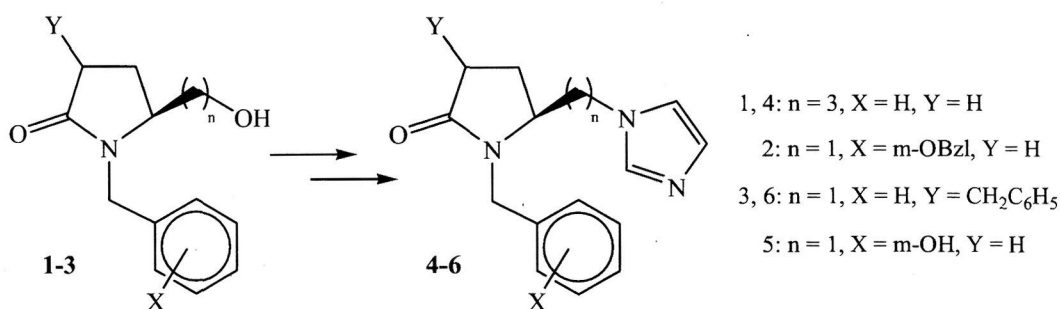


ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΠΥΡΡΟΛΙΔΙΝΟΝΩΝ

Π. Μουτεβελή- Μινακάκη,¹ Κ. Γεωργικοπούλου,¹ Θ. Μαυρομούστακος² και Γ. Κόκοτος¹¹Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστημιόπολη, Αθήνα 15771, Ελλάδα²Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, Ελλάδα

Οι ανταγωνιστές AT1 αποτελούν μία νέα γενιά φαρμάκων για τη ρύθμιση της πίεσης, που σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν έτσι ώστε να μιμούνται το C-τελικό άκρο της Αγγειοτασίνης II (Ang II). Η ανάλυση διαμόρφωσης της Ang II και των παραγώγων της, καθώς και των ανταγωνιστών AT1 που ανήκουν στην τάξη μορίων των SARTANs μας οδήγησε στον σχεδιασμό και τη σύνθεση της (5S)-1-βενζυλο-5-(1H-ιμιδαζολ-1-υλομεθυλο)-2-πυρρολιδιόνης, με ικανοποιητική βιολογική δραστηριότητα (71% της δράσης του φαρμάκου losartan) [1]. Νέα ανάλογα συντέθηκαν ως εξής: Η αλκοόλη **1** με επιμηκυμένη ανθρακική αλυσίδα, που προήλθε από τον κατάλληλο υποκατεστημένο μεθυλεστέρα του (S)-πυρογλουταμικού οξέος μέσω κατάλληλων μετατροπών, ενεργοποιήθηκε προς τοζυλεστέρα και αντέδρασε με μετά λιθίου άλας του ιμιδαζολίου προς την ένωση **4**. Η αλκοόλη **2**, που προέκυψε επίσης από τον κατάλληλο (S)-πυρογλουταμικό εστέρα, μετατράπηκε στο ιμιδαζολυλο-παράγωγο **5** – μέσω ενδιάμεσου τοζυλεστέρα όπως περιγράφηκε παραπάνω – και μετά από μία πρόσθετη τελική υδρογόνωσή της για την απομάκρυνση της βενζυλο-προστατευτικής ομάδας. Η ένωση **3**, που προήλθε από το N-βενζυλο-(S)-πυρογλουταμικό οξύ, μετά από την εισαγωγή σε ενολική θέση της βενζυλομάδας με βενζυλοβρωμίδιο και LiHMDS, έδωσε τελικά την ένωση **6** κάτω από παρόμοιες συνθήκες. Η βιολογική δράση της ένωσης **4** είναι <70% σε σύγκριση με εκείνη του losartan, ενώ ο έλεγχος της βιολογικής δράσης των ενώσεων **5**, **6** βρίσκεται υπό εξέλιξη.



SYNTHESIS OF NEW ANTIHYPERTENSIVE PYRROLIDINONES

P. Moutevelis-Minakakis,¹ K. Georgikopoulou,¹ T. Mavromoustakos,² and G. Kokotos¹¹University of Athens, Department of Chemistry, Panepistimiopolis, Athens 157 71, Greece²Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece

AT1 antagonists constitute a new generation of drugs for pressure regulation and are designed and synthesized to mimic the C-terminal segment of Angiotensin II (Ang II). Conformational analysis of Ang II and its derivatives as well as the AT1 antagonists belonging to SARTANs class of molecules led to the design and synthesis of (5S)-1-benzyl-5-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-pyrrolidinone, with considerable bioactivity (71% compared to the drug losartan) [1]. Novel analogues were synthesized as follows: the elongated alcohol **1**, derived from the appropriate N-substituted methyl (S)-pyroglutamate after suitable transformations, was activated to the tosylate and reacted with lithium imidazole to give compound **4**. Alcohol **2**, also derived from the appropriate (S)-pyroglutamate, was converted to the imidazolyl-derivative **5** – through the intermediate tosylate as described above – after a final additional hydrogenation to remove the benzyl protecting group. Compound **3**, derived from the N-benzyl (S)-pyroglutamic acid after the introduction of the benzyl group to the enolate position by treatment with benzyl bromide and LiHMDS, finally gave compound **6** under similar conditions. The bioactivity of compound **4** is <70% compared to losartan, whereas the bioactivity of **5**, **6** is under investigation.

[1]. Moutevelis-Minakakis, P., Gianni, M., Stougiannou, H., Zoumpoulakis, P., Zoga, A., Vlahakos, A.D., Iliodromitis, E., and Mavromoustakos, T., Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 1737.