogue confirms the ring cluster receptor conformation of the hormone. Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 1-10.

[0616] 45. Roumelioti, P. ;Plevaya, L. ;Mavromoustakos, T. ;Zouboulakis, P. ;Giatas, N. ;Mutule, I. ;Keivish, T. ;Zoga, A. ;Vlahakos, D. V. ;Iliodromitis, E. K. ;Kremastinos, D. T. ;Matsoukas, J. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Cyclic Angiotensin II Analogues with 3,5-Side-Chain Bridges: Role of C-Terminal Aromatic Residue and Ring Cluster for Activity and Implications in the Drug Design of AT1 Non Peptide Antagonists. Bioorg Med Chem. , 2002 12, 2627-2633.

[0617] 46. Vlahakos, D. V. ;Kosmas, E. N. ;Dimopoulou, I. ;Ikonou, E. ;Jullien, G. ;Vassilakos, P. ;Marathias, K. P. Association Between Activation of the Renin-Angiotensin System and Secondary Erythrocytosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Med. 1999, 106 (2), 158-164.

- [0618] 47. Polevaya, L. ;Roumelioti, P. ;Mavromoustakos, T. ;Zoumpoulakis, P. ; Giatas, N. ;Mutule, I. ;Keivish, T. ;Zoga, A. ;Vlahakos, D. ;Iliodromitis, E. ; Kremastinos, D. ;Matsoukas, J. Design, synthesis and biological evaluation of cyclic angiotensin II analogues with 3,5 side-chain bridges :Role of C-terminal residue and positions 3,5 for activity. In Drug Discovery and Design :Medical Aspects, Vol. 55, Matsoukas, J. , Mavromoustakos, T. , Eds. ;IOS Press :The Netherlands, 2002 ;pp 3-12.
- [0619] 48. ^1H -NMR Studies of $[\text{Sar}^1]$ Angiotensin II Conformation by Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy in the Rotating Frame (ROESY) : Clustering of the Aromatic Rings in Dimethylsulfoxide, J. Matsoukas*, G. Bigam, N. Zhou and G. Moore, Peptides, 11, 359-366, (1990).
- [0620] 49. Tyrosinate Fluorescence Life Times for Oxytocin and Vasopressin in Receptor Simulating Environments :Relationship to Biological Activity and ^1H -NMR Data, R. J. Turner, J. M. Matsoukas, G. J. Moore, Bioch. Bioph. Res. Commun. , 171, 996-1001, (1990).
- [0621] 50. Influence of Polyfluorination of the Phenylalanine Ring of Angiotensin II on Conformation and Biological Activity, P. R. Bovy, D. P. Getman, J. M. Matsoukas and G. J. Moore, Biochimica et Biophysica Acta, 1079, 23-28, (1991).
- [0622] 51. Receptor Interactions of the Position 4 Side Chains of Angiotensin II Analogues :Importance of Aromatic Ring Quadrupole, G. J. Moore, R. C. Ganter, J. M. Matsoukas, J. Hondrelis, G. Agelis, K. Barlos, S. Wilkinson, J. Sandall and P. Fowler, J. Mol. Rec. , 7, 251-256, (1994).
- [0623] 52. Advances in Antihypertensive Therapy :Non-Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists as Potent Therapeutic Agents, J. Smith, A. Wahhab, J. Hondrelis, R. Ganter, D. Moore, J. M. Matsoukas and G. J. Moore, Letters in Peptide Science (LIPS), 1996, 3, 169-174 (Guest Editor of Special Issue).
- [0624] 53. Design and Synthesis of Thrombin Receptor-Derived Non-Peptide Mimetics Utilizing a Piperazine Scaffold, K. Alexopoulos, P. Fatseas, E. Melissari, D. Vlahakos, J. Smith, T. Mavromoustakos, M. Saifeddine, G. Moore, M. Hollenberg, J. Matsoukas, Bioorganic and Medicinal Chemistry 1999, 7, 1033-1041.
- [0625] 54. Structural Comparison Between Type I and Type II Antagonists : Possible Implications in the Drug Design of AT1 Antagonists, P. Roumelioti, T. Tselios et al, Bioorg. And Med. Chem. Letters 2000, 10, 1-4.
- [0626] 55. In Hypertension Mechanisms ;Harcourt Brace Jovanovich, Page I. H. , New York 1987, 347-470.
- [0627] 56. McArdavey D. , Robertson, J. I. S. , Drugs 1990, 40, 326.
- [0628] 57. Ondetti, M. A. , Rubin, A. , Cushman D. W. , Science 1977, 196, 441.
- [0629] 58. Timmermans P. B. M. W. M. , Wong, P. C. , Chiu A. T. , Herblin W. F. , Trends Pharmacol. Sci. 1991, 12, 55-62.

- [0630] 59. Duncia J. V., Chiu A. T., Carini D. J., Gregory, G. B., Johnson A. L., Price W. A., Wells G. J., Wong P. C., Calabrese J. C., Timmermans P. B. M. W. M., J. Med. Chem. 1990, 33, 1312.
- [0631] 60. Duncia J. V., Carini D. J., Chiu A. T., Johnson A. L., Price W. A., Wong P. C., Wexler R. R., Timmermans P. B. M. W. M., Med. Res. Rev. 1992, 12, 149.
- [0632] 61. In Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, Timmermans B. M. W. M., Carine D. J., Chiu A. T., Duncia J. V., Price W. A., Wells G. J., Wong P. C., Wexler R. R., Johnson A. L., Raven Press: New York, 1990, 2351-2360.
- [0633] 62. Safety and efficacy of eprosartan, a new angiotensin II receptor blocker, N. H. Shusterman, American Heart Journal, 138, S238-S245, (1999).
- [0634] 63. The efficacy and tolerance of one or two daily doses of eprosartan in essential hypertension, Journal of Hypertension, 17, 129-136, (1999).
- [0635] 64. Pharmacokinetics of eprosartan in healthy subjects, patients with hypertension and special population, M. B. Bottorff, D. M. Tenero, Pharmacotherapy, 19, 73S-78S, (1999).
- [0636] 65. Review of eprosartan: A new angiotensin II receptor antagonist: Summary, D. A. Sica, Pharmacotherapy, 19, 108S-109S, (1999).
- [0637] 66. Treatment with the angiotensin II antagonist valsartan in patients with chronic renal failure and hypertension, J. Plum, B. Bunten, R. Nemeth, B. Grabensee, Nephrology Dialysis Transplantation, 14, 25-27, (1999).
- [0638] 67. Effect of valsartan on renal function in patients with hypertension and stable renal insufficiency, H. D. Faulhaber, J. F. Mann, G. Stein, L. Jansa, Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental, 60, 170-183, (1999).
- [0639] 68. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension, P. A. Thurmman, P. Kenedi, A. Schmidt, S. Harder, N. Rietbrock, Circulation, 98, 2037-2042, (1998).
- [0640] 69. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension, Markham, K. L. Goa, Drugs, 54, 299-311, (1997).
- [0641] 70. Effects of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension, L. Ghiadoni, A. Virdis, A. Magagna, S. Taddei, A. Salvetti, Hypertension, 35, 501-506, (2000).
- [0642] 71. Candesartan cilexetil: an angiotensin II receptor blocker, A. Stoukides, H. J. Mc Voy, A. F. Kaul, Annals of Pharmacology, 33, 1287-1298, (1999).
- [0643] 72. Candesartan: A new generation angiotensin II AT1 receptor blocker: Pharmacology, antihypertensive efficacy, renal function, and renoprotection, P. Morsing, Journal of the American Society of Nephrology, 10, S248-S254, (1999).
- [0644] 73. Candesartan cilexetil: A review of its use in essential hypertension, K. J. McClellan, K. L. Goa, Drugs, 56, 847-869, (1998).
- [0645] 74. Metabolites of the angiotensin II antagonist tasosartan: The

importance of a second acidic group, J. W. Ellingboe, M. D. Collini, D. Quagliato, J. Med. Chem., 41, 4251-4260, (1998).

[0646] 75. Effects of angiotensin antagonism with losartan on regional and systemic haemodynamics in hypertensive patients, Rhaume, P. H. Waib, Y. Lacourciere, J. Cleroux, Journal of Hypertension, 16, 2085-2089, (1998).

[0647] 76. Tolerability profile of losartan, a long-acting angiotensin II AT1 receptor blocker, in the treatment of patients with essential hypertension, S. Oparil, A. Gradman, V. Papademetriou, M. Weber, Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental, 58, 930-943, (1997).

[0648] 77. Blood pressure control: A review on irbesartan, B. Waeber, European Heart Journal, Supplement, 2, B2-B7, (2000).

[0649] 78. Safety of irbesartan in the treatment of mild to moderate systemic hypertension, T. A. Simon, R. T. Gelarden, S. A. Freitag, K. B. Kassler-Taub, R. Davies, The American Journal of Cardiology, 82, 179-182, (1998).

[0650] 79. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension, J. C. Gillis, A. Markham, Drugs, 54, 885-902, (1997).

[0651] 80. Clinical overview of irbesartan: Expanding the therapeutic window in hypertension, J. Man in't Veld, Journal of Hypertension, Supplement, 15, S27-S33, (1997).

[0652] 81. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension, E. Karlberg, L. E. Lins, K. Hermansson, Journal of Hypertension, 17, 293-302, (1999).

[0653] 82. The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension, J. M. Neutel, D. H. G. Smith, P. A. Reilly, International Journal of Clinical Practice, 53, 175-178, (1999).

[0654] 83. Hypotensive effects of the angiotensin II antagonist telmisartan in conscious chronically-instrumented transgenic rats, J. C. A. Van Meel, N. Redemann, R. M. Haigh, Arzn.-Forsch./Drug Research, 46, 755-759, (1996).

[0655] 84. An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients, H. Gavras, H. R. Brunner, J. H. Laragh, J. E. Sealey, I. Gavras, R. A. Vukovich, N. Engl. J. Med. 291, 817-821, (1974).

[0656] 85. Angiotensin II inhibition: treatment of congestive cardiac failure in a high-renin hypertension, H. Gavras, A. Flesas, T. J. Ryan, H. R. Brunner, D. P. Faxon, I. Gavras, JAMA, 238, 880-882, (1997).

[0657] 86. Suppressing sympathetic activation in congestive heart failure. A. J. Manolis, C. Olympios, M. Sifaki, S. Handanis, M. Bresnaban, I. Gavras, H. Gavras,

Hypertension,26,719-724, (1995).

[0658] 87. Combined sympathetic suppression and angiotensin converting enzymeinhibition in congestive heart failure, A. J. Manolis, C. Olympios, M. Sifaki, S. Handanis, D. Cokkinos, M. Bresnahan, I. Gavras, H. Gavras, Hypertension,29(part 2), 525-530, (1997).

[0659] 88. Effects of specific inhibitor of the vascular action of vasopressin in humans, H. Gavras, A. B. Ribeiro, O. Kohlmann, M. Saragoca, R. A. Mulinari, I. Gavras, Hypertension,6(Suppl1),156-160, (1984).

[0660] 89. Synthesis and some pharmacologic properties of five novel V1or Z1/V2antagonists of AVP, B. Lammek, Y. X. Wang, I. Derdowska, R. franco, H. Gavras, Peptides,10,1109-1112, (1989).

[0661] 90. Oral administration of DuP753, a specific angiotensin II receptor antagonist, to normal male volunteers, Y. Christen, B. Waeber, J. Nussberger, M. Porchet, R. m. Borland, R. J. Lee, K. Maggon, L. Shu, P. B. M. W. M. Timmermans, H. R. Brunnear, Circulation,83,1333-1342, (1991).

[0662] 91. Regioselective alkylation in ionic liquids, Martyn J. Earle, Paul B. McCormac and Kenneth R. Seddon, Chem.

[0663] 92. Commun. 2245-2246 (1998).