

(11) **EE 200300500 A**(51) Int. Cl.7: **C07D 471/04**
A61K 31/55
A61P 9/04(12) **PATENDITAOTLUS**

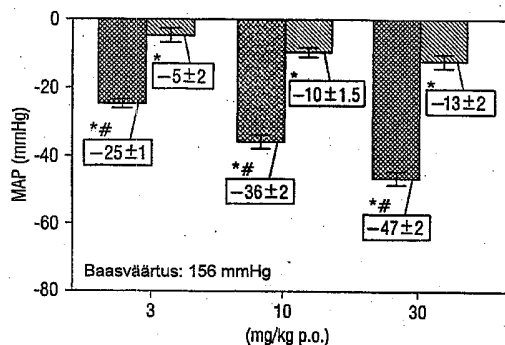
(21) Patenditaotluse number:	P200300500	(71) Patenditaotleja:	Aventis Pharma Deutschland GmbH Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, DE
(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku faasi esitamise kuupäev:	11.11.2003	(72) Leiutise autorid:	Autorite loetelu lisalehel
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number:	PCT/EP02/03668	(74) Patendivolinik:	Harald Tehver Patendibüroo Turvaja OÜ Kaupmehe 8, 10114 Tallinn, EE
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev:	03.04.2002		
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev:	15.12.2003		
(30) Prioriteediandmed:	12.04.2001 US 60/283305 08.08.2001 GB 0119305.1		

(54) **Merkaptoatsetüülamiidi derivaadid, nende valmistamismeetod, farmatseutiline kompositsioon ja selle valmistamismeetod**

(57) Leiutis käsitleb teatud tüüpi merkaptoatsetüülamiidi derivaate valemiga I. Kirjeldatakse ka neid ühendeid sisaldavaid farmatseutilisi kompositsioone ning nende ühendite valmistamismeetodeid. Samuti kirjeldatakse nende ühendite kasutamist angiotensiini konverteasi ja neutraalse endopeptidaasi inhibeerimiseks ning hüpertensiooni ja kaasasindinud südamepuudulikkuse raviks.

(57) This invention discloses and claims a series of mercaptoacetyl-
amide derivatives of formula (I). Also disclosed and claimed are
pharmaceutical compositions incorporating these compounds and
processes for preparing said compounds. The use of said com-
pounds for inhibition of the enzymes angiotensin converting
enzyme and neutral endopeptidase, and for the treatment of
hypertension and congestive heart failure are also disclosed and
claimed.

**Annusest sõltuv vererõhu vähenemine spontaanselt
hüpertensivsetel rottidel pärast MDL 107 688 ja
MDL 100 240 peroraalset manustamist -
telemeetrilised mõõtmised**



n=6 / rühm
*p<0,05 vs baasväärtus
#p<0,05 vs MDL 100 240

▨ MDL 107 688 on [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-atsetüül-tio-3-
metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-
oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhape

▨ MDL 100 240 on [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[1-okso-2(S)-atsetüül-
tio-3-fenüülpropüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-
oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhape

(72) Leiutise autorid:

Gary A. Flynn
9750 N. Cliff View Place, Tucson AZ 85737, US

Shujaath Mehdi
43 N. 14th Avenue, Appartment 2, Manville, NJ 08835, US

Jack Roger Koehl
168 Aster Court, Whitehouse Station, NJ 08889, US

Barbara Ann Anderson
239 Forestwood Drive, Cincinnati, OH 45216, US

Manfred Gerken
Lahnblick 13, 35041 Marburg, DE

Bernd Jablonka
Im Wingert 5, 61440 Oberursel, DE

Heinz-Werner Kleemann
Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim, DE

Wolfgang Linz
Huxelrebenweg 54, 55129 Mainz, DE

Werner Seiz
Gartenstrasse 42, 60596 Frankfurt am Main, DE

Bernhard Seuring
Frankfurter Strasse 19, 65719 Hofheim, DE

**MERKAPTOATSETÜÜLAMIIDI DERIVAADID, NENDE
VALMISTAMISMEETOD, FARMATSEUTILINE KOMPOSITSIOON JA
SELLE VALMISTAMISMEETOD**

- 5 See patenditaotlus põhineb USA esialgsel taotlusel nr 60/283305, mis on sisse antud 12. aprillil 2001.

LEIUTISE TAUST

10 **1. Tehnikavaldkond**

Käesolev leiutis käsitleb uusi ühendeid, millel on angiotensiini konverteasi inhibeeriv toime ja neutraalset endopeptidaasi inhibeeriv toime, ning nende ühendite valmistamismeetodeid. See leiutis käsitleb ka farmatseutilisi kompositsioone, mis
15 sisaldavad niisuguseid duaalse inhibeeriva toimega ühendeid või nende farmatseutiliselt vastuvõetavaid sooli ning nende kasutamist ravimite valmistamisel.

2. Tehnika tase

20 Angiotensiini konverteas (ACE) on peptidüüldipeptidaas, mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni angiotensiin II-ks. Angiotensiin II on vasokonstriktor, mis stimuleerib ka aldosterooni sekretsiooni neerupealise koore poolt. ACE inhibeerimine takistab nii angiotensiin I konversiooni angiotensiin II-ks kui ka bradükiniini metabolismi, mille
25 tulemusel väheneb vereringes angiotensiini ja aldosterooni hulk ja suureneb bradükiniini kontsentratsioon. Lisaks nendele neurohormonaalsetele muutustele täheldatakse perifeerse takistuse vähenemist vereringele ja vererõhu langust, eriti kõrge tsirkuleeriva reniinitasemega isikutel. ACE inhibeerimisega seotud muude farmakoloogiliste efektide hulka kuuluvad vasaku vatsakese hüpertroofia taandumine, südamepuudulikkuse kliiniliste tundemärkide paranemine ja suremuse langus
30 kaasasündinud südamepuudulikkusega (CHF - *congestive heart failure*) patsientidel või vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel pärast müokardi infarkti.

Neutraalne endopeptidaas (NEP) on ensüüm, mis vastutab atriaalse natriureetilise peptiidi (ANP) metabolismi eest. NEP inhibeerimise tulemusena suurenevad ANP kontsentratsioonid, mis omakorda soodustab natriureesi, diureesi ning vähendab intravaskulaarset (soonesisest) mahtu, venoosset tagasivoolu ja vererõhku. ANP vabaneb atriaalsete müotsüütide toimetel reaktsioonina atriaalsele venitusele või suurenenud intravaskulaarsele mahule. ANP suurenenud kontsentratsioonid plasmas on osutunud potentsiaalseks kompenseerivaks mehhanismiks mitmete haiguste korral, kaasa arvatud kaasasündinud südamepuudulikkus, neerupuudulikkus, essentsiaalne hüpertensioon ja tsirroos.

10

ANP sekretsioon atriaalsete müotsüütide poolt põhjustab veresoonte laienemist, diureesi, natriureesi ning reniini vabanemise ja aldosterooni sekretsiooni pärssimist. Seevastu angiotensiin II kutsub esile veresoonte ahenemise, naatriumi ja vee reabsorptsiooni ja aldosterooni produtseerimise. Need kaks hormonaalsüsteemi toimivad vastastikku vastassuundades või teineteist tasakaalustavalt, et säilitada normaalseid füsioloogilisi vaskulaarseid ja hemodünaamilisi vastuseid.

15

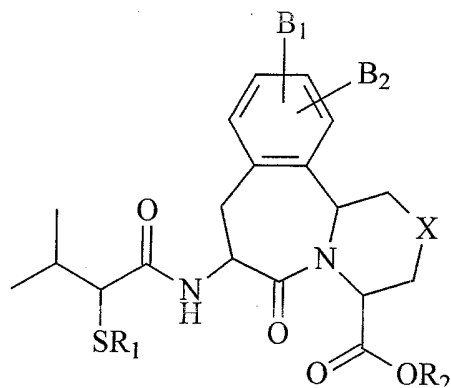
USA patendis 5430145 on kirjeldatud tritsüklilisi merkaptopatsetüülamiidi derivaate, mis on kasutatavad ACE ja NEP inhibiitoritena. Käesolev leiutis käsitleb spetsiifilisi ühendeid, mis on küll hõlmatud USA patendi 5430145 üldkirjeldusega, kuid millel on üllatavalt paremad ADME (absorptsiooni, jaotumuse, metabolismi ja ekskretsiooni) omadused võrreldes nimetatud patendikirjelduse näidetes toodud ühenditega.

25

LEIUTISE KOKKUVÕTE

Vastavalt sellele näeb käesolev leiutis ette ühendi valemiga I:

3



I

milles:

R_1 on vesinik, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ või atsüülrühm;

R_2 on vesinik, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül-, arüül(C_{1-4} -alküül)- või difenüülmetüülrühm;

X on $-(\text{CH}_2)_n$, kus n on täisarv 0 või 1, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$,



kus R_3 on vesinik, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm ja R_4 on $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-10}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm; ning

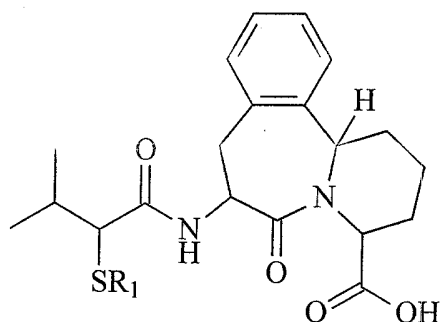
10 B_1 ja B_2 on kumbki teineteisest sõltumatult vesinik, hüdroksüülrühm või $-\text{OR}_5$, kus R_5 on $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm või, juhul kui B_1 ja B_2 on kinnitunud nendega külgnivate süsinikuaatomite külge, võivad B_1 ja B_2 moodustada koos nendega külgnivate süsinikuaatomitega benseenitsükli või metüleendioksürühma.

15

Ühes teostuses näeb käesolev leiutis ette ühendi valemiga I, milles R_1 on atsetüülrühm. Teises teostuses näeb see leiutis ette ühendi valemiga I, milles R_1 on vesinik. Järgmises teostuses näeb leiutis ette ühendi valemiga I, milles R_2 on vesinik. Järgmises teostuses näeb leiutis ette ühendi valemiga I, milles B_1 ja/või B_2 on vesinik.

20 Veel ühes teostuses näeb leiutis ette ühendi valemiga I, milles X on $-\text{CH}_2$.

Ühes teostuses näeb käesolev leiutis ette ühendi valemiga IA:

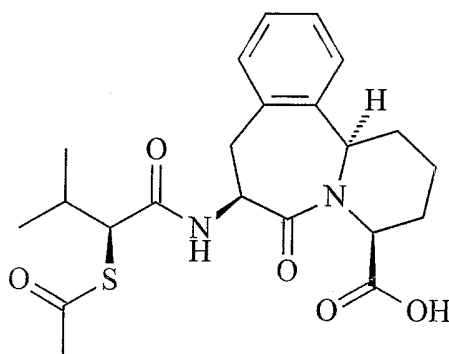


IA

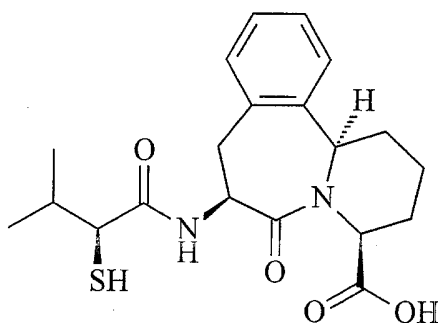
milles R₁ on atsetüülrühm või vesinik.

5

Eelisteostustes on leiutisekohased ühendid struktuuriga, mida kujutavad alljärgnevad valemid IB ja IC:



IB



IC

10

Ühendid valemiga I, kaasa arvatud ühendid valemitega IA, IB ja IC, on eriti kasulikud ACE ja NEP-i duaalsete inhibiitoritena.

Vastavalt sellele näeb käesolev leiutis ette farmatseutilise kompositsiooni, mis sisaldab efektiivses ACE-d ja/või NEP-i inhibeerivas koguses ühendit valemiga I, segatuna või muul viisil seotuna ühe või mitme farmatseutiliselt vastuvõetava kandja või ekstsipiendiga.

5

LEIUTISE DETAILNE KIRJELDUS

Siin kasutatud termin "C₁₋₄-alküül-" viitab küllastunud, hargnemata või hargnenud monovalentsele süsivesinikahelale, milles on üks, kaks, kolm või neli süsinikuaatomit, nagu näiteks metüül-, etüül-, propüül-, isopropüül-, *n*-butüül-, isobutüül-, *tert*-butüül- jms rühmad. Termin "C₁₋₁₀-alküül-" viitab küllastunud, hargnemata või hargnenud monovalentsele süsivesinikahelale, milles on üks kuni kümme süsinikuaatomit, nagu näiteks metüül-, etüül-, propüül-, isopropüül-, *n*-butüül-, isobutüül-, *tert*-butüül-, pentüül-, isopentüül-, heksüül-, 2,3-dimetüül-2-butüül-, heptüül-, 2,2-dimetüül-3-pentüül-, 2-metüül-2-heksüül-, oktüül-, 4-metüül-3-heptüül- jms rühmad.

Siin kasutatud termin "arüül-" viitab fenüül- või naftüülrühmale, mis on kas asendamata või on asendatud ühe kuni kolme asendajaga, mis on valitud grupist, kuhu kuuluvad metüleendioksi-, hüdroksüül-, C₁₋₄-alkoksi-, fluoro- ja klororühm. Termin "arüül(C₁₋₄-alküül)-" hõlmab fenüülmetüül- (bensüül-), fenüületüül-, *p*-metoksübensüül-, *p*-fluorobensüül- ja *p*-klorobensüülrühma.

Siin kasutatud termin "C₁₋₄-alkoksi-" viitab monovalentsele asendajale, mis koosneb hargnemata või hargnenud ahelaga alküülrühmast, milles on 1-4 süsinikuaatomit, mis on seotud eetri hapnikuaatomi kaudu ja mille vaba valentsside lähtub eetri hapnikuaatomilt, nagu näiteks metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, *sec*-butoksi-, *tert*-butoksi- jms rühmad.

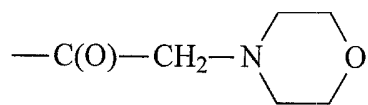
Siin kasutatud termin "heterotsükkel" tähendab suletud tsükliga molekuliosa, milles üks või mitu tsükliatomi ei ole süsinikuaatomid. Heterotsükliite mittepiiravateks näideteks on piperidinüül-, püridinüül-, isoksasolüül-, tetrahüdrofuranüül-, pürrolidinüül-, morfolinüül-, piperasinüül-, bensimidiasolüül-, tiasolüül-, tienüül-,

furanüül-, indolüül-, 1,3-bensodioksolüül-, tetrahüdropüranüül-, imidasolüül-, tetrahüdrotienüül-, püranüül-, dioksanüül-, pürrolüül-, pürimidinüül-, pürasinüül-, tiasinüül-, oksasolüül-, purinüül-, kinolinüül- ja isokinolinüülrühm.

- 5 Siin kasutatud termin “halogeen” või “Hal” viitab fluorile, kloorile, broomile või joodile.

Siin kasutatud termin “atsüülrühm” viitab alifaatsetele ja aromaatsetele atsüülrühmadele ja nendele rühmadele, mis on tuletatud heterotsüklilistest ühenditest.

- 10 Atsüülrühmaks võib olla näiteks madalam või C₁₋₄-alkanoüülrühm nagu näiteks formüül- või atsetüülrühm, aroüülrühm nagu bensoüülrühm, või heterotsükliline atsüülrühm, mis sisaldab O, N ja S hulgast valitud ühte või mitut heteroaatomit, nagu näiteks rühm



15

Siin kasutatud termin “stereoisomeer” on üldtermin, mida kasutatakse üksiku molekuli kõigi isomeeride kohta, mis erinevad ainult nende aatomite ruumilise paigutuse poolest. Termin “stereoisomeer” hõlmab optilisi antipoodide (enantiomeere), geomeetrilisi (*cis/trans*- või *E/Z*-) isomeere ning ühendite isomeere, millel on mitu

20 kiraalkeset ja mis ei ole teineteise optilised antipoodid (diasteromeere).

- Siin kasutatud tähistusi “R” ja “S” kasutatakse tavapärasel viisil nii, nagu neid kasutatakse orgaanilises keemias kiraalkeskme konkreetse konfiguratsiooni tähistamiseks. Termin “R” (*rectus*) viitab sellisele kiraalkeskme konfiguratsioonile,
- 25 kus vaadatuna piki sidet kõige noorema asendusrühma suunas väheneb asendusrühmade vanemus (alates kõige vanemast kuni nooremast järgmiseni) päripäeva. Termin “S” (*sinister*) viitab sellisele kiraalkeskme konfiguratsioonile, kus vaadatuna piki sidet kõige noorema asendusrühma suunas väheneb asendusrühmade vanemus (alates kõige vanemast kuni nooremast järgmiseni) vastupäeva. Rühmade
- 30 vanemus põhineb järjestusreeglitel, kus vanemuse aluseks on esiteks aatomnumber (aatomnumbrite vähenemise järjekorras). Vanemuste loetelu ja vastav arutelu sisaldub

väljaandes: “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander, eds., Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

- 5 Lisaks (*R*)-(*S*)-süsteemile võib siin ühendite absoluutse konfiguratsiooni tähistamiseks kasutada ka vanemat *D-L*-süsteemi, eriti viidates aminohapetele. Selles süsteemis on Fischeri projektsioonvalem orienteeritud nii, et peaahele süsinikuaatom numbriga 1 paikneb üleval. Eesliidet “*D*” kasutatakse selle isomeeri absoluutse konfiguratsiooni tähistamiseks, milles funktsionaalne (määrav) rühm on kiraalkeskmes oleva
10 süsinikuaatomi suhtes paremal küljel, ning “*L*” tähistab seda isomeeri, kus ta on vasakul küljel.

Siin kasutatud termin “ravi” või “ravimine” tähendab igasugust ravimist, hõlmates mittepiiravalt sümptomite leevendamist, sümptomite põhjuse kas ajutist või püsivat
15 kõrvaldamist, või sümptomite ilmnemise ja nimetatud haiguse, häire või seisundi progresseerumise vältimist või aeglustamist.

Siin kasutatud termin “patsient” viitab soojaverelisele loomale, näiteks imetajale, kellel on konkreetne haigus, häire või seisund. Tuleb üheselt mõista, et merisead,
20 koerad, kassid, rotid, hiired, hobused, veised, lambad ja inimesed on loomade näited, kes kuuluvad selle termini tähenduse alla.

Siin kasutatud termin “farmatseutiliselt vastuvõetav sool” on mõeldud kasutamiseks iga soola kohta, olgu see varem tuntud või tulevikus avastatav, mida kasutab eriala
25 asjatundja, mis on mittetoksiline orgaaniline või anorgaaniline aditiivsool ja sobib kasutamiseks ravimina. Sobivate soolade moodustamiseks kohaste aluste näidete hulka kuuluvad leelismetallide ja leelismuldmetallide hüdroksiidid, näiteks naatrium-, kaalium-, kaltsium- või magneesiumhüdroksiid; ammoniaak ja alifaatsed, tsükliilised või aromaatsed amiinid nagu metüülamiin, dimetüülamiin, trietüülamiin, dietüülamiin,
30 isopropüüldietüülamiin, püridiin ja pikoliin. Sobivate soolade moodustamiseks kohaste hapete näidete hulka kuuluvad anorgaanilised happed nagu näiteks vesinikkloriid-, vesinikbromiid-, väävel-, fosforhape jms, ning orgaanilised happed

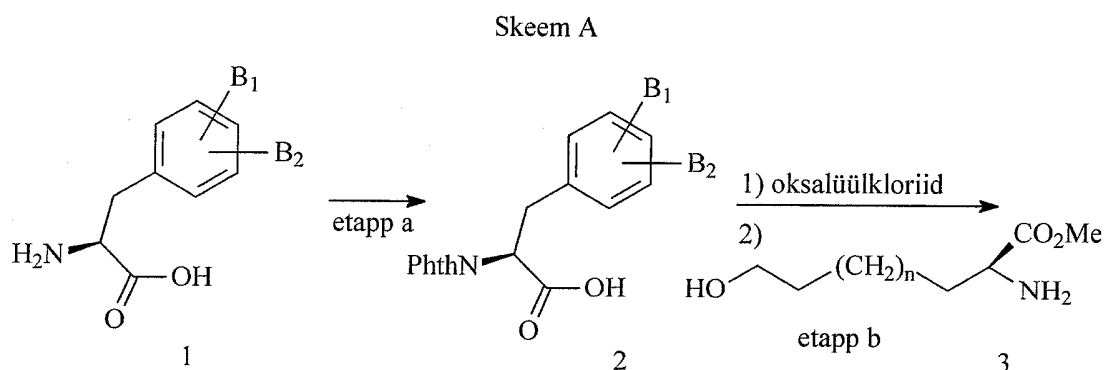
nagu näiteks äädik-, propioon-, glükool-, piim-, püroviinamari-, maloon-, suktsiin-, fumaar-, õun-, viin-, sidrun-, askorbiin-, maleiin-, hüdroksümaleiin- ja dihüdroksümaleiin-, bensoe-, fenüüläädik-, 4-aminobensoe-, 4-hüdroksübensoe-, antraniliin-, kaneel-, salitsüül-, 4-aminosalitsüül-, 2-fenoksübensoe-, 2-atsetoksübensoe-, mandelhape jms, ning orgaanilised sulfoonhapped nagu näiteks metaansulfoon- ja *p*-tolueensulfoonhape.

Siin kasutatud termin "farmatseutiline kandja" viitab tuntud farmatseutilistele ekstsipientidele, mida kasutatakse farmatseutiliselt aktiivsete ühendite preparaaside koostamisel manustamiseks ning mis on kasutustingimustel põhiliselt mittetoksilised ja mitteärritavad. Nende ekstsipientide täpne vahekord määratakse aktiivse ühendi lahustuvuse ja keemiliste omaduste, valitud manustamisviisi ja standardse farmatseutilise praktika alusel.

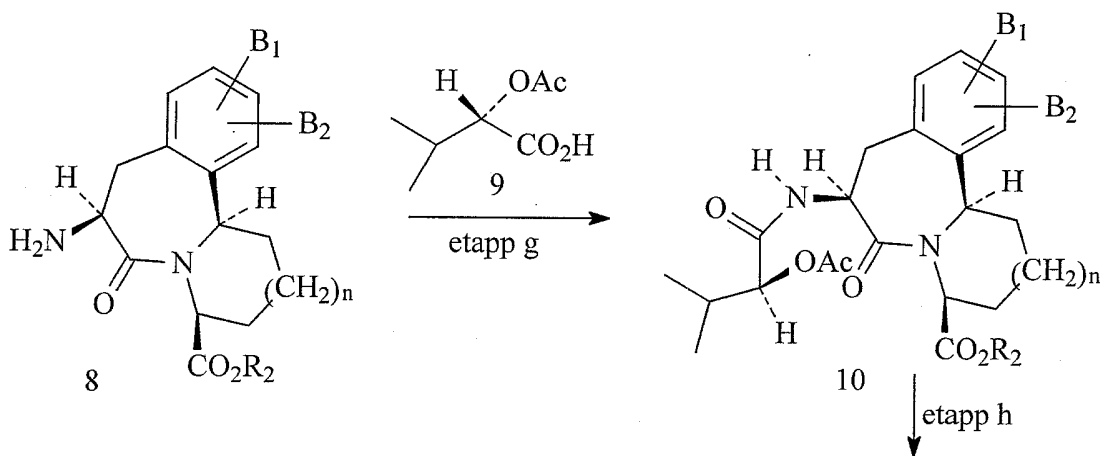
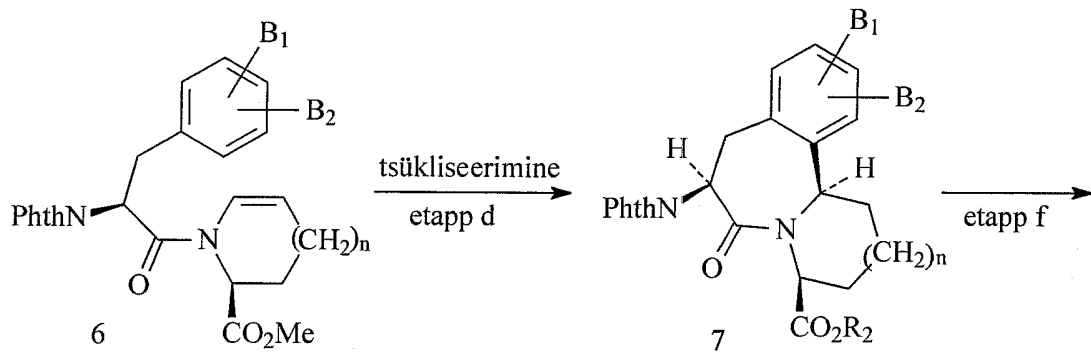
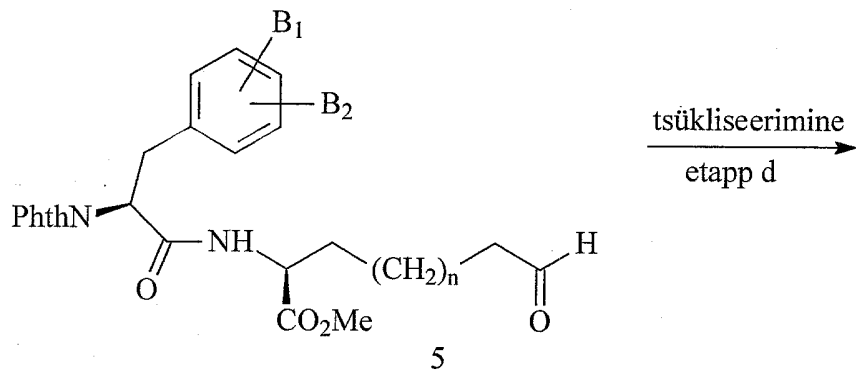
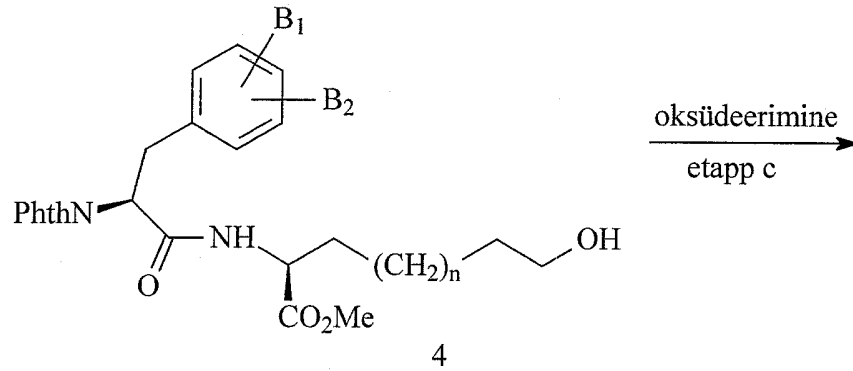
15 KEEMILISED SÜNTEESID

Leiutisekohaseid ühendeid võib valmistada järgmisel viisil.

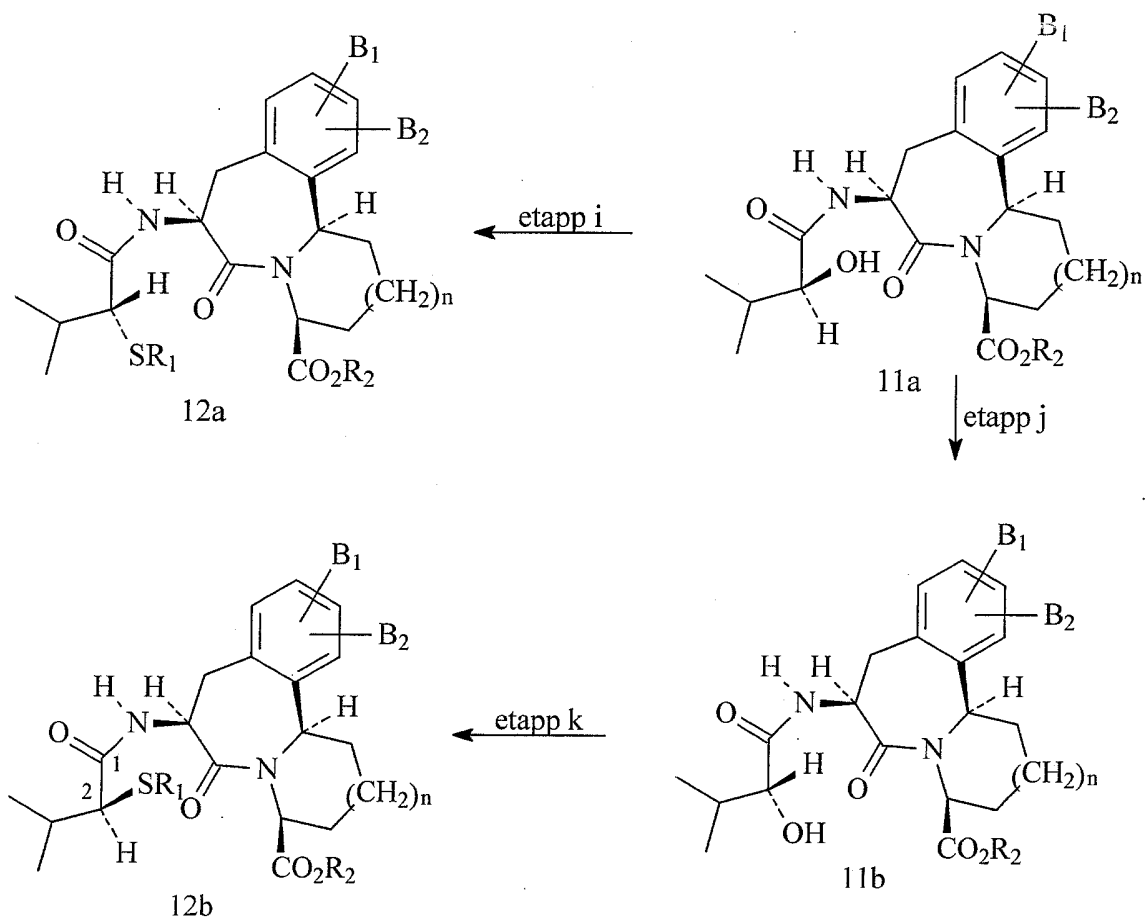
Ühendite valemiga I tritsüklilise osa valmistamisel võib kasutada eriala asjatundjale hästi tuntud ja omandatud menetlusi ja tehnikat. USA patendis 5430145 on kirjeldatud sobivate menetluste näiteid ja selle dokumendi sisu on siin hõlmatud viitena. Ühte sellist menetlust, mida on illustreeritud skeemil A, on kirjeldatud allpool.



9



10



$R_1 = \text{COCH}_3, \text{COPh}$

5 $R_2 = \text{CHPh}_2$

Etapis a saab sobiliku, ftaalimiidiga kaitstud (*S*)-fenüülalaniini derivaadi struktuuriga 2 valmistada sobiliku (*S*)-fenüülalaniini derivaadi struktuuriga 1 reageerimisel ftaalanhüdriidiga sobivas aprotoonses lahustis nagu näiteks dimetüülformamiid.

10

Etapis b saab sobiliku, ftaalimiidiga blokeeritud (*S*)-fenüülalaniini derivaadi struktuuriga 2 muundada vastavaks happekloriidiks, millel võib seejärel lasta reageerida seostumisreaktsioonis sobiliku aminohappe metüülestriga struktuuriga 3. Nii võib näiteks sobilikul, ftaalimiidiga blokeeritud (*S*)-fenüülalaniini derivaadil struktuuriga 2 lasta reageerida oksalüülkloriidiga sobivas aprotoonses lahustis nagu näiteks diklorometaan. Saadud happekloriidi võib seejärel seostada sobiva aminohappe metüülestriga struktuuriga 3, kasutades sobilikku alust nagu näiteks *N*-

15

metüülmorfoliin sobivas aprotoonses lahustis nagu dimetüülformamiid, saades nii sobiliku 1-okso-3-fenüülpropüülaminohappe metüülestri derivaadi struktuuriga 4.

5 Etapis c võib sobilikul 1-okso-3-fenüülpropüülaminohappe metüülestri derivaadil struktuuriga 4 oksüdeerida funktsionaalse hüdroksümetüleenrühma, saades sobiliku aldehüüdi struktuuriga 5, kasutades selleks mõnda erialal hästi tuntud ja omandatud oksüdeerimistehnikat. Nii võib näiteks sobiliku aldehüüdi struktuuriga 5 saamiseks sobilikul 1-okso-3-fenüülpropüülaminohappe metüülestri derivaadil struktuuriga 4 funktsionaalse hüdroksümetüleenrühma oksüdeerida Swerni meetodil
10 oksüdeerimisega, kasutades oksalüülkloriidi ja dimetüülsulfoksiidi sobivas aprotoonses lahustis nagu diklorometaan.

Etapis d võib sobiliku aldehüüdi struktuuriga 5 tsükliseerida sobilikuks eenamiiniks struktuuriga 6 happelise katalüüsi abil. Nii võib näiteks sobiliku aldehüüdi
15 struktuuriga 5 tsükliseerida sobilikuks eenamiiniks struktuuriga 6, kasutades töötlemist trifluoroäädikhappega sobivas aprotoonses lahustis nagu diklorometaan.

Etapis e võib sobiliku eenamiini struktuuriga 6 muundada vastavaks tritsükliliseks ühendiks struktuuriga 7 happega katalüüsitava Friedeli-Craftsi reaktsiooni abil. Nii
20 võib näiteks sobiliku eenamiini struktuuriga 6 muundada vastavaks tritsükliliseks ühendiks struktuuriga 7, kasutades töötlemist trifluorometaansulfoonhappe ja trifluoroäädikhappe anhüdriidi seguga sobivas aprotoonses lahustis nagu diklorometaan.

25 Etapis e võib töötlemistingimuste tõttu osutada vajalikuks esterdata uuesti funktsionaalne karboksüülrühm. Näiteks toorprodukti töötlemisel bromodifenüülmetaaniga sobivas aprotoonses lahustis nagu dimetüülformamiid võib vastava difenüülmetüülestri saamiseks kasutada lisaks mittenukleofiilset alust nagu näiteks tseesiumkarbonaat.

30

Etapis f võib sobilikult tritsükliliselt ühendilt struktuuriga 7 eemaldada ftaalimiid-kaitserühma, kasutades selleks erialal hästi tuntud menetlusi ja tehnikat. Nii võib

näiteks sobilikult tritsükliliselt ühendilt struktuuriga 7 ftaalimiid-kaitserühma eemaldada hüdrasiinmonohüdraadiga sobivas protoonses lahustis nagu metanool, saades vastava aminoühendi struktuuriga 8.

- 5 Etapis g võib sobiliku (*S*)-atsetaathendi struktuuriga 10 valmistada sobiliku aminoühendi struktuuriga 8 reageerimisel sobiliku (*S*)-atsetaadiga struktuuriga 9. Nii võib näiteks sobilikul aminoühendil struktuuriga 8 lasta reageerida sobiliku (*S*)-atsetaathendiga struktuuriga 9 seostumisreagendi nagu EEDQ (1-etoksükarbonüül-2-etoksü-1,2-dihüdrokinoolin), DCC (1,3-ditsükloheksüülkarbodiimid) või dietüül-
10 tsüanofosfonaat juuresolekul sobivas aprotoonses lahustis nagu diklorometaan, saades sobiliku (*S*)-atsetoksüühendi struktuuriga 10.

Etapis h võib sobilikul amiidühendil struktuuriga 10 funktsionaalse (*S*)-atsetaatrühma hüdrolüüsida vastavaks (*S*)-alkoholiks, saades ühendi struktuuriga 11a. Selleks võib
15 kasutada alust nagu liitiumhüdrosiid sobivas lahustite segus nagu tetrahüdrofuraani ja etanooli segu.

Etapis i võib sobilikul amiidühendil struktuuriga 11a funktsionaalse (*S*)-alkoholi muundada vastavaks (*R*)-tioatsetaadiks või (*R*)-tiobensoaadiks, saades ühendi
20 struktuuriga 12a. Nii võib näiteks sobilikku (*S*)-alkoholi struktuuriga 11a töödelda tioläädikhappega Mitsunobu reaktsioonis, kasutades trifenüülfosfiini ja DIAD-d (diisopropüül-*o*-sodikarboksülaati) sobivas aprotoonses lahustis nagu tetrahüdrofuraan.

Etapis j võib sobilikul amiidühendil struktuuriga 11a funktsionaalse (*S*)-alkoholi
25 muundada vastavaks (*R*)-alkoholiks, saades ühendi struktuuriga 11b. Nii võib näiteks sobilikku (*S*)-alkoholi struktuuriga 11a töödelda äädikhappega Mitsunobu reaktsioonis, kasutades trifenüülfosfiini ja DIAD-d sobivas aprotoonses lahustis nagu tetrahüdrofuraan. Saadud (*R*)-atsetaadi võib järgnevalt hüdrolüüsida sobiva alusega nagu liitiumhüdrosiid.

30

Etapis k võib sobilikul amiidühendil struktuuriga 11b funktsionaalse (*R*)-alkoholi muundada vastavaks (*S*)-tioatsetaadiks või (*S*)-tiobensoaadiks, saades ühendi

struktuuriga 12b. Nii võib näiteks sobilikku (*R*)-alkoholi struktuuris 11b töödelda tioläädikhappega Mitsunobu reaktsioonis, kasutades trifenüülfosfiini ja DIAD-d sobivas aprotoonses lahustis nagu tetrahüdrofuraan.

- 5 Nagu nähtub tabelist 1, võib ühenditel struktuuridega 12a ja 12b varieerida rühmi R_1 ja R_2 , kasutades selleks eriala asjatundjale hästi tuntud ja omandatud menetlusi ja tehnikat, saades vastavad ühendid struktuuridega 13a-14a ja 13b-14b.

- 10 Nii võib näiteks sobilikul ühendil struktuuriga 12a trifluoroäädikhappega eemaldada funktsionaalse difenüülmetüülesterühma, saades sobiliku karboksüülhappeühendi struktuuriga 13a. Sarnaselt võib sobilikul ühendil struktuuriga 12b trifluoroäädikhappega eemaldada funktsionaalse difenüülmetüülesterühma, saades sobiliku karboksüülhappeühendi struktuuriga 13b.

- 15 Sobilikul ühendil struktuuriga 13a võib funktsionaalse (*R*)-tioatsetaadi või (*R*)-tiobensoaadi eemaldada liitiumhüdrosiidiga sobivas lahustite segus nagu tetrahüdrofuraani ja etanooli segu, saades sobiliku (*R*)-tioühendi struktuuriga 14a. Sarnaselt võib sobilikul ühendil struktuuriga 13b funktsionaalse (*S*)-tioatsetaadi või (*S*)-tiobensoaadi eemaldada liitiumhüdrosiidiga sobivas lahustite segus nagu
20 tetrahüdrofuraani ja etanooli segu, saades sobiliku (*S*)-tioühendi struktuuriga 14b.

Tabel 1

R ₁ ja R ₂ varieerimine		
Ühend	R ₁	R ₂
13a ja 13b	COCH ₃ või COPh	H
14a ja 14b	H	H

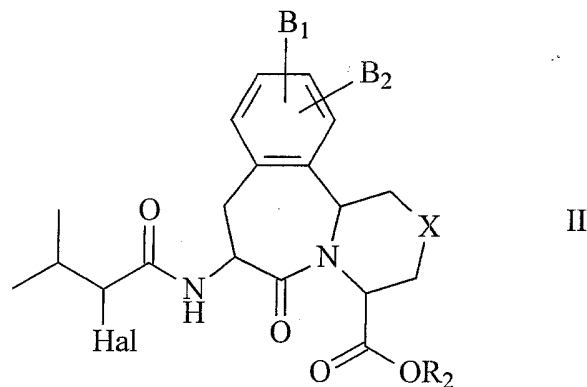
- 25 Kuigi skeemil A kujutatud üldmenetlus näitab selliste ühendite valemiga I valmistamist, milles rühm -COOR₂ on (*S*)-konfiguratsiooniga, võib neid ühendeid, milles rühm -COOR₂ on (*R*)-konfiguratsiooniga, valmistada sarnaste menetlustega, asendades etapis b struktuuris 3 (*S*)-aminohappe metüülestri sobiliku (*R*)-aminohappe metüülestriga.

Skeemil A kujutatud üldisel sünteesimenetlusel kasutatavad lähteained on tavaliste oskustega eriala asjatundjale hõlpsasti kättesaadavad. Nii võib näiteks teatud (*R*)- ja (*S*)-karboksüatsetaadist või -bensoaadist lähteaineid struktuuriga 9 valmistada vastavate püruvaatühendite stereoselektiivse taandamisega alpiin-boraanidega, nagu on kirjeldatud perioodikas: *J. Org. Chem.* (1982) 47, 1606, *J. Org. Chem.* (1984) 49, 1316 ja *J. Am. Chem. Soc.* (1984) 106, 1531, millele järgneb saadud alkoholi töötlemine atsetanhüdriidiga või bensoehappe anhüdriidiga, saades vastava (*R*)- ja (*S*)-karboksüatsetaadi või -bensoaadi struktuuriga 9.

10

Teise võimalusena võib teatud tritsüklilisi ühendeid struktuuriga 7 valmistada Euroopa patenditaotluses EP 249223 A kirjeldatud viisil.

Käesolev leiutus näeb ette meetodi ülaltoodud ühendi valemiga I valmistamiseks, mille kohaselt ühendil valemiga II



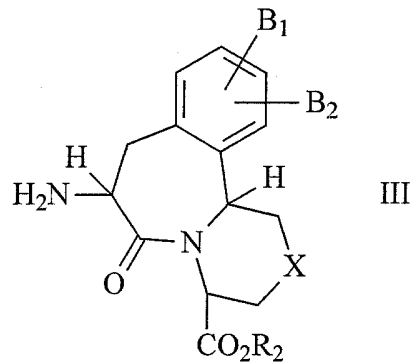
milles R_2 , X, B_1 ja B_2 on määratletud ülalpool ja Hal on halogeen,

lastakse aluse, näiteks leelismetalli karbonaadi, juuresolekul reageerida ühendiga valemiga R_1SH , milles R_1 on määratletud ülalpool.

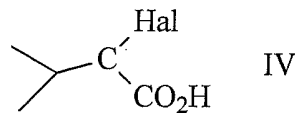
20

Lisaks näeb leiutus ette meetodi ühendi valemiga II valmistamiseks, mille kohaselt ühendil valemiga III

15

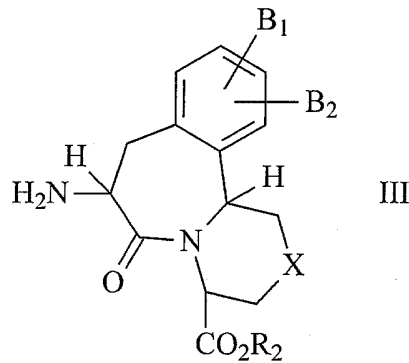


milles R_2 , X, B_1 ja B_2 on määratletud ülalpool,
lastakse reageerida ühendiga valemiga IV

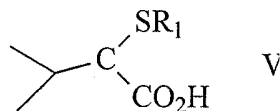


5 milles Hal on halogeen.

Alternatiivse meetodi kohaselt leiutisele vastava ühendi valemiga I valmistamiseks
lastakse ühendil valemiga III



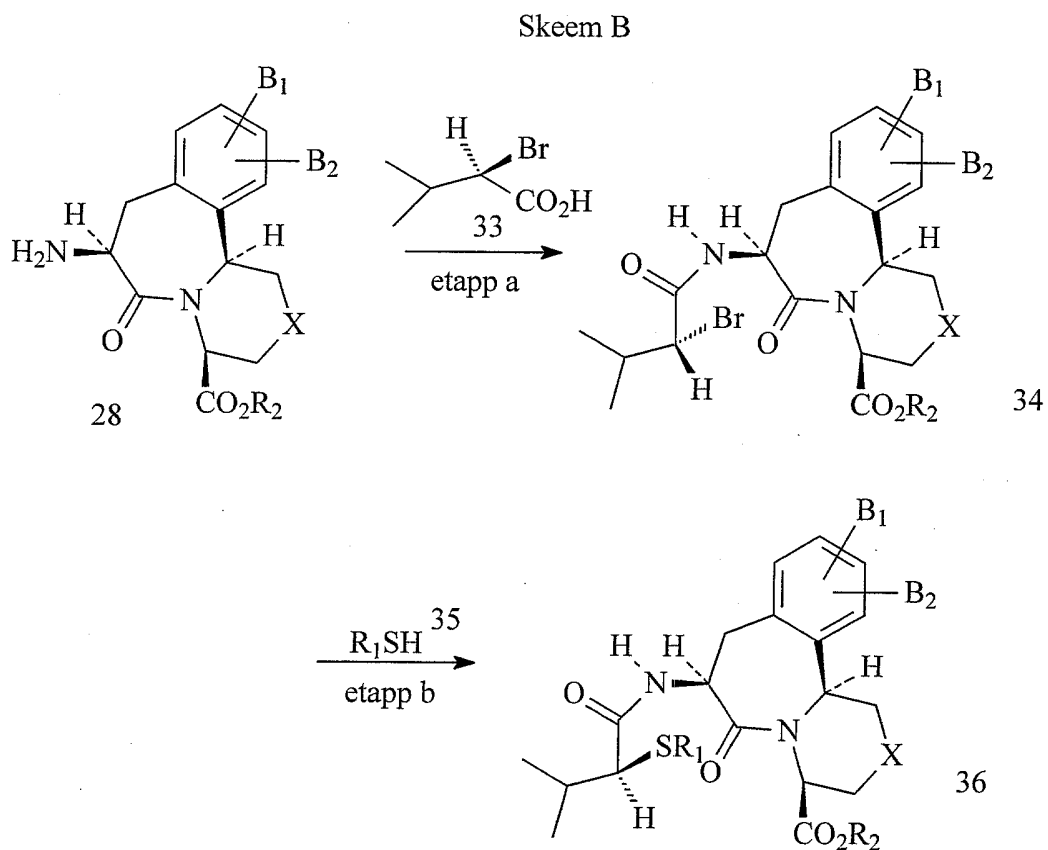
10 milles R_2 , X, B_1 ja B_2 on määratletud ülalpool,
reageerida ühendiga valemiga V



milles R_1 on määratletud ülalpool.

15 Viimases protsessis võib sobilikul aminoühendil valemiga III lasta reageerida sobiva
(*S*)- või (*R*)-tioatsetaadiga valemiga V, saades vastavalt skeemi A etapile g vastava
(*S*)- või (*R*)-tioatsetaadi valemiga I.

Skeem B kirjeldab teist üldist sünteesimenetlust ühendite valemiga I valmistamiseks.



- 5 $R_1 = \text{COCH}_3, \text{COPh}$
 $X = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$ või $(\text{CH}_2)_n$
 $n = 0$ või 1

- 10 Etapis a lastakse sobilikul aminoühendil struktuuriga 28, milles X on O, S, NH või $(\text{CH}_2)_n$, kus n on 0 või 1, reageerida sobiva (*R*)-bromohappega struktuuriga 33, saades sarnastel tingimustel kui on eelnevalt kirjeldatud skeemi A etapi g kohta, vastava (*R*)-bromoamiidühendi struktuuriga 34, milles X on O, S, NH või $(\text{CH}_2)_n$, kus n on 0 või 1.
- 15 Teise võimalusena võib sobilikul aminoühendil struktuuriga 28, milles X on O, S, NH või $(\text{CH}_2)_n$, kus n on 0 või 1, lasta reageerida sobiva (*S*)-bromohappega, saades vastava (*R*)-bromoamiidi, milles X on O, S, NH või $(\text{CH}_2)_n$, kus n on 0 või 1. Samuti

võib sobilikul aminoühendil struktuuriga 28, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, lasta reageerida sobiva bromohappe enantiomeerse seguga, saades vastava bromoamiidi, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, diastereomeerse segu vastavalt skeemi A etapi g kirjeldusele.

5

Etapis b võib sobiliku (*R*)-bromoamiidühendi struktuuriga 34, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, funktsionaalse (*R*)-bromorühma muundada vastavaks (*S*)-tioatsetaadiks või (*S*)-tiobensoaadiks struktuuriga 36, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1.

10

Teise võimalusena võib sobiliku (*S*)-bromoamiidi, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, funktsionaalse (*S*)-bromorühma muundada vastavaks (*R*)-tioatsetaadiks või (*R*)-tiobensoaadiks, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1.

15

Nii võib näiteks sobilikul (*R*)-bromoamiidühendil struktuuriga 34, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, lasta reageerida tioläädikhappega või tiolbensoehappega struktuuriga 35 aluse nagu tseesium- või naatriumkarbonaat juuresolekul. Reagendid viiakse tüüpiliselt kokku sobivas orgaanilises lahustis nagu näiteks dimetüülformamiidi ja tetrahüdrofuraani segu. Reagente segatakse tavaliselt toatemperatuuril 1-8 tunni jooksul. Moodustunud (*S*)-tioatsetaat või (*S*)-tiobensoaat struktuuriga 36, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, eraldatakse reaktsioonitsoonist erialal tuntud ekstraktsioonimeetoditega. Seda võib puhastada kromatograafiliselt.

25

Alternatiivselt võib muundada funktsionaalse bromorühma ülalpool kirjeldatud bromoamiidide diastereomeerses segus, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, saades vastava tioatsetaat- või tiobensoatühendite, milles X on O, S, NH või $(CH_2)_n$, kus n on 0 või 1, diastereomeerse segu.

30

Kuigi skeemi B järgi valmistatakse ühendid valemiga I, mille tritsüklilises osas on funktsionaalne 4-karboksüülrühm (*S*)-konfiguratsiooniga kui näiteks X on $-CH_2$, võib

samuti valmistada ühendeid valemiga I, milles funktsionaalne karboksüülrühm on (*R*)-konfiguratsiooniga, asendades aminoühendisse struktuuriga 28, mille valmistamist on kirjeldatud skeemil A, sobiliku (*4R*)-karboksüülrühma.

5

EKSPERIMENTAALNE OSA

Järgnevad näited esindavad skeemil B kirjeldatud tüüpilist sünteesi. Tuleb mõista, et need näited on vaid illustratiivsed ning nad pole mõeldud leiutise ulatust mingilgi viisil piirama. Siin kasutatud tähistustel on järgmised tähendused: "g" tähendab gramme; "mmol" tähendab millimoole; "ml" tähendab milliliitrit; "°C" tähendab Celsiuse kraade.

10

Näide 1(*R*)-2-bromo-3-metüülbutaanhappe valmistamine (struktuur 33)

15 D-valiini (12,7 g, 100 mmol) jahutatud lahusele 100 ml 2,5N väävelhappes ja 49% vesinikbromiidis (33 g, 200 mmol) lisati -10 °C juures 30 minuti jooksul naatriumnitritit (6,90 g, 100 mmol) 50 ml vees. Reaktsioonisegu segati temperatuuril -5 kuni -10 °C veel 3 tundi, seejärel ekstraheeriti 2 x 150 ml diklorometaaniga, kuivatati (MgSO₄) ja kontsentreeriti, saades kerge merevaikkollase õli (9,7 g, 50%,
20 53,6 mmol).

Näide 2

[4*S*-[4α,7α(*S*),12bβ]]-7-[[2(*S*)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-
1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksoürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe
25 difenüülmetüülestri valmistamine

Skeem B, etapp a: [4*S*-[4α,7α(*S*),12bβ]]-7-[[2(*R*)-bromo-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksoürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülester

(*R*)-2-bromo-3-metüülbutaanhape (900 mg, 5,0 mmol) ja [4*S*-[4α,7α(*S*),12bβ]]-7-
30 (amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksoürido[2,1a][2]bensasepiin-4-

karboksüülhappe difenüülmetüülester (1,76 g, 4,0 mmol) lahustati 5 ml diklorometaanis ja saadud lahust töödeldi EDC-ga (1,0 g, 5,0 mmol) 25 °C juures 2 tundi. 18 tunni pärast oli [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülestrist
 5 järel ainult mikrokogus. Segu lahjendati diklorometaaniga (75 ml), pesti 10% vesinikkloriidhappega ja küllastunud naatriumvesinikkarbonaadiga. Seejärel segu kuivatati (MgSO₄), kontsentreeriti vaakumis ja puhastati kiirkromatograafiaga, saades soovitud ühendi (C₃₃H₃₅N₂O₄Br) (2,4 g, 4,0 mmol).

Skeem B, etapp b: [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-atsetüültio-3-metüül-1-
 10 oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülester

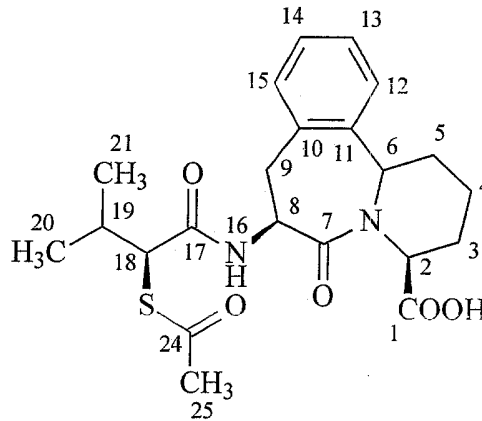
Tiooläädikhape (456 mg, 6,0 mmol) ja tsesiumkarbonaat (325,8 mg, 3,0 mmol) lahustati lämmastiku atmosfääris 5 ml metanoolis ja aurutati kuivaks. Saadud segule lisati etapis a saadud kuivaksaurutatud produkt (4,0 mmol), mis oli lahustatud 5 ml
 15 veevabas dimetüülformamiidis, misjärel segu segati lämmastiku atmosfääris 2 tundi. Segu ekstraheeriti etüülatsetaadi (100 ml) ja soolveega, pesti 10% HCl ja küllastunud naatriumvesinikkarbonaadiga, kuivatati (MgSO₄), filtriti ja kontsentreeriti, saades toorprodukti (2,2 g) helekollase vahuna. See produkt lahustati diklorometaanis ja puhastati kromatograafiliselt (25% etüülatsetaati heksaanis) 200 ml silikageelil,
 20 kasutades 20% etüülatsetaati. Fraktsioonid ühendati ja kontsentreeriti, saades soovitud esterühendi (2,15 g).

Näide 3

[4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-
 25 1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe
valmistamine

Näites 2 saadud toorprodukt (3,5 mmol) lahustati diklorometaanis (6,0 ml) ja anisoolis (1,0 ml), jahutati temperatuurini -50 °C ja seda töödeldi trifluoroäädikhappega (6,0 ml). Saadud segul lasti soojeneda kuni 25 °C-ni, seda segati 2 tundi, kontsentreeriti

vaakumis ja puhastati kromatograafiliselt (1:1 etüülatsetaat/heksaan + 1% äädikhapet), saades soovitud ühendi.



5 Molekulmass = 432,54

Molekulvalem = C₂₂H₂₈N₂O₅S

¹H- ja ¹³C-NMR andmed MDL 107 688 jaoks (DMSO-d₆, 300K, nummerdus ei vasta IUPAC reeglitele)

Positsioon	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)
1	171,79	-
1-COOH	-	12,07
2	50,53	4,99 m
3	24,98	2,21 m, 1,69 m
4	16,93	1,67 m, 1,67 m
5	24,69	2,38 m, 1,92 m
6	49,78	5,60
7	171,37	-
8	48,10	5,60
9	35,60	3,22 dd, 2,97 dd
10	136,72	-
11	136,89	-
12	124,83	7,19 d
13	125,21	7,08 t

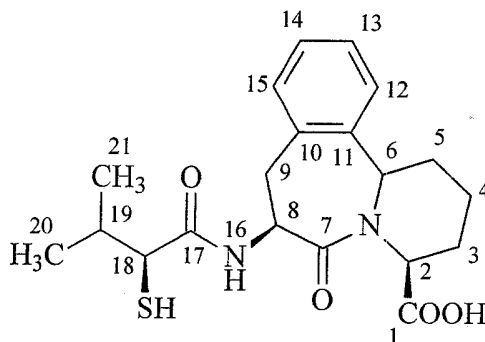
14	126,67	7,13 t
15	130,10	7,07 d
16	-	8,33 d
17	169,11	-
18	53,82	4,12 d
19	30,69	2,14 m
20*	20,18	0,99 d
21*	19,29	0,94 d
24	194,36	-
25	30,34	2,36 s

*: positsioonide 20 ja 21 vahel puudub selge vahe

Näide 4

[4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12 β]]-7-[[3-metüül-1-okso-2(*S*)-tiobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe valmistamine

- 5 Näites 3 saadud produkt (75 mg, 0,17 mmol) lahustati lämmastiku atmosfääris 1,0 ml degaseeritud metanoolis ja saadud lahust töödeldi liitiumhüdroksiidiga (0,4 ml 1N lahust). Pärast 1,5 tundi segamist temperatuuril 25 °C kontsentreeriti lahus vaakumis, lahjendati veega (2 ml) ja hapestati vesinikkloriidhappega (0,5 ml 1N lahust). Tekkinud produkt filtriti välja ja kuivatati vaakumis, saades soovitud ühendi valge tahke aine (55 mg, 0,14 mmol, 83%).



Molekulmass = 390,50

Molekulvalem = C₂₀H₂₆N₂O₄S

^1H - ja ^{13}C -NMR andmed MDL 108 048 jaoks (DMSO- d_6 , 300K, nummerdus ei vasta IUPAC reeglitele)

Positsioon	$\delta (^{13}\text{C})$	m (^{13}C)	$\delta (^1\text{H})$	$^n\text{J}_{\text{CH}}$
1	171,86	s	-	1,68
2	50,63	d	4,98	5,60, 1,68
3	25,04	t	2,23, 1,68	4,98, 1,65
4	17,00	t	1,65	4,98, 1,91, 1,68, (5,60)
5	24,77	t	2,38, 1,91	5,60, 1,65
6	49,95	d	5,60	7,19, 4,98, 1,91
7	171,55	s	-	5,63, 3,25, 2,97
8	47,89	d	5,632	3,25, 2,97
9	36,05	t	3,25, 2,97	7,07, 5,63
10	136,86*	s	-	3,25, 2,97, 5,63, 7,19
11	138,82*	s	-	5,63, 7,08, 3,25, 2,97
12	124,87	d	7,185	7,13, 5,60, (3,25), (2,97)
13	125,31	d	7,084	7,07, (3,25), (2,97)
14	126,70	d	7,127	7,19
15	130,11	d	7,073	7,08, 3,25, 2,97
16	NH	-	8,30	5,63
17	171,29	s	-	8,30, 3,33, 1,94
18	48,85	d	3,326	1,94, 0,98, 0,94
19	32,46	d	1,936	3,33, 0,99, 0,94
20	19,32	q	0,987	0,94, 1,94, 3,33
21	20,58	q	0,944	0,99, 1,94, 3,33

*: positsioonide 20 ja 21 vahel puudub selge vahe

5 Leiutisekohaseid ühendeid võib kasutada soojavereliste loomade või inimeste, kaasa arvatud hiired, rotid ja inimesed, raviks, kes kannatavad niisuguste haigusseisundite all, millede hulka kuuluvad mittepiiravalt hüpertensioon, kaasasündinud südamepuudulikkus, kardialne hüpertroofia, neerupuudulikkus ja/või tsirroos.

Efektiivne ACE-d ja NEP-i inhibeeriv ühendi valemiga I kogus on niisugune kogus, mis pärsib tõhusalt ACE-d ja NEP-i, mille tulemusel saavutatakse näiteks vererõhu langus.

- 5 Efektiivselt ACE-d ja NEP-i inhibeerivat ühendi valemiga I annust on hõlbus määrata tavapäraste meetoditega, jälgides sarnastes olukordades saadud tulemusi. Efektiivse annuse määramisel arvestatakse paljusid tegureid, millede hulka mittepiiravalt kuuluvad: looma liik; looma suurus, vanus ja üldine tervislik seisund; ravitav konkreetne haigus; haigusseisundi tõsidus; konkreetse patsiendi reaktsioon;
- 10 konkreetne manustatav ühend; valitud annustamisrežiim; ning kaasravi rakendamine.

Efektiivne duaalselt ACE-d ja NEP-i inhibeeriv ühendi valemiga I annus on üldiselt vahemikus alates umbes 0,01 milligrammist ühe kilogrammi kehakaalu kohta päevas (mg/kg/päevas) kuni umbes 20 mg/kg/päevas. Päevane annus on eelistatult alates 0,1

15 mg/kg kuni umbes 10 mg/kg.

Patsiendi ravil võib ühendeid valemiga I manustada mis tahes kujul või viisil, mis kindlustab nende biosaadavuse efektiivsetes kogustes, kaasa arvatud peroraalne ja parenteraalne manustamine. Nii võib näiteks seda ühendit manustada peroraalselt,

20 subkutaanselt, intramuskulaarselt, intravenoosselt, transdermaalselt, intranasaalselt, rektaalselt jms viisil. Üldiselt on eelistatud peroraalne manustamine. Farmaatsia alal asjatundjal on hõlbus valida välja sobiv ravimvorm ja manustamisviis sõltuvalt ravitavast haigusseisundist, haiguse staadiumist ning muudest olulistest asjaoludest.

25

PREPARAADID

Ühendeid valemiga I võib manustada farmatseutiliste kompositsioonidena või ravimitena, mis on valmistatud ühendite valemiga I kombineerimise teel farmatseutiliselt vastuvõetavate kandjate või ekstsipientidega, mille osakaal ja loomus

30 määratakse sõltuvalt valitud manustamisviisist ja vastavalt standardsele farmatseutilisele praktikale.

Käesolev leiutis näeb ette farmatseutilised kompositsioonid, mis sisaldavad efektiivses koguses ühendit valemiga I segatuna või muul viisil ühendatuna ühe või mitme farmatseutiliselt vastuvõetava kandja või ekstsipiendiga.

- 5 Farmatseutilised kompositsioonid või ravimid valmistatakse farmaatsias hästi tuntud viisil. Kandjaks võib olla tahke, poolvedel või vedel aine, mis saab toimida aktiivse koostisosa (toimeaine) lahustina või keskkonnana. Sobivad kandjad või ekstsipiendid on erialal hästi tuntud. Farmatseutiline kompositsioon võib olla kohandatud suukaudseks või parenteraalseks kasutamiseks ja seda võib patsiendile manustada
- 10 tablettide, kapslite, suposiitide, lahuste, suspensioonide vms kujul. Sobivaid farmatseutilisi kandjaid ja preparaatide koostamismeetodeid võib leida standardsetest käsiraamatutest, nagu näiteks *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed., vol. 1 ja 2, 1995, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, U.S.A., mis on siin hõlmatud viitena.
- 15 Farmatseutilisi kompositsioone võib manustada peroraalselt, näiteks koos inertse lahjendi või söödava kandjaga. Neid võib villida želatiinkapslitesse või pressida tablettideks. Peroraalseks terapeutiliseks manustamiseks võib ühendeid valemiga I ühendada ekstsipientidega ja kasutada neid tablettide, dražeede, kapslite, eliksiiride,
- 20 suspensioonide, siirupite, vahvlite, närimiskummide jms kujul. Need ravimvormid peaksid sisaldama toimeainena vähemalt 4% ühendit valemiga I, kuid selle kogus võib varieeruda sõltuvalt konkreetsest ravimvormist ja moodustada 4 kuni umbes 70% ühiku massist. Kompositsioonides sisalduva toimeaine kogus on selline, et see tagaks manustamiseks sobiva ühikannuse saamise.
- 25 Tabletid, pillid, kapslid, dražeed jms võivad samuti sisaldada ühte või mitut järgnevat ainet: sideained nagu mikrokristalltselluloos, tragantkummi või želatiin; ekstsipiendid nagu tärklis või laktoos; paakumisvastased ained nagu algiinhape, Primojel[®], maisitärklis jms; määrdeained nagu magneesiumstearaat või Sterotex[®];
- 30 libiained nagu kolloidne ränidioksiid; samuti võib lisada magusaineid nagu sahharoos või sahhariin või maitseaineid nagu piparmünt, mettüülsalitsülaad või apelsini maitseaine. Juhul kui ühikannuse vormiks on kapsel, võib see lisaks ülalnimetatud

ainetele sisaldada vedelat kandjat nagu polüetüleenglükool või rasvõli. Muud ühikannuse vormid võivad sisaldada teisi erinevaid aineid, mis modifitseerivad ühikannuse füüsikalist vormi, näiteks kattega. Nii võib tablette või pille katta suhkruga, šellaki või teiste enteersete katteainetega. Siirup võib lisaks toimeainele sisaldada magusainena sahharoosi ja teatud säilitus-, värv- ja maitseaineid. Nende erinevate kompositsioonide valmistamisel kasutatavad ained peavad olema farmatseutiliselt puhtad ja mittetoksilised kasutatavates kogustes.

Parenteraalseks manustamiseks võib ühendeid valemiga I viia lahusesse või suspensiooni. Need preparaadid peaksid leiutisekohast ühendit sisaldama vähemalt 0,1%, kuid selle sisaldus võib moodustada preparaadi massist 0,1 kuni umbes 50%. Nendes kompositsioonides on toimeaine sisaldus selline, mis võimaldab saada sobiva annuse.

Lahused või suspensioonid võivad lisaks sisaldada ühte või mitut järgnevat abiainet: steriilsed lahjendid nagu süstevesi, soolalahus, lendumatud õlid, polüetüleenglükoolid, glütserool, propüleenglükool või muud sünteetilised lahustid; antibakteriaalsed ained nagu bensüülalkohol või metüülparabeen; antioksüdandid nagu askorbiinhape või naatriumvesiniksulfit, kelaativad ained nagu etüleendiamiintetraäädikhape; puhverdusained nagu atsetaadid, tsitraadid või fosfaadid; ning osmootset rõhku reguleerivad ained nagu naatriumkloriid või dekstroos. Põhipreparaadi võib sulgeda ampullidesse, ühekordselt kasutatavatesse süstaldesse või klaasist või plastikust paljudoosilistesse viaalidesse.

Muidugi võivad ühendid valemiga I arusaadavalt esineda mitmesuguste isomeersete vormidena, kaasa arvatud nii struktuuri- kui ka stereoisomeerid. Seega hõlmab käesolev leiutis arusaadavalt neid ühendeid valemiga I nende kõigis erinevates struktuursetes ja stereoisomeersetes vormides, nii individuaalsete isomeeridena kui ka isomeeride segudena.

Bioloogilised meetodid ja tulemused

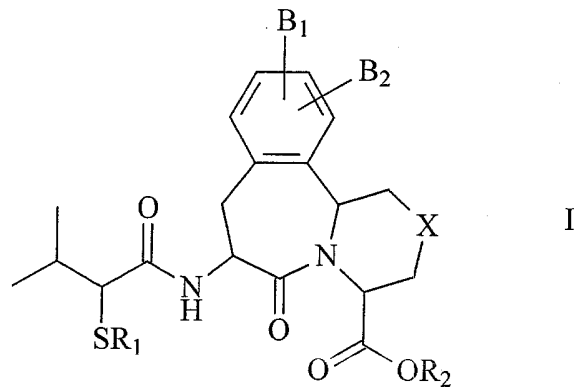
Uutel ühenditel valemiga I on kauakestev ja intensiivne vererõhku alandav toime. Lisaks sellele suurendavad ühendid valemiga I südamepuudulikkusega patsientidel 5 südame jõudlust, vähendavad vasaku vatsakese diastoolset lõpprõhku (LVEDP - *Left Ventricular End Diastolic Pressure*) ja suurendavad pärgarterite voolu. Valemile I vastavate ühendite erakordselt tõhusat toimet näitavad joonisel fig. 1 kokkuvõetud farmakoloogilised andmed.

10 Joonisel fig. 1 toodud tulemused näitavad oluliselt paranenud keskmise arteriaalse vererõhu (MAP) langust iga manustatud annuse korral, võrreldes MDL 100 240 sama oraalse annusega.

15 Kaasastündinud südamepuudulikkusega rotimudelitel saadud andmed näitasid ka ühendite valemiga I olulist soodsat mõju südamefunktsioonile võrreldes tuntud ühenditega. Näiteks uuringutel, kus südamepuudulikkusega rottidel testiti ühendeid MDL 100 240 ja MDL 107 688, saavutati sarnane tõhusus juhul, kui ühendit MDL 107 688 kasutati annuses, mis moodustas vaid poole ühendi MDL 100 240 annusest.

PATENDINÕUDLUS

1. Ühend valemiga I:



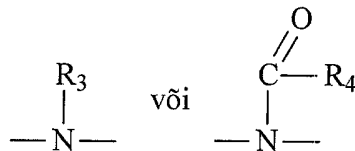
5

milles:

R_1 on vesinik, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ või atsüülrühm;

R_2 on vesinik, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül-, arüül(C_{1-4} -alküül)- või difenüülmetüülrühm;

10 X on $-(\text{CH}_2)_n$, kus n on täisarv 0 või 1, -S-, -O-,



kus R_3 on vesinik, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm ja R_4 on $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-10}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm; ning

15 B_1 ja B_2 on kumbki teineteisest sõltumatult vesinik, hüdroksüülrühm või $-\text{OR}_5$, kus R_5 on $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm või, juhul kui B_1 ja B_2 on kinnitunud nendega külgnevate süsinikuaatomite külge, võivad B_1 ja B_2 moodustada koos nendega külgnevate süsinikuaatomitega benseenitsükli või metüleendioksürühma;

või selle farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad või stereoisomeerid.

20

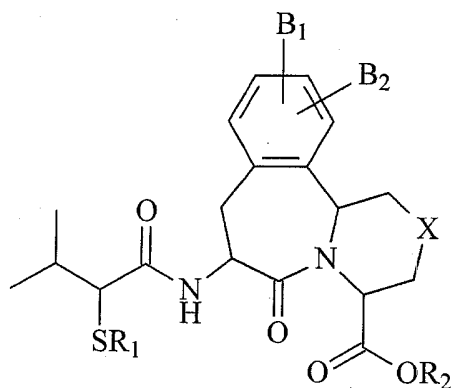
2. Nõudluspunktile 1 vastav ühend, milles B_1 ja B_2 on vesinikud.
3. Nõudluspunktile 2 vastav ühend, milles X on $-(CH_2)_n$ ja n on 1.
- 5 4. Nõudluspunktile 3 vastav ühend, milles R_1 on atsetüülrühm või vesinik.
5. Nõudluspunktile 4 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12b β]]-7-[[2(*R*)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülester.
- 10 6. Nõudluspunktile 4 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12b β]]-7-[[2(*S*)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülester.
- 15 7. Nõudluspunktile 4 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12b β]]-7-[[3-metüül-1-okso-2(*R*)-tiobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülester.
8. Nõudluspunktile 4 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12b β]]-7-[[3-metüül-1-okso-2(*S*)-tiobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe difenüülmetüülester.
- 20 9. Nõudluspunktile 4 vastav ühend, milles R_2 on vesinik.
- 25 10. Nõudluspunktile 9 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12b β]]-7-[[2(*R*)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe.
- 30 11. Nõudluspunktile 9 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12b β]]-7-[[2(*S*)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksopürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhappe.

12. Nõudluspunktile 9 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12*b* β]]-7-[[3-metüül-1-okso-2(*R*)-tiobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-oktahüdro-6-oksopürido[2,1*a*][2]bensasepiin-4-karboksüülhape.

5 13. Nõudluspunktile 9 vastav ühend, milleks on [4*S*-[4 α ,7 α (*S*),12*b* β]]-7-[[3-metüül-1-okso-2(*S*)-tiobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-oktahüdro-6-oksopürido[2,1*a*][2]bensasepiin-4-karboksüülhape.

14. Meetod ühendi valemiga I

10



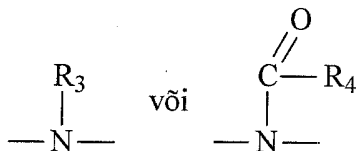
I

milles:

R_1 on vesinik, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ või atsüülrühm;

15 R_2 on vesinik, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül-, arüül(C_{1-4} -alküül)- või difenüülmetüülrühm;

X on $-(\text{CH}_2)_n$, kus n on täisarv 0 või 1, -S-, -O-,

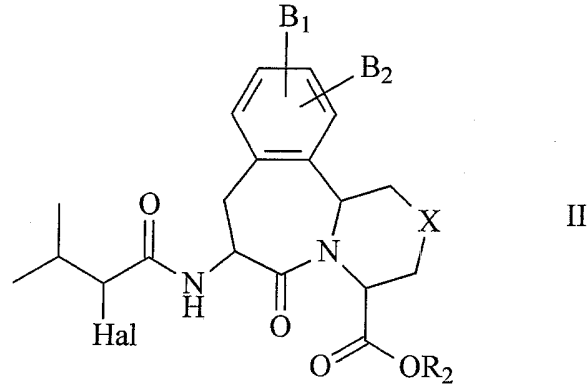


kus R_3 on vesinik, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm ja R_4 on $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-10}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm; ning

20 B_1 ja B_2 on kumbki teineteisest sõltumatult vesinik, hüdroksüülrühm või $-\text{OR}_5$, kus R_5 on $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm või, juhul kui B_1 ja B_2 on

kinnitunud nendega külgnevate süsinikuaatomite külge, võivad B_1 ja B_2 moodustada koos nendega külgnevate süsinikuaatomitega benseenitsükli või metüleendioksürühma;

valmistamiseks, mille kohaselt ühendil valemiga II

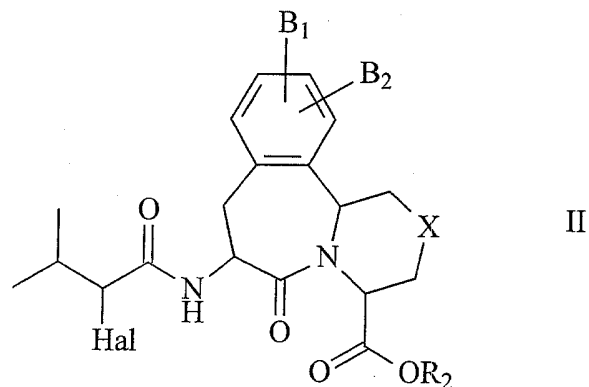


5

milles Hal on halogeen,

lastakse aluse juuresolekul reageerida ühendiga valemiga R_1SH , milles R_1 on määratletud ülalpool.

10 15. Meetod ühendi valemiga II



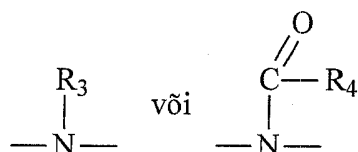
milles:

R_1 on vesinik, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ või atsüülrühm;

R_2 on vesinik, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$, $-C_{1-4}$ -alküül-, arüül-, arüül(C_{1-4} -alküül)- või difenüülmetüülrühm;

15

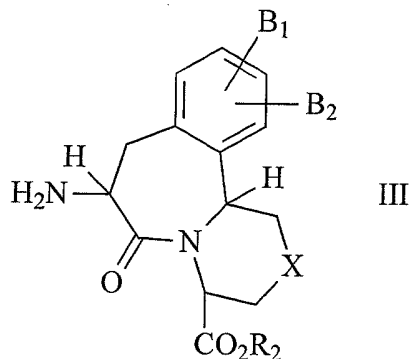
X on $-(CH_2)_n$, kus n on täisarv 0 või 1, -S-, -O-,



kus R_3 on vesinik, $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm ja R_4 on $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-10}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm; ning

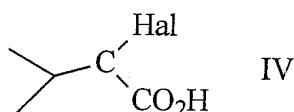
- 5 B_1 ja B_2 on kumbki teineteisest sõltumatult vesinik, hüdroksüülrühm või $-\text{OR}_5$, kus R_5 on $-\text{C}_{1-4}$ -alküül-, arüül- või arüül(C_{1-4} -alküül)rühm või, juhul kui B_1 ja B_2 on kinnitunud nendega külgnevate süsinikuaatomite külge, võivad B_1 ja B_2 moodustada koos nendega külgnevate süsinikuaatomitega benseenitsükli või metüleendioksürühma;

valmistamiseks, mille kohaselt ühendil valemiga III



10

milles R_2 , X, B_1 ja B_2 on määratletud ülalpool, lastakse reageerida ühendiga valemiga IV.



milles Hal on halogeen.

15

16. Meetod kardiovaskulaarse haigusseisundi raviks, mille kohaselt sellist ravi vajavale patsiendile manustatakse terapeutiliselt efektiivses angiotensiini konverteasi ja neutraalset endopeptidaasi inhibeerivas koguses nõudluspunktile 1 vastavat ühendit.

20 17. Nõudluspunktile 16 vastav meetod, milles haigusseisundiks on hüpertensioon.

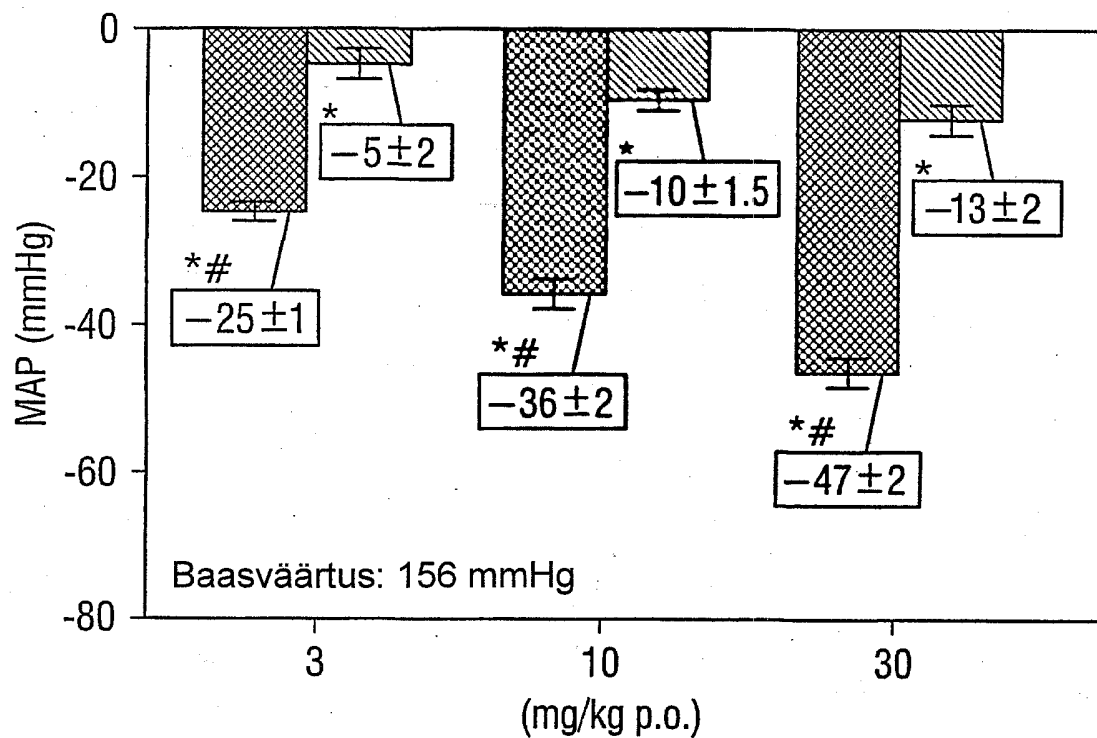
18. Nõudluspunktile 16 vastav meetod, milles haigusseisundiks on kaasasündinud südamepuudulikkus.

19. Farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab ühte või mitut nõudluspunktile 1
5 vastavat ühendit ja farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat.

20. Meetod farmatseutilise kompositsiooni valmistamiseks, mis sisaldab etappi, kus üks või mitu nõudluspunktile 1 vastavat ühendit kombineeritakse farmatseutiliselt vastuvõetava kandjaga.

Fig. 1


Annusest sõltuv vererõhu vähenemine spontaanselt hüpertensiivsetel rottidel pärast MDL 107 688 ja MDL 100 240 peroraalset manustamist - telemetrilised mõõtmised




n=6 / rühm

*p<0,05 vs baasväärtus

#p<0,05 vs MDL 100 240

 MDL 107 688 on [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-atsetüültio-3-metüül-1-oksobutüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksoürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhape

 MDL 100 240 on [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[1-okso-2(S)-atsetüültio-3-fenüülpropüül]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahüdro-6-oksoürido[2,1a][2]bensasepiin-4-karboksüülhape