

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 874823 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **874823**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 31/41
A61K 31/44

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.11.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.11.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.05.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

03.11.1986 GB 8626217 08.06.1987 GB 8713349

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Siegl, Helene, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 • Hof, Robert Paul, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Farmaseuttinen ainekookoomus käytettäväksiverenpainetta ja verentungosta aiheuttavan sydämen toiminnan vajavuutt
Farmaceutisk komposition för användning mot hypertension och kongestiv hjärtinsufficiens.

FARMASEUTTINEN AINEKOKOOMUS KÄYTETTÄVÄKSI VERNPAINETAU-
TIIN JA KONGESTIIVISEEN SYDÄMEN TOIMINNAN VAJAVUUTEEN

5 Keksinnön kohteena on uusia farmaseuttisia
ainekokoomuksia, jotka ovat tehokkaita verenpainetautia
ja kongestiivista sydämen toimintavajavuutta vastaan,
sekä niiden valmistus ja käyttö.

 Esillä oleva keksintö tuo esiin farmaseuttisen
ainekokoomuksen, joka sisältää aktiivisina aineina
10 a) kalsium-antagonistin
 b) 7-(N)-[1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-(S)-
 alanyyli)-1,4-ditia-7-atsaspiro-[4,4]nonaani-8-(S)-
 karboksyylihappoa ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät
 suolat.

15 Edelleen esillä oleva keksintö tuo esiin mene-
telmän kohteella olevan verenpainetaudin tai konges-
tiivisen sydämen toimintavajavuuden hoitamiseksi, jossa
menetelmässä annetaan samanaikaisesti a) kalsiumantago-
nistia ja b) 7-(N)-[1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipro-
20 pyyli]-(S)-alanyyli)-1,4-ditia-7-atsaspiro-[4,4]nonaani-
8-(S)-karboksyylihappoa ja sen farmaseuttisesti hyväk-
syttäviä suoloja.

 Kalsiumantagonisteihin kuuluu fysiologisesti
aktiivisten aineiden luokka, jotka tunnetaan niiden
25 kalsiumantagonistisesta tai kalsiumkanavia salpaavasta
aktiivisuudesta. Tällaisia yhdisteitä tunnetaan nykyisin
suuria määriä ja niille on löydetty laajasti terapeut-
tisia sovellutuksia, erityisesti hoidettaessa sydänve-
risuonihäiriöitä tai hiivatauteja, esim. hoidettaessa
30 sepelvaltimon vajaatoimintaa, häiriöitä aivoverenkier-
rossa, verenpainetta ja hoidettaessa muita häiriöitä
periferaalisessa verenkiertossa. Tyypillisesti kalsium-
antagonisteja käytetään vasodilaattoreina (verisuonien
laajentajina), esim. hoidettaessa verenpainetta.

35 Komponentti b) on angiotensiiniä-muuntava
entsyymi (ACE-) inhibiittori. Julkaisuja sen farmakolo-
gisista ja biofarmaseuttisista ominaisuuksista on vähän.

ACE-inhibiittorit tunnetaan yhdisteinä, jotka vaikuttavat angiotensiini I transformaatioon angiotensiiniksi II ja jotka ovat hyödyllisiä alentamaan angiotensiinin II vaikutuksesta aiheutuvaa kohonnutta verenpainetta.

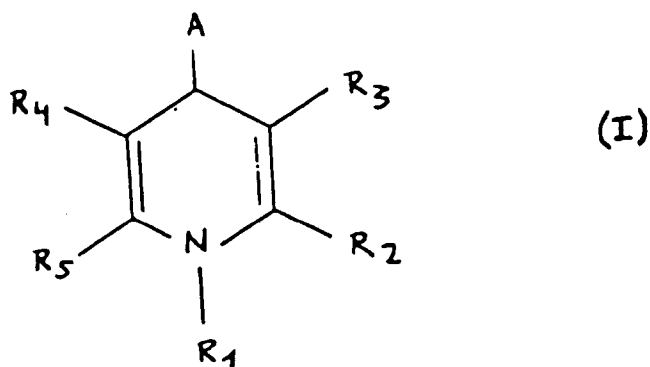
- 5 ACE-plokkaavia yhdisteitä yksin annettuna täytyy käyttää suhteellisen suuria määriä, mikä voi johtaa ei-toivottuihin sivuvaikutuksiin.

- Keksinnön mukainen farmaseuttinen ainekokoomus ja myös komponentin a) ja komponentin b) samanaikainen anto omaavat yllättäen ja odottamattomasti edullisia farmaseuttisia ominaisuuksia erityisen toivottavalla ja parantuneella farmakologisella/terapeuttisella profiililla. Erityisesti on havaittu, että komponentin a) ja komponentin b) samanaikainen anto edellä mainitun mukaisesti yhdessä aikaansaa antihypertensiivisen aktiivisuuden odottamattoman kohoamisen ja yllättäen tehostaa aktiivisuutta kongestiivista sydämen toiminnan vajavuutta vastaan.

- Komponentti a) aikaansaa sentraalisen laskimopaineen kohoamisen ja näinollen kohonnut sydämen toiminta alenee komponentilla b) esikäsitellyillä eläimillä. Sentraalisen laskimopaineen kohoaminen sydämen depression poissaollessa (sydämen supistuskky määritettiin tarkasti myokardiumiin ommellun rasitusmittarin avulla)
- 25 indikoi lisääntyntä laskimopalautusta, joka aiheutuu pikkuvaltimoiden laajentumisesta. Komponentin a) alentava vaikutus indikoi siten lisääntyntä laskimon kimmovastusta ACE inhibition jälkeen.

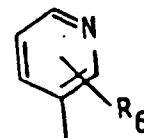
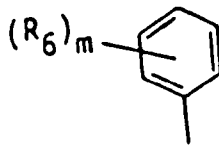
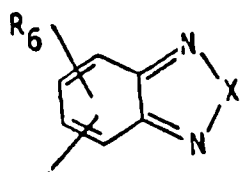
- Keksinnön mukaisissa ainekokoomuksissa käytettäviä edullisissa kalsiumantagonisteja ovat dihydropyridiniluokkaan kuuluvat antagonistit, esim. joilla on kaava I

5



10 jossa A on jokin kaavojen (a), (b) tai (c) mukainen
tähde

15



(a)

(b)

(c)

20

25 R_1 on vety, (C_{1-6}) alkyyli, hydroksi (C_{2-6}) alkyyli, (C_{3-6}) alkoksialkyyli, (C_{3-6}) alkenylyli, (C_{3-6}) alkinylyli, (C_{3-7}) sykloalkyyli tai (C_{4-8}) sykloalkyylialkyyli, tai (C_{7-9}) fenyylialkyyli tai (C_{9-12}) fenyylialkenylyli, jossa fenyylirengas on susteruoimaton tai mono-, di- tai tri-

30

joko R_2 tai R_5 voi olla myös (C_{1-4}) hydroksialkyyli tai syano;

35

R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta -CN, -COOR₇, -COR₈, -S(O)_nR₉ tai -COO-B-N R₁₀ R₁₁;

n on 0, 1 tai 2;

R_6 on vety, halogeeni, (C_{1-4}) alkyyli, $(1-4)$ alkoksi, (C_{1-4}) alkyyliitio, (C_{1-4}) alkyyliisulfonyyli, trifluorome-

- tyyli, nitro, hydroksi, atsidio, amino, (C₁₋₄)alkyyli-amino, di[(C₁₋₄)alkyyli]amino, (C₁₋₅)alkanoyyliamino, (C₂₋₅)karbalkoksi, aminokarbonyyli, trifluorimetoksi, syano, sulfamoyyli, (C₁₋₄)alkyyliisulfamoyyli tai di[(C₁₋₄)alkyyli]sulfamoyyli;
- 5 X on happi tai rikki;
m on 0,1 tai 2;
R₇, R₈ ja R₉ ovat toisistaan riippumatta (C₁₋₆)alkyyli, (C₃₋₆)alkenyli, (C₃₋₆)alkinyli, (C₃₋₇)sykloalkyyli-
- 10 alkyyli, (C₄₋₈)sykloalkyylialkyyli, hydroksi-(C₂₋₆)alkyyli, (C₃₋₆)alkoksialkyyli, hydroksi, (C₄₋₈)alkoksialkyyli, amino-(C₂₋₆)alkyyli, (C₁₋₄)alkyyliamino(C₂₋₆)alkyyli, di[(C₁₋₄)alkyyli]aminoalkyyli, fenyyli, (C₇₋₁₀)fenyylialkyyli, 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen
- 15 rengas, joka sisältää typpi- tai happi- tai rikkiatomin ja joka voi myös sisältää 1, 2 tai 3 lisä-rengastyyppi-atomia ja, tai (C₁₋₄)alkyyli valinnaisesti substituotuna 5- tai 6-jäsenisellä heterosyklisellä renkaalla, joka sisältää typpi- tai happi- tai rikkiatomin hetero-
- 20 atomina ja joka voi lisäksi sisältää 1, 2 tai 3 lisä-rengastyyppi-atomia, jossa, A:n ollessa tähde b), niin R₇ voi olla myös trifluoroetyyli;
B on (C₁₋₁₄)alkyleeni;
R₁₀ ja R₁₁ ovat toisistaan riippumatta (C₁₋₆)alkyyli,
- 25 (C₃₋₆)alkenyli, (C₃₋₆)alkinyli, (C₃₋₇)sykloalkyyli, (C₄₋₈)sykloalkyylialkyyli, hydroksi-(C₂₋₆)alkyyli, (C₃₋₆)alkoksialkyyli, hydroksi(C₄₋₈)alkoksialkyyli, amino-(C₂₋₆)alkyyli, (C₁₋₄)alkyyliamino(C₂₋₆)alkyyli, di[(C₁₋₄)alkyyli]amino-(C₁₋₄)alkyyli, fenyyli tai (C₇₋₁₀)fenyylialkyyli; tai
- 30 R₁₀ ja R₁₁ muodostavat yhdessä typpi-atomin, johon ne ovat liittyneet, kanssa 5-, 6- tai 7-jäsenisen heterosyklisen renkaan, joka valinnaisesti sisältää lisä-heteroatomin, joka voi olla happi tai rikki tai ryhmä
- 35 =N-R₁₂, jossa R₁₂ on (C₁₋₄)alkyyli, bentsyyli tai bis-fenyyliimetyyli, valinnaisesti mono- tai toisistaan riippumatta disubstituoitu fenyylirenkaassa (renkaissa)

halogeenilla, jonka atomiluku on 9 - 35, tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkoksilla.

Kaavassa I (C_{1-6})alkyyli-ryhmät sisältävät edullisesti 1 - 4 hiiliatomia, edullisemmin 1 tai 2 hiiliatomia, metyyli-ryhmien ollessa kaikkein edullisimpia. (C_{1-4})-alkyyli-, -alkoksi-, -alkyyli- ja -alkyyli-sulfonyli-ryhmät sisältävät edullisesti 1 tai 2 hiiliatomia. Hydroksi-, alkoksi-, hydroksialkoksi-, amino- ja alkyliamino-ryhmät hydroksialkyyli-, alkoksialkyyli-, hydroksialkoksialkyyli-, aminoalkyyli- ja alkyliaminoalkyyli-ryhmät R_7 tähteissä -COOR₇ edullisesti eivät ole liittyneenä α -hiiliatomiin. Sopivasti ne ovat terminaaliasemassa. Hydroksialkyylin, alkoksialkyylin, hydroksialkoksialkyylin, aminoalkyylin ja alkyliaminoalkyylin edullisia alkyleeniryhmiä ovat etyleeni ja propyleeni. Sykloalkyylialkyyli-ryhmien alkyleeniyksikkö on sopivasti metyleeni. Sykloalkyylialkyyli-ryhmien sykloalkyyliyksiköt ovat sopivasti syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli. Halogeenilla tarkoitetaan fluoria, klooria tai bromia, erityisesti klooria.

Moninkertaisesta sidokset alkenyyli-, alkinyyli- ja fenyylialkenyyli-ryhmissä R_1 tai -COOR₇ edullisesti eivät ole α,β -asemassa. Alkenyyli- ja alkinyyli-ryhmissä on edullisesti 3 - 5 hiiliatomia. Alkenyyli on sopivasti allyyli tai 2-metyyliallyyli on sopivasti propionyyli. Fenyylialkenyyli-ryhmät ovat edullisesti trans-konfiguraatiossa ja niihin kuuluu esim. kinnamyli. Kun R_1 on fenyyli, niin tämä on edullisesti substituoimaton. Kun R_1 on di- tai tri-substituoitu fenyyli, niin substituentit ovat edullisesti samoja ja ne ovat halogeenia tai alkyyleja. Heterosykliset renkaat substituentteina R_7 , R_8 ja R_9 ovat esim. furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, tiadiatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, oksadiatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, piperidinyyli, morfolinyyli ja triatsinyyli. R_{10} ja R_{11}

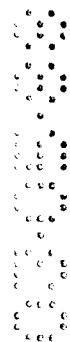
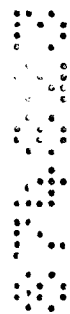
yhdessä typpiätomien, johon ne ovat liittyneet, kanssa muodostamat heterorenkaat ovat edullisesti tyydyttyjä ja niihin kuuluu pyrrolidini-, piperidiini-, piperatsiini-, N-alkyyli-piperatsiini- ja morfiliinirenkaat.

- 5 Kuitenkin kaikkein edullisin on di-fenyyli-metyyli-piperatsiini, jonka fenyyli-rangas (renkaat) voi olla substituoitu edellä kuvatun mukaisesti. R_2 ja R_5 ovat edullisesti identtisiä. R_6 on sopivasti halogeeni, alkyyli, alkoksi, nitro tai trifluorometyyli ja on
- 10 edullisesti o- tai m-asemassa katsottuna dihydropyridinitähteen liitoksen asemasta. Kun A on tähtä a), niin R_6 on edullisesti vety.

- COOBNR₁₀ R_{11} :ssa B tarkoittaa alkyleeniketjua, jossa on 1 - 14 hiiliatomia, edullisesti 5 - 14 hiili-
- 15 atomia, edullisimmin 10 hiiliatomia.

Erityyksen edullista käävää. T. mukaisia yhdisteitä, jossa A on tähde (a) käytettäväksi esillä olevan keksinnön mukaisesti on esitetty seuraavassa taulukossa (kohdan "y" alla olevat luvut tarkoittavat (a):n liitosasemaa dihydropyridinin kanssa)

Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
1	H	CH ₃	CN	COO-1-Bu	CH ₃	H	O	4
2	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	SO ₂ CH ₃	CH ₃	H	O	4
3	H	CH ₃	CN	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
4	H	CH ₃	CN	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
5	H	CH ₃	CN	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	S	4
6	H	CH ₃	COOCH ₃	COC ₆ H ₅	CH ₃	H	O	4
7	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
8	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
9	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	4

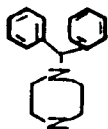


Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
10	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	S	4
11	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
12	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
13	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
14	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	5
15	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
16	H		COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
17	H		COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
18	H		COOCH ₃	COOCH ₃		H	O	4

Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
19	H		COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅		H	O	4
20	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
21	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	O	4
22	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
23	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
24	H	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	S	4
25	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	7-Cl	O	4
26	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	S	4
27	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	5-OCH ₃	S	4
28	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	7-Cl	S	4
29	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
30	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl	S	5

Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
31	H	CH ₃	COC(CH ₃) ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	S	4
32	H	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	7-Cl	O	4
33	H	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	S	4
34	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	5-OCH ₃	S	4
35	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	7-Cl	S	4
36	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
37	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	CH ₃	4-Cl	S	5
38	H	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	O	4
39	H	CH ₃	COCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
40	H	CH ₃	COCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
41	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
42	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4

Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
43	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	5
44	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
45	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
46	H	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	O	4
47	H	CH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	4
48	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
49	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	4
50	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	S	5
51	H	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
52	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
53	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
54	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
55	H	CH ₃	 COO	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4
56	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	O	4

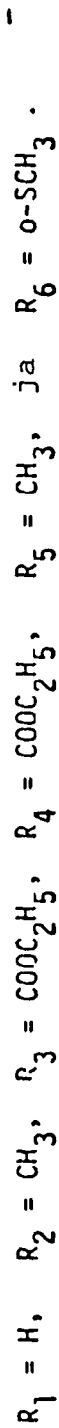
Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y
57	H	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
58	CH ₃	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
59	n-C ₃ H ₇	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	H	O	4
60	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₁₀ -N  COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	H	O	4

Kaavan I mukaisia sopivia yhdisteitä, joissa A on tähte (b), käytettäväksi esillä olevan keksinnön mukaisesti on esitetty seuraavassa taulukossa:

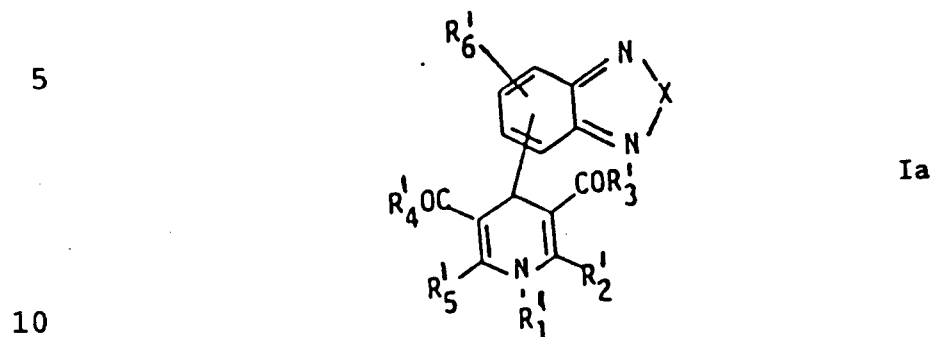
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	x	y	m
61	H	CH ₃	COOCH ₂ CF ₃	COOCH ₃	CH ₃	o-Cl	-	-	1
62	H	CH ₃	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	CH ₃	2,3-di-Cl	-	-	2
63	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₂ OH	m-NO ₂	-	-	1
64	H	CH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	COOCH ₃	-CN	m-NO ₂	-	-	1
65	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ ^{CH₃}	COOCH ₃	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
66	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	CH ₃	o-NO ₂	-	-	1
67	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇	COO(CH ₂) ₂ OC ₃ H ₇	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1

Yhdiste No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	x	y	m
68	H	CH ₃	COO(CH ₂) ₂ OCH ₃	COOCH(CH ₃) ₂	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
69	H	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	o-NO ₂	-	-	1
70	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOCH ₃	CH ₃	m-NO ₂	-	-	1
71	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	CH ₃	o-CF ₃	-	-	1

Kaavan I mukainen, sopiva yhdiste, jossa A on tähde (c), käytettäväksi esillä olevan keksinnön mukaisesti on yhdiste No 72, jossa:



Kohdan a) mukaisilla erityisen edullisilla kalsiumantagonisteilla on kaava



jossa

R_1' on vety, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli, 3 - 6 hiiliatomia käsittävä alkenyyli tai alkinyyli, 3 - 7 hiiliatomia käsittävä sykloalkyyli, 4 - 8 hiiliatomia käsittävä sykloalkyylialkyyli, 7 - 9 hiiliatomia käsittävä fenyylialkyyli tai 9 - 12 hiiliatomia käsittävä fenyylialkenyyli, fenyyliarenkaan ollessa substituimaton tai mono-, di- tai trisubstituoitu toisistaan riippumatta halogeenilla, hydroksilla tai alkyylillä tai 1 - 4 hiiliatomia käsittävällä alkoksilla;

R_2' ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety tai 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli;

R_3' ja R_4' ovat toisistaan riippumatta 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli, 3 - 6 hiiliatomia käsittävä alkenyyli tai alkinyyli, 3 - 7 hiiliatomia käsittävä sykloalkyyli, 4 - 8 hiiliatomia käsittävä sykloalkyylialkyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkoksi, 2 - 6 hiiliatomia käsittävä hydroksialkoksi, 3 - 6 hiiliatomia käsittävä alkoksialkoksi, 4 - 8 hiiliatomia käsittävä hydroksialkoksialkoksi, 3 - 6 hiiliatomia käsittävä alkenyylioksi tai alkinyylioksi, 3 - 7 hiiliatomia käsittävä sykloalkyylioksi tai 4 - 8 hiiliatomia käsittävä sykloalkyylialkoksi, tai R_3' tarkoittaa $O-B'-R_7'$, jossa B' on 9-14 hiiliatomia käsittävä alkyleeniketju ja R_7' on piperidiini tai piperatsiini molempin ollessa substituutuna 4-asemastaan metyyllillä, bentsyyllillä tai bis-fenyyli-metyyllillä valinnaisesti mono- tai toisistaan riippumat-

ta disubstituoituna fenyyli- ja naphthylirenkaassa (renkaissa) halogeeneilla, jonka atomiluku on 9 - 53 tai alkoksilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja R₄' tarkoittaa samaa kuin edellä;

- 5 R₆' on vety, halogeeni, alkyylili tai alkoksi tai alkyylilitio tai alkyylisulfonyyli, joissa kaikissa on 1 - 4 hiiliatomia, trifluorometyyli, nitro tai hydroksi; ja X tarkoittaa samaa kuin edellä.

10 Keksinnön mukaisia kalsiumantagonisteja on tavallisesti kuvattu yhdessä niiden kalsiumantagonistisen ja mm. antihypertensiivisen aktiivisuuden kanssa aiemmin julkaistuissa patenteissa. Näissä patenteissa on voitu myös mainita, että kaavan I mukaisten kalsiumantagonistien suolamuotoja voidaan käyttää vapaiden emästen sijasta. Lisäksi on mahdollista, että kun 1,4-dihydro-
15 pyridiinyliyksikön substituentit 2- ja 6-asemissa ja/tai 3- ja 5-asemissa ovat erilaisia, niin kalsiumantagonistit voivat olla raseemisessa muodossa tai yksittäisissä enantiomeerimuodoissa.

20 Erityisen mielenkiintoisia kaavan I tai kaavan Ia mukaisia kalsiumantagonisteja ovat 4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-pyridiini-3,5-dikarboksyyliliapon dietyyliesterit, joista myöhemmin käytetään nimitystä yhdiste nro 1; 4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-3-metoksikarbonyyli-pyridiini-5-karboksyyliliapon isopropyyliesteri, josta myöhemmin käytetään nimitystä yhdiste
25 nro 2; 4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-2,6-dimetyyli-1,4-dihydropyridiini-3,5-dikarboksyyliliapon dimetyyliesteri, josta myöhemmin käytetään nimitystä yhdiste
30 nro 3 ja (+)-(S)-4-(2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydro-5-metoksikarbonyyli-2,6-dimetyyli-3-pyridiinin karboksyyliliappo-[10-[4-(difenyylimetyyli)-piperatsin-1-yyli]desyyli]esteri, johon viitataan nimellä yhdiste
35 nro 4; erityisen mielenkiintoisia ovat yhdisteet nro 2 ja nro 4.

7-[1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-

(S)alanyyli-1,4-ditia-7-atsapriro[4,4]nonaani-8-(S)-
 karboksyylihappona on toiselta kemialliselta nimeltään
 [8S-[7(R*)],8R*)]-7-[2-[[1-(etoksikarbonyyli)-3-fe-
 nyylipropyyli]amino]-1-oksopropyyli]-1,4-ditia-7-atsa-
 priro[4,4]nonaani-8-karboksyylihappona. SCHERING on myös
 identifioinut sen nimellä SCH-33844 ja sen geneerinen
 nimi on SPIRAPRIL. Tämä yhdiste on kuvattu esimerkissä
 3 US-patentissa nro 4,470,972. Tässä US-patentissa on
 myös mainittu, että yhdiste omaa antihypertensiivistä
 aktiivisuutta. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suolamuotoja
 voidaan käyttää. Hydraatteja voidaan käyttää. Tässä
 US-patentissa on kuvattu, että erilaisia suolamuotoja
 voidaan käyttää vapaan emäksen sijasta, esim. tämän
 patentin esimerkissä 4 kuvattu hydrokloridi tai tämän
 patentin esimerkissä 5 kuvattu hemimaleaatti. Edullinen
 muoto on monohydrokloridimonohydraatti.

Kalsiumantagonistin ja komponentin b) samanaikainen anto aikaansaa voimakkaan antihypertensiivisen aktiivisuuden ja aktiivisuuden kongestiivista sydämen toiminnan vajavuutta vastaan, kuten on kuvattu farmakologisissa kokeissa.

Esimerkiksi kun kalsiumantagonistia, erityisesti kaavan I mukaista yhdistettä, ja komponenttia b) annetaan samanaikaisesti eläimille, niin kalsiumantagonistin, erityisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden, natriureettinen ja diureettinen aktiivisuus voi yllättäen säilyä. Antamalla samanaikaisesti kalsiumantagonistia, erityisesti kaavan I mukaista yhdistettä, yhdessä edellä mainitun ACE-inhibiittorin kanssa siten vähentää
 lisä-diureettien ja/tai betasalpaajien tarvetta. Tämä on esitetty hydrotoidussa rottakokeessa (Flückiger et al., Schweiz. Med. Wochenschrift 93, nro 35 [1963] 1232-7 mukainen menetelmä), joka on kuvattu seuraavassa: käytetään 12 rotan ryhmiä. Komponenttia a) diureesia indusoivina annoksina, esim. 0.3 mg/kg p.o. - 3 mg/kg p.o., tutikitaan yksin tai yhdessä komponentin b) annoksina 3 mg/kg s.c. kanssa. Yhdisteet annetaan samanaikai-

sesti. Virtsa kerätään 3 h ajan ja sen tilavuus ja natriumeritys mitataan.

Tämä vaikutus varmistetaan natrium-poistetuilla rotilla. Rotille annetaan furosemidia (50 mg/kg/pv) juomavedessä kahden päivän ajan. Käytetään 6 eläimen ryhmiä. Kalsiumantagonisteja annetaan diureesiannoksina esim. 0.3 - 3 mg/kg p.o. ja komponenttia 3 mg/kg s.c. annoksina. Yhdisteet annetaan samanaikaisesti. Virtsa kerätään 3 h ajan ja sen tilavuus ja natriumeritys mitaan. Saadaan samoja tuloksia kuin hydrotoidussa rottakokeessa.

Siten on odottamattomasti havaittu, että diureettinen ja natriureettinen aktiivisuus yleensä säilyy.

Tämä on yllättävää ja se tekee keksinnön yhdistelmät erityisen hyvin sopiviksi hoidettaessa verenpainetautia ja kongestiivista sydämen toiminnan vajaavuutta sekä se vähentää diureettien tarvetta.

Tämän vaikutuksen tärkeys korostuu sen johdosta, että informoiduissa piireissä on kasvavana huolena metaboliset seuraukset, jotka johtuvat pitkäaikaisesta diureettien annosta. Kaliumantagonistin ja komponentin b) samanaikaisen annon antihypertensiivinen vaikutus täydentyy lisäksi munuaisvaikutuksella.

Molemmat komponentit a) ja b) voivat olla kuten edellä on todettu - vapaan emäksen tai tarvittaessa suolan, esim. happoadditiosuolan muodossa.

Uusi ainekokoomus voidaan valmistaa menetelmällä, jossa formuloidaan kalsiumantagonisti ja komponentti b) farmaseuttisesti hyväksyttävässä riittävän puhtaassa tilassa. Konventionaalisia farmaseuttisia täyteaineita, joihin kuuluu kantaja ja laimennusaineet, voidaan myös formuloida mukaan.

Siten keksinnön mukaiset ainekokoomukset soveltuvat käytettäväksi verenpainetaudin ja kongestiivisen sydämen toimintavajavuuden hoitoon.

Kalsiumantagonisti voidaan antaa annoksina esim. 1/3 - 100 % normaaliannoksesta, joka on tarkoit-

tu esim. verenpaineen tai kongestiivisen sydämen toimintavajavuuden hoitoon. Indikoitu kaavan I mukaisten yhdisteiden oraalinen päiväannos on n. 0.2 mg - n. 350 mg, erityisesti n. 1 - 70 mg, sopivasti annettuna jaettuina annoksina 2 - 4 kertaa päivässä yksikköannosmuodossa, joka sisältää n. 0.05 mg - n. 175 mg, esim. 20 mg saakka, yhdisteitä, tai hitaasti vapautuvana muotona. Edullinen yhdiste on yhdiste nro 2. Indikoitu annos on n. 2.0 - n. 10 mg kahdesti tai kerran päivässä p.o.

Indikoitu edullinen kalsiumantagonistin painosuhte komponenttiin b) nähden laskettuna sen vapaasta emäsyksiköstä voi olla n. 50:1 - n. 1:10, erityisesti n. 10:1 - n. 1:5, edullisesti n. 5:1 - n. 1:3. Komponenttia b) voidaan antaa esim. 1/3 - 100 % normaalista annoksesta, joka on tarkoitettu verenpaineen tai kongestiivisen sydämen toimintavajavuuden hoitoon. Mahdollisiin annosmuotoihin kuuluu 3 mg, 6 mg, 12 mg ja 24 mg.

Siten yhdisteelle nro 2 ja komponentille b) on edullinen suhde n. 50:1 - n. 1:5, erityisesti n. esim. 5:1 - 1:1 kuten 1:1, 4:1, 3:1 tai 2:1.

Sopivasti komponentit a) ja b) annetaan farmaseuttisen ainekokoomuksen muodossa yhdessä farmaseuttisen kantajan tai laimennusaineen kanssa. Tällaiset ainekokoomukset voidaan formuloida konventionaaliseen tapaan haluttuun muotoon, esim. liuokseksi, kuten injektotavaksi liuokseksi tai suspensioiksi tai edullisesti kiinteäksi muodoksi, kuten tabletiksi tai kapseliksi. Haluttaessa yksi tai kumpikin komponentti voi olla hitaasti vapautuvassa muodossa, esim. yhdisteen nro 1 ja 2 tapauksessa, kuten on kuvattu GB 2 181 053 A tai 2 160 100 A.

Haluttaessa aktiiviset aineet voidaan järjestää pakkaukseen, tietyn annoshoito-ohjeen antamisen helpottamiseksi, esim. tiettyyn järjestykseen painopakkausessa.

Eräs sopiva ainekokoomus voi myös sisältää

5 pakkauksen, jossa on erikseen komponentti a) ja komponentti b), kunnes vaaditaan samanaikaista antoa, sopivasti varustettuna ohjeilla ennalta määrätyn määrän komponentin a) ja ennalta määrätyn määrän yhden komponentin b) samanaikaista antoa varten.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu havainnollistamaan keksinnön mukaisesti käytettäviä ainekokoomuksia.

Esimerkki 1: Kovaliiivatekapselit oraaliseen antoon

10 Kovaliiivatekapselit, jotka sisältävät alla esitetyt aineosat, voidaan valmistaa konventionaalisilla menetelmillä, ja ne voidaan antaa kerran päivässä verenpaineen ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

15

Aineosat	paino
Yhdiste nro 2	10.0 mg
Komponentti b)	2.0 mg
Laktoosi	167.0 mg
20 Natriumlauryylisulfaatti	5.5 mg
Maissitärkkelys	128.0 mg
Aerosil 200	1.5 mg
Polyetyleeniglykoli 6000	<u>8.0 mg</u>
	322.0 mg

25

Esimerkki 2: Tabletit oraaliseen antoon

25 Rittävät määrät komponentteja sekoitetaan konventionaaliseen tapaan ja gelatiinikapselit täytetään tai puristetaan tabletteja, jotka annetaan kerran päivässä verenpaineen ja kongestiivisen sydämen toiminnan vajavuuden hoitoon.

30

Aineosat	paino
Yhdiste nro 2	10.0 mg
35 Komponentti b)	2.0 mg
Laktoosi	224.0 mg
Natriumlauryylisulfaatti	2.0 mg

Polyvinyylipyrrolidoni	8.0 mg
Maissitärkkelys	13.0 mg
Magensiumstearaatti	<u>2.6 mg</u>
	262.0 mg

5

Esimerkki 3: Erillinen samanaikainen anto

Yhdiste nro 2 kapselit voidaan valmistaa seuraavalla ainekokoomuksella.

10	Yhdiste nro 2	10 mg
	Mikrokiteinen selluloosa (Avacel)	47 mg
	Setyyliipalmitaatti	10 mg
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (Methocel E4M)	90 mg
15	Silikakolloidi	1 mg
	Magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
		160 mg

ja komponentin b) kapselit voidaan valmistaa seuraavalla ainekokoomuksella

20

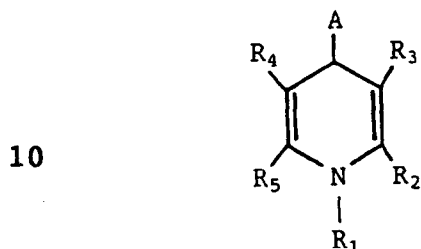
Komponentti b)	12 mg
Laktoosi	349 mg
Silika (kolloidi)	8 mg
Maleiinihappo (jauhettu)	5 mg
25 Steariinihappo	<u>16 mg</u>
	400 mg

Nämä voidaan järjestää päivyripakkauksiin.
Haluttaessa voidaan valmistaa yhdistettyjä kapseleita,
30 jotka sisältävä molempia aktiivisia aineita.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

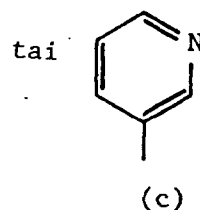
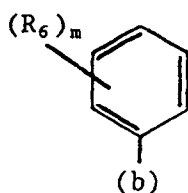
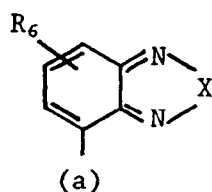
5 a) kalsiumantagonistia, jolla on kaava I,



I

jossa A tarkoittaa tähdettä, jolla on kaava,

15



20

jossa R_1 tarkoittaa vetyä tai (C_{1-6}) alkyyliä;

R_2 ja R_5 tarkoittavat toisistaan riippumatta (C_{1-6}) alkyyliä tai (C_{3-7}) sykloalkyyliä; ja kun A tarkoittaa

25 kaavan (b) mukaista tähdettä, joko R_2 tai R_5 voi tarkoittaa myös (C_{1-4}) hydroksialkyyli- tai syanoryhmää;

R_3 ja R_4 tarkoittavat toisistaan riippumatta syano- tai $-SO_2-(C_{1-6})$ alkyyli- tai kaavojen $-COOR_7$ tai

30 $-COO(CH_2)_{R_{10}}-N^{R_{11}}$ mukaista ryhmää, jossa

R_7 tarkoittaa (C_{1-6}) alkyyliä, fenyyliä, (C_{7-10}) fenyylialkyyliä, (C_{3-6}) alkoksyalkyyliä tai (C_{3-7}) sykloalkyyliä, jolloin A tarkoittaessa kaavan (b) mukaista tähdettä R_7

35 voi tarkoittaa myös trifluorietyyliryhmää;

R_{10} ja R_{11} tarkoittavat toisistaan riippumatta (C_{1-6}) alkyyliä tai (C_{7-10}) fenyylialkyyliä;

R_6 tarkoittaa vetyä, halogeenia, nitroa, trifluorime-
tyyliä, (C_{1-4}) alkyyliä tai (C_{1-4}) alkoksia;

m on 1, mutta A tarkoittaessa kaavan b) mukaista täh-
dettä ja R_6 ollessa halogeeni m voi olla myös 2; ja

5 X on O tai S;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa; ja

b) 7-(N)-[1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-(S)-
alanyyli)-1,4-ditia-7-atsaspiro[4,4]nonaani-8-(S)-kar-
boksyylihapo -ACE-inhibiittoria tai sen farmaseutti-

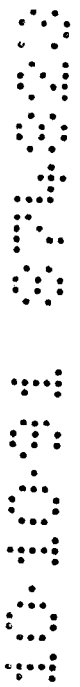
10 sesti hyväksyttävää suolaa sekoitetaan keskenään kom-
ponentin a) ja komponentin b) painosuhteessa
n. 5:1 - 1:3.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että komponentti a) on (4-

15 (2,1,3-bentsoksadiatsol-4-yyli)-1,4-dihydro-2,6-dime-
tyylipyridiini-3,5-dikarboksyylihapon dietyyliesteri;
4-(2,1,3)-bentsoksadiatsol-4-yyli-1,4-dihydro-2,6-dime-
tyyli-3-metoksikarbonylipyridiini-5-karboksyylihapon
isopropyliesteri tai 1,4-dihydro-2,6-dimetyyli-4-(3-
20 nitrofenyyli)-3,5-pyridiinidikarboksyylihapon metyyli-
2-metyyli(fenyylimetyyli)amino]etyyliesteri.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että komponentin a) ja kom-
ponentin b) välinen painosuhte on 5:1 - 1:1.

25



Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP H 180 785 (A61K 37/64)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 102, wite 372 x

21.8.92 Rittmoult

Allekirjoitus