

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 104577 A
7(51) C 07 D 239/60



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

A 61 K 31/505
C 07 D 239/46
C 07 D 239/52
C 07 D 239/36
C 07 D 405/12
C 07 D 417/12
C 07 D 403/12
C 07 D 409/12
C 07 D 401/12

(21) Регистров № 104577
(22) Заявено на 04.07.2000
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 19806438 (32) 17.02.98 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 30.03.2001

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
BASF AKTIENGESellschaft
LUDWIGSHAFEN (DE)

(72) Изобретател(и):
Wilhelm Amberg, Schwetzingen
Rolf Jansen
Andreas Kling, Mannheim
Dagmar Klinge, Schriesenheim
Hartmut Riechers, Neustadt
Stefan Hergenroder, Mainz
Manfred Raschack, Weisenheim
Liliane Unger, Ludwigshafen (DE)

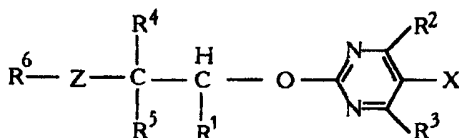
(74) Представител по индустриална
собственост:
Правда Георгиева Бойкова,
1000 София, ул. "Хан Аспарух" 26

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP99/00776, 05.02.99

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO99/42453, 26.08.99

(54) ПРОИЗВОДНИ НА 5-ЗАМЕСТИНИ ПИРИМИДИН-2-ИЛОКСИ-КАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ, ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ЕНДОТЕЛИН-АНТАГОНИСТИ

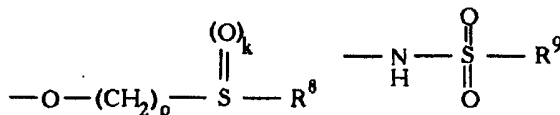
(57) Съединенията се прилагат в медицината, по-специално като ендотелин-антагонисти. Те имат формула



в която R¹ означава тетразол или групата с формула



R означава остатък OR⁷ с формулите



BG 104577 A

свързан чрез азотен атом 5-членен хетероароматен пръстен, като пиролил, пиразолил, имидазолил и триазолил; R^2 , R^3 са водород, хидрокси, amino, $NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $N(C_1-C_4\text{ алкил})_2$, халоген, C_1-C_4 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_1-C_4 хидроксиалкил, C_1-C_4 халогеналкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 халогеналкокси или C_1-C_4 алкилтио; X е халоген, C_1-C_4 халогеналкил, хидрокси; R^4 и R^5 са фенил или нафтил, C_3-C_7 циклоалкил, фенил или нафтил, които са свързани помежду си в орто-положение чрез директна връзка, чрез метиленова, етиленова или етениленова група, с кислород или сяра, или чрез групата SO_2 -, NH - или N -алкил; или пет- или шестчленен хетероароматен пръстен; R^6 е водород, фенил или нафтил, пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, C_1-C_8 алкил, C_3-C_6 алкенил, C_3-C_6 алкинил или C_3-C_8 циклоалкил, при което тези остатъци съответно могат да бъдат заместени с един или повече заместители, при условие, че R^6 може да означава водород само тогава, когато Z не означава проста връзка; Z е сяра, кислород или проста връзка. Изобретението се отнася и до физиологично приемливи соли и енантиомерно чисти и диастереомерно чисти форми на посочените съединения.

8 претенции

04.07.00

00/149/02-ПБ

ПРОИЗВОДНИ НА 5-ЗАМЕСТЕНИ ПИРИМИДИН-2-ИЛОКСИ-КАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ, ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕ КАТО ЕНДОТЕЛИН-АНТАГОНИСТИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови производни на карбоксилни киселини с 5-заместен пиримидинов пръстен, до тяхното получаване и използване.

Предшествуващо състояние на техниката

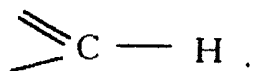
Ендотелинът е пептид, изграден от 21 аминокиселини, който се синтезира и освобождава от ендотела на съдовата система. Той съществува в три изомерни форми, обозначавани като ET-1, ET-2 и ET-3. В следващото описание ендотелинът или съкращението ET означава една или всички изомерни форми на ендотелина. Ендотелинът е мощен вазоконстриктор и проявява силен ефект върху тонуса на съдовете. Известно е, че този вазоконстрикторен ефект се причинява от свързване на ендотелина към неговия рецептор (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 и Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868 - 875, 1988).

Повишеното или наднормално отделяне на ендотелин предизвиква силни контракции в периферните, реналните или церебрални кръвоносни съдове, което може да доведе до заболявания. Както е описано в литературата, ендотелинът играе роля при поредица от заболявания. Такива са например хипертония, акутен

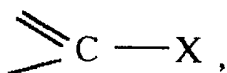
инфаркт на миокарда, пулмонарна хипертония, синдром на Рейно, церебрални вазоспазми, мозъчен кръвоизлив, доброкачествена хипертрофия на простатата, атеросклероза, астма и рак на простатата (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944, (1995)).

Най-малко два подтипа на ендотелинови рецептори, а именно ЕТА- и ЕТВ-рецептори са описани в литературата понастоящем (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Съответно са необходими вещества, които да инхибират свързването на ендотелина към единия или двата от тези рецептори, така че да антагонизират физиологичните ефекти на ендотелина и с това да бъдат ценни фармацевтичноактивни средства.

Във WO 95/26716, WO 96/11914, WO 97/9294, WO 97/12878, WO 97/38980, WO 97/38981 са описани производни на карбоксилни киселини и използването им като ендотелин-антагонисти. Тези съединения имат на 5-та позиция на хетероцикълa N-атом или групировката



Съединенията съгласно настоящето изобретение за разлика от посочените по-горе имат на 5-та позиция групировката

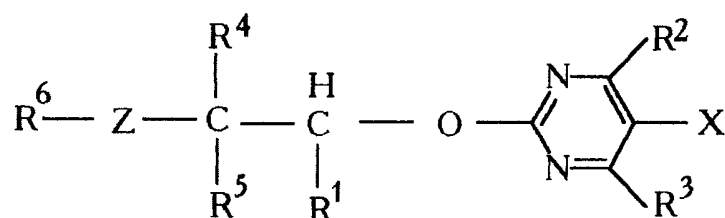


в която X е халоген, хидрокси и C₁-C₄-халогеналкил.

Съединенията съгласно изобретението показват в сравнение с известните ендотелин-антагонисти по-благоприятно метаболитно разграждане в организма.

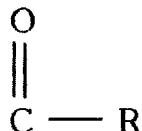
Техническа същност на изобретението

Обект на изобретението са производни на карбоксилни киселини с формула I



I

в която R¹ означава тетразол или групата



в която R има следните значения:

а) остатък OR⁷, в който R⁷ означава:

водород, катион на алкален метал, катион на алкалоземен метал, физиологично приемлив органичен амониев йон, като третичен C₁-C₄-алкиламониев или амониев йон;

C₃-C₈-циклоалкил, C₁-C₈-алкил, CH₂-фенил, който може да бъде заместен с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, меркапто, C₁-C₄-алкилтио, amino,

NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂;

C₃-C₆-алкенилна или C₃-C₆-алкинилна група, които от своя страна могат да бъдат заместени с един до пет халогенни атоми,

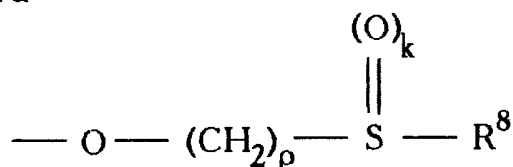
R⁷ освен това може да означава фенилов остатък, който може да бъде заместен с един до пет халогенни атоми и/или с един до

три от следните заместители: нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, меркапто, C₁-C₄-алкилтио, amino,

NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂;

b) свързан чрез азотен атом 5-членен хетероароматен пръстен, като пиролил, пиразолил, имидазолил и триазолил, който може да бъде заместен с един до два халогенни атома, или с една до две C₁-C₄-алкилни групи или с една до две C₁-C₄-алкокси групи;

c) групата



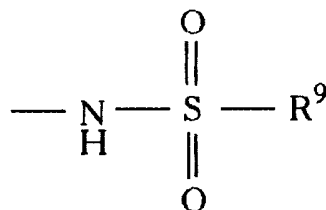
в която k е числото 0, 1 и 2, p е числото 1, 2, 3 и 4 и

R⁸ означава

C₁-C₄-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил или фенил, който може да бъде заместен с един или повече, напр. с един до три от следните заместители:

халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, меркапто, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂,

d) остатъкът



в който R⁹ означава

C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, при което тези остатъци могат да бъдат заместени с един

C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио и/или фенилов остатък, както е посочено в с),

фенил, в даден случай заместен с един до три от следните заместители: халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халоген-алкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, меркапто, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂.

Останалите заместители имат следните значения:

R² означава водород, хидрокси, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, халоген, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₂-C₄-алкинил, C₁-C₄-хидроксиалкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси или C₁-C₄-алкилтио, морфолин;

X е халоген, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси;

R³ е водород, хидрокси, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, халоген, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₂-C₄-алкинил, C₁-C₄-хидроксиалкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, -NH-O-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилтио;

R⁴ и R⁵ (които могат да бъдат еднакви или различни) имат следните значения:

фенил или нафтил, които могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, хидрокси, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, фенокси, меркапто, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, C₁-C₄-алкилтио, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂ или

фенил или нафтил, които са свързани помежду си в орто-положение чрез директна връзка, чрез метиленова, етиленова или етениленова група, с кислород или сяра или чрез групата SO₂-, NH- или N-алкил;

пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един до три азотни атома и/или един серен или кислороден атом, който

има като заместители един до четири халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилтио, фенил, фенокси или фенилкарбонил, при което фениловите остатъци от своя страна могат да имат като заместители един до пет халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси и/или C₁-C₄-алкилтио;

или C₃-C₇-циклоалкил;

R⁶ е водород,

C₁-C₈-алкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил или C₃-C₈-циклоалкил при което тези остатъци могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: хидрокси, меркапто, карбокси, халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-алкенилокси, C₃-C₆-алкинилокси, C₁-C₄-алкилтио, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилкарбонил, C₁-C₄-алкоксикарбонил, C₃-C₈-алкилкарбонилалкил, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, фенокси или фенил, при което посочените арилови остатъци могат от своя страна да бъдат заместени еднократно или многократно, напр. с един до три от следните заместители: халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, меркапто, карбокси, хидрокси, amino, R¹², C₁-C₄-алкоксикарбонил, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, диоксометилен, диоксоетилен, C₁-C₄-алкилтио, заместен фенил или фенокси;

фенил или нафтил, които съответно могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, хидрокси, amino, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, фенокси, C₁-C₄-алкилтио,

$\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, диоксометилен или диоксо-етилен;

пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един до три азотни атома и/или един серен или кислороден атом, който има като заместители един до четири халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-халогеналкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-халогеналкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилтио}$, фенил, фенокси или фенилкарбонил, при което фениловите остатъци от своя страна могат да имат като заместители един до пет халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-халогеналкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-халогеналкокси}$ и/или $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилтио}$,

при условие, че R^6 може да означава водород само тогава, когато Z не означава проста връзка;

R^{12} е $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкилтио}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкокси}$, които могат да бъдат заместени с един от следните остатъци: хидрокси, карбокси, amino, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2$, карбокс-амид или $\text{CON}((\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкил})_2)$;

Z е сяра, кислород или проста връзка.

Тук и по-долу се използват следните определения:

Алкалният метал е напр. литий, натрий, калий.

Алкалоземният метал е напр. калций, магнезий, барий.

Органичните амониеви йони са протонирани амини, като напр. етаноламин, диетаноламин, етилендиамин, диетиламин или пиперазин;

$\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкил}$ е напр. циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил или циклохептил.

$\text{C}_1\text{-C}_4\text{-халогеналкиловата}$ група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, напр. флуорметил, дифлуорметил,

трифлуорметил, хлордифлуорметил, дихлорфлуорметил, трихлорметил, 1-флуоретил, 2-флуоретил, 2,2-дифлуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 2-хлор-2,2-дифлуоретил, 2,2-дихлор-2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил или пентафлуоретил.

C₁-C₄-халогеналкокси групата може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, напр. дифлуорметокси, трифлуорметокси, хлордифлуорметокси, 1-флуоретокси, 2,2-дифлуоретокси, 1,1,2,2-тетрафлуоретокси, 2,2,2-трифлуоретокси, 2-хлор-1,1,2-трифлуоретокси, 2-флуоретокси или пентафлуоретокси.

C₁-C₄-алкиловата група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. метил, етил, 1-пропил, 2-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-пропил, 1-бутил или 2-бутил.

C₂-C₄-алкениловата група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. етенил, 1-пропен-3-ил, 1-пропен-2-ил, 1-пропен-1-ил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил или 2-бутенил.

C₂-C₄-алкиниловата група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. етинил, 1-пропин-1-ил, 1-пропин-3-ил, 1-бутин-4-ил или 2-бутин-4-ил.

C₁-C₄-алкокси групата може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. метокси, етокси, пропокси, 1-метилетокси, бутокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси или 1,1-диметилетокси.

C₃-C₆-алкенилокси групата може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. алилокси, 2-бутен-1-илокси или 3-бутен-2-илокси.

C₃-C₆-алкинилокси групата може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. 2-пропин-1-илокси, 2-бутин-1-илокси или 3-бутин-2-илокси.

C₁-C₄-алкилтио групата може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. метилтио, етилтио, пропилтио, 1-метилетилтио, бутилтио, 1-метилпропилтио, 2-метилпропилтио или 1,1-диметилетилтио.

C₁-C₄-алкилкарбонилната група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. ацетил, етилкарбонил или 2-пропилкарбонил.

C₁-C₄-алкоксикарбонилната група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. метоксикарбонил, етоксикарбонил, n-пропоксикарбонил, i-пропоксикарбонил или n-бутоксикарбонил.

C₃-C₈-алкилкарбонилалкил групата може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. 2-оксопроп-1-ил, 3-оксобут-1-ил или 3-оксобут-2-ил.

C₁-C₈-алкиловата група може да бъде с права или разклонена въглеродна верига, като напр. C₁-C₄-алкил, пентил, хексил, хептил или октил.

Халогенният атом е напр. флуор, хлор, бром, йод.

Друг обект на изобретението са съединения, които могат да освободят съединения с формула I (т.н. прекурсори).

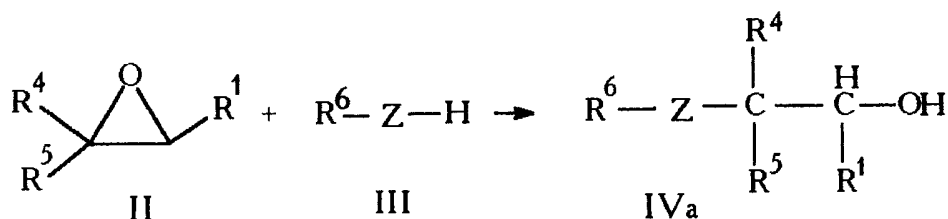
Предпочитани са такива прекурсори, освобождаващи активните съединения при условия, които съществуват в определени органи на тялото, напр. в стомаха, червата, кръвообръщението, черния дроб.

Съединенията с формула I, както и междинните продукти за получаването им, като напр. съединения с формули II и IV могат да съдържат един или повече асиметричнозаместени въглеродни атоми. Такива съединения могат да съществуват като чисти енантиомери, съответно чисти диастереомери или като техни

смеси. Предпочита се като активни вещества да се използват чистите енантиомери на съединенията.

Обект на изобретението освен това е използването на описаните по-горе производни на карбоксилни киселини за получаване на лекарствени средства, по-специално за получаване на инхибитори на ендотелиновите рецептори.

Получаването на съединенията с обща формула IV, в които Z е сяра или кислород (формула IVa), може да се проведе както е описано в патентно описание WO 96/11914.

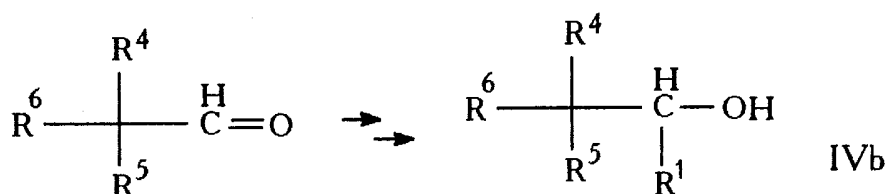


Съединенията с обща формула III са познати, или могат да се получат напр. чрез редукция на съответните карбоксилни киселини, съответно на техни естери, или по други познати сами по себе си методи.

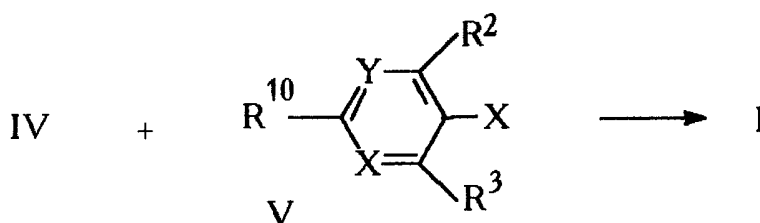
Съединенията с формула IVa могат да се получат в енантиомерно чиста форма при кисело каталитично преестерифициране, както това е описано в патентно описание DE 19636046.3.

Освен това могат да се получат енантиомерно чисти съединения с формула IVa при излизане от рацемични, съответно диастереомерни съединения с формула IVa, които се подлагат на класическо разделяне на рацематите при използване на подходящи енантиомерно чисти бази. Като такива бази са подходящи напр. 4-хлорфенилетиламин, както и базите, посочени в патентно описание WO 96/11914.

11



Съединенията съгласно изобретението, в които заместителите имат посочените при формула I значения могат да се получат напр. при взаимодействие на производни на карбоксилна киселина с обща формула IV, в която значенията на заместителите са посочени по-горе със съединения с обща формула V.



Във формула V заместителят R^{10} е халоген или $R^{11}-SO_2-$, при което R^{11} е C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -халогеналкил или фенил. Реакцията се провежда за предпочитане в инертен разтворител или разредител при добавяне на база, т.е. - база, която действа депротониращо на междинния продукт с формула IV, в температурни граници от стайна температура до температурата на кипене на разтворителя.

Съединенията от типа на тези с формула I, в която R¹ е COOH могат освен това да се получат директно, при депротониране на

междинния продукт с формула IV, в която R^1 е COOH с два еквивалента от подходяща база и взаимодействие със съединения с обща формула V. Тук също реакцията се провежда в инертен разтворител и при температура в граници от стайна до температурата на кипене на разтворителя.

Примери за такива разтворители, съответно разредители са алифатни, алициклени или ароматни въглеводороди, които в даден случай могат да бъдат хлорирани, като напр. хексан, циклохексан, петролев етер, лигроин, бензен, толуен, ксилен, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорметан, етилхлорид и трихлоретилен, етери, като диизопропилетер, дибутилетер, метил трет. бутилетер, пропиленоксид, диоксан и тетраhydroфуран, нитрили, като ацетонитрил, пропионитрил, киселинни амиди, като диметилформаид, диметилацетаид и N-метилпиролидон, сулфоксиди и сулфони, като диметилсулфоксид и сулфолан.

Съединенията с формула V са познати, част от тях са търговски достъпни или могат да бъдат получени по познат начин.

Като база е подходящо да се използва хидрид на алкален или алкалоземен метал, като натриев хидрид, калиев хидрид или калциев хидрид, карбонат, като алкалометален карбонат, напр. натриев или калиев карбонат, хидроксид на алкален или алкалоземен метал, като натриев или калиев хидроксид, металорганично съединение, като бутиллитий или алкален амид, като литиев диизопропилаид.

Съединения с формула I могат да се получат също при използване като изходни продукти на съответните карбоксилни киселини, т.е., съединения с формула I, в които R^1 е COOH , които по познат начин се превръщат в активна форма, напр. киселинен халогенид, анхидрид или имидазолно производно, която след това



взаимодейства със съответно хидроксилно производно с формула HOR^7 . Това взаимодействие протича в обичайните разтворители и често е необходимо добавянето на база, като напр. триетиламин, пиридин, имидазол или диазабициклоундекан. Тези два етапа могат напр. да се проведат по-лесно, когато се остави карбоксилната киселина да взаимодейства с хидроксилното производно в присъствие на водоотнемащо средство, като карбодиимид.

Освен това, съединенията с формула I могат да се получат, когато като изходни съединения се използват соли на съответните карбоксилни киселини, т.е. съединения с формула I, в които R^1 е групата COOM , при което M е катион на алкален метал или еквивалента на катион на алкалоземен метал. Тези соли могат да взаимодействат с много съединения с формула $\text{R}^7\text{-A}$, при което A означава обичайна свързана с ядрото отцепваща се група, напр. халоген, като хлор, бром, йод или в даден случай заместен с халоген, алкил или халогеналкил арил или алкилсулфонил, като напр. толуенсулфонил и метилсулфонил, или друга еквивалентна напускаща група. Съединения с формула $\text{R}^7\text{-A}$ съдържащи реакционноспособен заместител A са познати или могат лесно да се получат по познатите на специалистите в тази област методи. Това взаимодействие може да се проведе в обичайните разтворители и е изгодно да протече в присъствие на база, като се имат предвид базите, посочени по-горе.

В някои случаи за получаване на съединенията съгласно изобретението с формула I е необходимо използването на общо известни техники на защита с защитни групи. Така напр., ако R^6 означава 4-хидроксигрупа, то тази хидроксигрупа може да бъде защитена първоначално като бензилетер, и след това на подходящ

етап в реакционната последователност защитната група се отцепва.

Съединенията с формула I, в която R^1 е тетразол могат да бъдат получени както е описано в патент WO 96/11914.

От гледна точка на биологичната им активност, предпочитани съединения с формула I - както като чисти енантиомери, съответно чисти диастереомери, така и като техни смеси, са съединенията, в които заместителите имат следните значения:

R^2 означава водород, хидрокси, $N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -халогеналкил, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -халогеналкокси, C_1-C_4 -алкилтио, халоген;

X е халоген, трифлуорметил;

R^3 е водород, хидрокси, $N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -халогеналкил, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -халогеналкокси, C_1-C_4 -алкилтио, халоген;

R^4 и R^5 са фенил или нафтил, които могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, циано, хидрокси, меркапто, амино, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -халогеналкил, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -халогеналкокси, C_1-C_4 -алкилтио, $NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, $N(C_1-C_4\text{-алкил})_2$, C_1-C_4 -алкилкарбонил, C_1-C_4 -алкоксикарбонил;

фенил или нафтил, които са свързани помежду си в орто-положение чрез директна връзка, чрез метиленова, етиленова или етениленова група, с кислород или сяра или чрез групата SO_2 -, NH - или $N(C_1-C_4\text{-алкил})$;

петчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един или два азотни атома и/или един серен или кислороден атом, който има като заместители един до два халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, фенил, който

от своя страна може да бъде заместен с един до три халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-алкилтио,

или C₃-C₇-циклоалкил;

R⁶ C₁-C₈-алкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил или C₃-C₈-циклоалкил при което тези остатъци могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, хидрокси, циано, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-алкенилокси, C₃-C₆-алкинилокси, C₁-C₄-алкилтио, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилкарбонил, хидроксикарбонил, C₁-C₄-алкоксикарбонил, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, фенокси, фенил, при което посочените арилови остатъци могат от своя страна да бъдат заместени еднократно или многократно, напр. с един до три от следните заместители: халоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, R¹², C₁-C₄-алкоксикарбонил, диоксометилен, диоксоетилен, C₁-C₄-алкилтио, фенил или фенокси;

фенил или нафтил, които съответно могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, хидрокси, amino, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, фенокси, C₁-C₄-алкилтио, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂;

пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един до три азотни атома и/или един серен или кислороден атом, който има като заместители един до четири халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилтио, фенил, фенокси или фенилкарбонил, при което фениловите остатъци от своя страна могат да имат като заместители един до пет халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: C₁-C₄-алкил,

C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси и/или C₁-C₄-алкилтио;

R¹² е C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, които могат да бъдат заместени с един от следните остатъци: хидрокси, карбоксамид или CON((C₁-C₄-алкил)₂;

Z е сяра, кислород или проста връзка.

Особено предпочитани съединения с формула I - както като чисти енантиомери, съответно чисти диастереомери, така и като техни смеси, са съединенията, в които заместителите имат следните значения:

R² означава C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, по-специално метил, етил, метокси, етокси, дифлуорметокси, трифлуорметокси;

X е флуор, трифлуорметил,

R³ е C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, по-специално метил, етил, метокси, етокси, дифлуорметокси, трифлуорметокси;

R⁴ и R⁵ са фенил (едновременно или поотделно), които могат да бъдат заместени с един или повече, напр. с един до три от следните заместители: халоген, хидрокси, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, или

R⁴ и R⁵ са фенилни групи, които са свързани помежду си в орто-положение чрез директна връзка, чрез метиленова, етиленова или етениленова група, с кислород или сяра или чрез групата SO₂-, NH- или N(C₁-C₄-алкил); или

тиазол, оксазол, тиофен или фуран, при което посочените хетероароматни съединения могат да бъдат еднократно или двукратно заместени с халоген, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси,

R⁴ и R⁵ са циклохексил;

R^6 е C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_6 -алкенил или C_3 - C_8 -циклоалкил при което тези остатъци могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, хидрокси, циано, C_1 - C_4 -алкокси, C_3 - C_6 -алкенилокси, C_1 - C_4 -алкилтио, фенокси или фенил, при което посочените арилови остатъци могат от своя страна да бъдат заместени еднократно или многократно, напр. с един до три от следните заместители: C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкокси, диоксометилен, диоксоетилен, C_1 - C_4 -алкилтио,

фенил или нафтил, които съответно могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, хидрокси, amino, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -халогеналкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -халогеналкокси, фенокси, C_1 - C_4 -алкилтио, C_1 - C_4 -алкиламино или C_1 - C_4 -диалкиламино;

пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един азотен атом и/или един серен или кислороден атом, който има като заместители един до четири халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -халогеналкил, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкилтио, фенил, фенокси или фенилкарбонил, при което фениловите остатъци от своя страна могат да имат като заместители един до пет халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -халогеналкил, C_1 - C_4 -алкокси и/или C_1 - C_4 -алкилтио,

Z е сяра, кислород или проста връзка.

Съединенията, съгласно изобретението предлагат нов терапевтичен потенциал за лечение на хипертония, пулмонална хипертония, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, аритмия, акутен/хроничен остър отказ на действие на бъбреците, хронична сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, церебрални вазоспазми, церебрална исхемия, субарахноидални кръвоизливи,

мигрена, астма, атеросклероза, ендотоксичен шок, индуциран от ендотоксин отказ на функцията на орган, интраваскуларна коагулация, рестеноза след ангиопластика и бай-пас-операции, доброкачествена хиперплазия на простатата, отказ на действие на бъбреците вследствие на исхемия или интоксикация, съответно хипертония, образуване на метастази и разрастване на мезенхимни тумори, индуциран от контрастно средство отказ на бъбреците, панкреатит, гастроинтестинална язва, ерекционни смущения.

Друг обект на изобретението са комбинации, съдържащи антагонисти на ендотелинови рецептори с формула I и инхибитори на ренин-ангиотензиновата система. Инхибиторите на ренин-ангиотензиновата система са ренинови инхибитори, ангиотензин-II-антагонисти и преди всичко инхибитори на ангиотензин-превръщащи ензими (ACE). Предпочитани са комбинации от антагонисти на ендотелинови рецептори с формула I и ACE-инхибитори.

Друг обект на изобретението са комбинации от антагонисти на ендотелинови рецептори с формула I и бета-блокери.

Друг обект на изобретението са комбинации от антагонисти на ендотелинови рецептори с формула I и диуретици.

Друг обект на изобретението са комбинации от антагонисти на ендотелинови рецептори с формула I и вещества, които блокират действието на VEGF (васкуларен ендотелиален растежен фактор). Такива вещества са например антитела, насочени срещу VEGF и специфични свързващи протеини, както и нискомолекулни вещества, които освобождават VEGF или могат да инхибират специфично рецепторното свързване.

Активните вещества на посочените по-горе комбинации могат да се прилагат едновременно или стъпаловидно едно след друго

във времето. Те могат да се съдържат в една форма за приложение, или в отделни галенични форми. Формите за приложение могат също да бъдат различни. Така напр. формата, съдържаща ендотелин-рецепторни антагонисти може да бъде за орално приложение, а VEGF-инхибиторът да бъде за парентерално приложение.

Тези комбинирани препарати са подходящи преди всичко за лечение и поддържане на лечение на високо кръвно налягане и заболявания свързани с него, както и за лечение на сърдечна недостатъчност.

Добрата активност на съединенията може да се демонстрира със следните опити:

Изследвания за свързване на рецепторите

За изследване на свързването на рецепторите се използват клонирани човешки ET_A- или ET_B-рецепторекспримиращи CHO-клетки.

Приготвяне на мембраните

ET_A- или ET_B-рецепторекспримиращите CHO-клетки се размножават в DMEM NUT MIX F₁₂-среда (Gibco, Nr. 21331-020) с 10 % фетален телешки серум (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM глутамин (Gibco, Nr. 25030-024), 100 E/ml пеницилин и 100 µg/ml стрептомицин (Gibco, Sigma Nr P-0781). След 48 часа клетките се промиват с PBS и се инкубират с 0.05 % съдържащ трипсин PBS в продължение на 5 минути при 37°C. След това средата се неутрализира и клетките се отделят чрез центрофуга при 300 x g.

За получаване на мембранни препарати клетките, при концентрация от 10⁸-клетки/ml буфер (50 mM трис-HCl, pH 7.4) се

подлагат на разграждане с ултразвук с апарат Branson Sonifier 250, 40-70 секунди/константен/мощност 20.

Опити за свързване

За изследване на ET_A - и ET_B -рецепторното свързване мембраните се суспендират в инкубационен буфер (50 mM трис-HCl, pH 7.4 с 5 mM $MnCl_2$, 40 $\mu g/ml$ бацитразин и 0.2 % BSA) при концентрация 50 μg протеин на проба и се инкубира при 25°C с 25 pM [^{125}J] ET_1 (ET_A -рецептортест) или с 25 pM [^{125}J] ET_3 (ET_B -рецептортест), в присъствие или отсъствие на изследваните съединения. Неспецифичното свързване се определя с 10^{-7} M ET_1 . След 30 минути се отделят свободните и свързаните радиоактивни лиганди чрез филтриране през филтър със стъклени влакна от типа GF/B (Whatman, England) в съд за клетъчна тъкан (от типа Skatron, Lier, Norwegen) и филтърът се промива с леденостуден трис-HCl буфер, pH 7.4 с 0.2 % BSA. Общата радиоактивност на филтрите се определя чрез сцинтилаторен брояч за течности от типа Packard 2200 CA.

Функционално изследване на съдове за ендотелин-рецепторни антагонисти

Сегменти от аорта на заек след предварително отпускане в 2 g и време на релаксация от 1 час в разтвор на Krebs-Henseleit при 37°C и pH-стойност между 7.3 и 7.4 погасяват K^+ -контракция. След промиване се построява кривата ендотелин-активна доза за стойности до максимума.

Потенциалните ендотелин-антагонисти се прилагат върху други препарати, изготвени от същите сегменти от кръвоносни съдове, 15 минути преди прилагане на кривата ендотелин-активна доза. Ефектите на ендотелина се определят като % на K^+ -

контракция. При наличие на действащи ендотелин-антагонисти кривата ендотелин-активна доза се измества в дясно.

Изследване на ET-антагонисти ин виво

Мъжки плъхове от вида SD с тегло 250 - 300 g се наркотизират с амобарбитал, оставят се на изкуствено дишане, ваготомизират се и се обездвижват. Слагат се катетри на Arteria carotis и Vena jugularis.

Изследването се прави чрез интравенозно подаване на 1 μ g/kg от ET1 в контролни животни до постигане на забележимо повишаване на кръвното налягане, което се запазва в продължение на по-дълго време.

На изследваните животни 30 минути преди въвеждането на ET1 се инжектира интравенозно (1 ml/kg) от изследваното съединение. Определянето на ендотелин-антагонистичното действие на съединенията се извършва чрез сравняване на повишаването на кръвното налягане на изследваните животни в сравнение с контролните животни.

Изследване на смесено ET_A- и ET_B-рецепторно свързване при орално (p.o.) приложение

На мъжки плъхове с тегло 250 - 300 g (от вида Sprague Dawley, Janvier) с нормален мускулен тонус се прилага орално изследваното съединение. 80 минути след това животните се наркотизират с уретан и се слагат катетри на Arteria carotis (за измерване на кръвното налягане) и на Vena jugularis (прилагане на общ ендотелин/ендотелин 1).

След фаза на стабилизиране се прилага интравенозно общ ендотелин (20 μ g/kg, приложен обем 0.5 ml/kg), съответно ET1 (0.3 μ g/kg, приложен обем 0.5 ml/kg). На всеки 30 минути се отчитат кръвното налягане и пулса. Забележимите и продължи-

телни промени в кръвното налягане се изчисляват като площи, лежащи под кривата (AUC). За определяне на антагонистичното действие на изследваните съединения се прави сравнение между площите, получени при третираните животни с тези, получени при контролните животни.

Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат по обичайните начини - орално или парентерално (субкутанно, интравенозно, интрамускулно, интраперитонеално). Приложението може да се извърши също чрез вдишване или впръскване през носоглъдката.

Дозата зависи от възрастта, състоянието и теглото на пациентите, както и от начина на приложение. Обикновено дневната доза от активното вещество е между 0.5 до 50 mg/kg телесно тегло при орално приложение и между 0.1 до 10 mg/kg телесно тегло при парентерално приложение.

Новите съединения могат да се използват във вид на обичайните твърди или течни форми за фармацевтично приложение, напр. като таблетки, филмтаблети, капсули, прахове, гранулати, дражета, супозитории, разтвори, мазила, кремове или спрей. Те се получават по познатите начини. При това активното вещество може да се преработи с обичайните помощни средства, като свързващи вещества при таблетиранието, пълнители, консерванти, средства за набъбване, средства за регулиране на гъстотата, омекотители, свързващи вещества, диспергиращи средства, емулгатори, разтворители, забавящи освобождаването средства, антиоксиданти и/или разпръскващ газ (вж. напр. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Така получените форми за приложение съдържат обикновено активното вещество в количество от 0.1 до 90 тегл. %.

Примери за изпълнение на изобретението

Примери за получаване

Пример 1

2-(4,6-Диметокси-5-флуор-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилметилпропионат

Към суспензия на 0.18 g NaH (4.2 mmol, 55 % в светло минерално масло) в 10 ml диметилформамид се прибавя на капки 1.0 g (3.5 mmol) 2-хидрокси-3-метокси-3,3-дифенилметилпропионат, разтворен в диметилформамид. След 30 минутно разбъркване при стайна температура сместа се смесва с 830 mg (4.8 mmol) 4,6-диметокси-5-флуор-2-метилсулфонилпиримидин в 10 ml диметилформамид и реакционната смес се бърка в продължение на 2 часа при стайна температура. След това се излива върху ледена вода и се екстрахира трикратно с диетилетер. Етерните фази се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се и разтворителят се изпарява във вакуум. Полученият кафяв остатък (1.7 g) се пречиства чрез течна хроматография при средно налягане, при което се изолира 1.3 g от желания продукт, който се използва директно в следващата реакция.

Пример 2

2-(4,6-Диметокси-5-флуор-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионова киселина (A) и

2-(4-метокси-5-флуор-6-хидрокси-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионова киселина (B)

В 10 ml диоксан се разтваря 1.3 g (2.9 mmol) 2-(4,6-диметокси-5-флуор-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилметилпропионат и се прибавя разтвор на 5.9 ml 1N разтвор на калиева

основа. Сместа се бърка в продължение на 4 часа при кипене под обратен хладник. Към сместа се прибавя вода и водната фаза се екстрахира двукратно с етер. Водната фаза се подкислява с 1 N воден разтвор на солна киселина, екстрахира се с етер, органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се отстранява чрез отдестилиране. Остатъкът се разтваря в етер, при което изкрystalлизират 100 mg от продукт В. Матерната луга се смесва с n-хексан, при което като твърдо вещество се отделя 400 mg от продукт А.

Продукт А: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7.2-7.45 (m, 10H), 6.05 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.3 (s, 3H).

Т.т. 168-170°C.

Продукт В: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 250 MHz): 7.1-7.4 (m, 10H), 6.05 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.3 (s, 3H).

Т.т. 115-117°C.

Пример 3

2-(4-Морфолино-5-флуор-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилбензилпропионат

Към суспензия на 9.96 g калиев карбонат (72 mmol) в 40 ml диметилформамид се прибавя на капки 3.3 g (9 mmol) 2-хидрокси-3-метокси-3,3-дифенилбензилпропионат и 4-морфолино-5-флуор-2-хлоропиримидин в диметилформамид. Тогава сместа се бърка първоначално 3 часа при 90°C и след това 3 часа при 130°C. Реакционната смес се излива в ледена вода и се екстрахира три пъти с етилацетат. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и се подлага на изпаряване във вакуум. Получава се кафяв остатък (5.72 g), който се пречиства чрез

течна хроматография при средно налягане и полученият продукт се използва директно в следващата реакция.

Пример 4

2-(4-Морфолино-5-флуор-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионова киселина

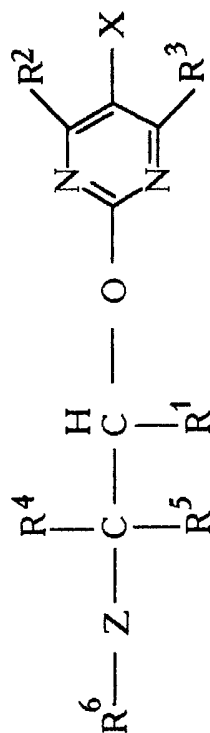
Разтвор на 0.9 g от 2-(4-морфолино-5-флуор-пиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилбензилпропионат в 30 ml етил-ацетат се хидрогенира с водород при използване като катализатор на 300 mg паладий върху активен въглен (10 %) при нормално налягане и при стайна температура в продължение на 3 часа. Реакционната смес се филтрира, концентрира се и остатъкът (900 mg) се пречиства чрез течна хроматография при средно налягане.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 8.95 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H), 6.05 (s, 1H), 3.8 (s, 8H), 3.3 (s, 3H).

Т.т. 174-175°C.

В следващата Таблица 1 са посочени съединения, които могат да бъдат получени аналогично на дадените примери.

Таблица I



No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-1	COOCH ₃	фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-2	COOH	фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-3	COOH	фенил	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-4	COOH	фенил	метил	OMe	OMe	F	-
I-5	COOH	фенил	этил	OMe	OMe	F	O
I-6	COOH	фенил	изопропил	OMe	OMe	F	O
I-7	COONa	фенил	фенил	OMe	Me	F	S
I-8	COOH	фенил	3,4-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-9	COOH	фенил	(CH ₃) ₂ -CH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-10	COOH	фенил	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-11	COOH	фенил	4-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-12	COOH	фенил	метил	Me	OMe	F	-
I-13	COOH	фенил	(CH ₃) ₂ -CH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	NHOMe	F	O
I-14	COOH	фенил	n-пропил	OMe	OMe	F	O
I-15	COOCH ₃	фенил	n-пропил	OMe	OMe	CF ₃	O

No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-16	COOH	фенил	метил	OMe	OMe	F	S
I-17	COOH	фенил	n-пропил	OMe	OEt	F	O
I-18	COOH	фенил	n-бутил	OMe	OMe	F	O
I-19	COOH	фенил	изобутил	OMe	OMe	F	O
I-20	COOH	фенил	изобутил	Me	Me	F	O
I-21	COOH	фенил	3,4-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	F	O
I-22	COOH	фенил	трет. бутил	OMe	Me	F	O
I-23	COOH	фенил	циклопропил-CH ₂ -	Me	OMe	F	O
I-24	COOH	фенил	метил	OMe	CF ₃	F	-
I-25	COOH	фенил	циклопентил	OMe	OMe	F	O
I-26	COOH	фенил	циклогексил	Me	Me	F	O
I-27	COOH	фенил	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	OEt	OEt	F	O
I-28	COOH	фенил	3,4-диоксометилбензил	OMe	OMe	F	S
I-29	COOH	фенил	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-30	COOH	фенил	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OEt	OMe	F	O
I-31	COOH	фенил	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	етил	етил	F	O
I-32	COOH	фенил	циклопропилметил	OMe	OMe	F	O
I-33	COOH	фенил	H	Me	Me	F	O
I-34	COOH	фенил	фенил	OMe	OMe	F	O
I-35	COOH	фенил	3,4-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-36	COOH	фенил	метил	CH ₃	CH ₃	F	-
I-37	COOCH ₃	фенил	фенил	Me	Me	F	O
I-38	COOH	фенил	4-изопропил-фенил	OMe	Me	F	O
I-39	COOH	фенил	4-SMe-фенил	OMe	OMe	F	O
I-40	COOH	фенил	4-OMe-фенил	Me	Me	F	O
I-41	COOH	фенил	3-етил-фенил	CF ₃	CF ₃	F	O

No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-42	COOH	фенил	2-Ме-фенил	OMe	OMe	F	O
I-43	COOH	фенил	2-Cl-фенил	OMe	OMe	F	O
I-44	COOH	2-Ме-фенил	метил	OMe	OMe	F	S
I-45	COOH	фенил	3-Br-фенил	OMe	OMe	F	O
I-46	COOH	фенил	4-F-фенил	OMe	OMe	F	O
I-47	COOH	фенил	4-F-фенил	Me	Me	F	O
I-48	COOH	фенил	метил	етил	Me	F	-
I-49	COOH	фенил	4-Ме-фенил	OMe	OMe	F	O
I-50	COOH	фенил	3-NO ₂ -фенил	Me	OMe	F	O
I-51	COOH	фенил	2-HO-фенил	OMe	OMe	F	O
I-52	COOH	фенил	3,4-ди-ОМе-фенил	OMe	OMe	F	O
I-53	COOH	фенил	3,4-диоксометил-фенил	Me	Me	F	O
I-54	COOH	фенил	метил	етил	етил	F	S
I-55	COOH	фенил	3,4,5-три-ОМе-фенил	OMe	OMe	F	O
I-56	COOH	фенил	бензил	OMe	OMe	F	O
I-57	COOH	фенил	2-Cl-бензил	OMe	Me	F	O
I-58	COOH	фенил	3-Br-бензил	OMe	CF ₃	F	O
I-59	COOH	фенил	4-F-бензил	OMe	OMe	Cl	O
I-60	COOH	фенил	2-Ме-бензил	CF ₃	OMe	F	O
I-61	COOH	фенил	метил	етил	етил	F	-
I-62	COOH	фенил	2-Ме-бензил	Me	OMe	F	O
I-63	COOH	фенил	3,4-ди-Ме-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	H	F	O
I-64	COOH	фенил	3-етил-бензил	OMe	OMe	F	O

No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-65	COOH	фенил	4-изопропил-бензил	Me	Me	F	O
I-66	COOH	фенил	4-OMe-3-пропил-бензил	OMe	OMe	F	O
I-67	COOH	фенил	2-Me-5-пропил-бензил	Me	OMe	F	O
I-68	COOH	фенил	2-Me-5-пропил-бензил	OMe	OMe	F	O
I-69	COOH	фенил	4-Me-2-пропил-бензил	OMe	OMe	F	O
I-70	COOH	4-F-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-71	COOCH ₃	4-F-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-72	COOH	4-Cl-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-73	COOH	фенил	метил	OMe	OMe	F	-
I-74	COOH	4-Me-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-75	COOH	4-OMe-фенил	етил	OMe	OMe	F	O
I-76	COOH	4-Me-фенил	метил	Me	Me	F	O
I-77	COOH	фенил	3,4-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	етил	F	O
I-78	COOH	3-CF ₃ -фенил	n-пропил	OMe	OMe	F	O
I-79	COOH	фенил	3,4-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-80	COOH	4-F-фенил	етил	OMe	OMe	F	O
I-81	COOH	фенил	3-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-82	COOCH ₃	фенил	метил	OMe	OMe	F	S
I-83	COOH	3-Cl-фенил	етил	OMe	OMe	F	O
I-84	COOH	2-F-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-85	COOH	2-F-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-86	COOH	2-Me-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-87	COOH	фенил	3,4-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-88	COOH	фенил	3,4-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O



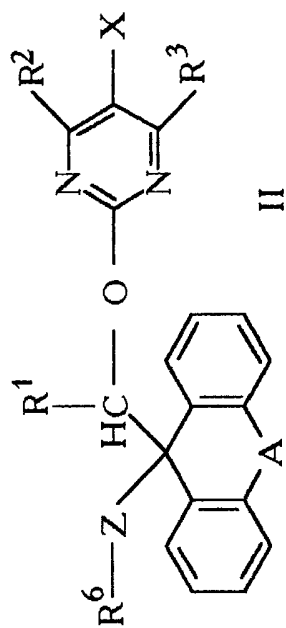
No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-89	COOH	4-CF ₃ -фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-90	COOH	фенил	етил	Me	Me	F	-
I-91	COOH	фенил	метил	OMe	OEt	F	O
I-92	COOCH ₃	фенил	метил	OMe	OEt	F	O
I-93	COOH	фенил	етил	OMe	NH-OMe	F	O
I-94	COOH	4-OCF ₃ -фенил	n-пропил	OMe	OCF ₃	F	O
I-95	COOH	фенил	пропил	OMe	OCF ₃	F	S
I-96	COOH	фенил	пропил	Me	Me	F	-
I-97	COOH	фенил	метил	OMe	CF ₃	F	O
I-98	COOH	4-F-фенил	бензил	Me	Me	F	O
I-99	COOH	фенил	3-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-100	COOH	фенил	4-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-101	COOH	4-фенил	3,4-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-102	COOH	4-фенил	3,4-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-103	COOH	фенил	3,5-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-104	COOH	фенил	3,5-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-105	COOH	фенил	фенил	OMe	OMe	F	S
I-106	COOH	фенил	3,4-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	S
I-107	COOH	фенил	3,4-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-108	COOH	фенил	3,4-ди-Me-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-109	COOH	фенил	3,4-ди-Et-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-110	COOH	4-F-фенил	H	OMe	Me	F	O
I-111	COOH	фенил	3,4-ди-Me-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	S
I-112	COOH	фенил	4-изопропил-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O

No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-113	COOH	4-F-фенил	3,4-ди-Ме-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-114	COOH	фенил	4-Et-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-115	COOH	фенил	метил	Me	Me	F	O
I-116	COOH	фенил	метил	етил	етил	F	O
I-117	COOH	фенил	метил	Me	Me	CF ₃	O
I-118	CONHSO ₂ - фенил	фенил	етил	OMe	CF ₃	F	-
I-119	COOH	фенил	метил	OMe	Me	F	O
I-120	COOH	циклохексил	метил	OMe	OMe	F	O
I-121	COOH	фенил	метил	OMe	OH	F	O
I-122	COOCH ₃	2-F-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-123	COOC ₂ H ₅	3-Cl-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-124	COOH	фенил	фенил	OMe	Me	F	S
I-125	COOCH ₃	фенил	изопропил	OMe	Me	F	O
I-126	COOC ₂ H ₅	фенил	s-бутил	OMe	Cl	F	O
I-127	CONHSO ₂ - фенил	3-CF ₃ -фенил	метил	OMe	Cl	F	O
I-128	CONHSO ₂ - фенил	фенил	етил	OMe	OMe	F	-
I-129	COOH	фенил	2,3-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O
I-130	COOH	фенил	2,3-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-131	COOH	4-Cl-фенил	3,4-ди-Ме-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-132	COOH	фенил	3,4-ди-Et-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-133	COOH	фенил	2,6-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	S
I-134	COOH	фенил	2,6-ди-OMe-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-135	COOH	фенил	2,6-ди-Ме-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	етил	Me	F	O

No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-136	COOH	фенил	2,5-ди-Cl-фенил-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-137	COOC ₂ H ₅	фенил	трифлуороэтил	Me	Me	F	O
I-138	COOH	фенил	n-пропил	этил	Me	F	.
I-139	COOH	фенил	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	Me	Me	F	O
I-140	COOH	фенил	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-141	COOH	4-Cl-фенил	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-142	COOH	фенил	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	F	O
I-143	COOH	фенил	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	этил	Me	F	S
I-144	COOH	фенил	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-145	COOH	фенил	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	этил	Me	F	O
I-146	COOH	фенил	3-Cl-фенил	OMe	Me	F	S
I-147	COOH	фенил	HO-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
I-148	COOH	фенил	фенил	Me	Me	F	O
I-149	COOH	фенил	фенил	Me	OMe	F	O
I-150	COOH	фенил	фенил	CF ₃	CF ₃	F	O
I-151	COOH	фенил	фенил	Et	OMe	F	O
I-152	COOH	фенил	фенил	Et	Et	F	O
I-153	COOH	фенил	2-тиазолил	OMe	OMe	F	O
I-154	COOCH ₃	2-F-фенил	фенил	OMe	OMe	F	O
I-155	COOC ₂ H ₅	3-Cl-фенил	фенил	OMe	OMe	F	O
I-156	COOCH ₃	фенил	4-Br-фенил	OMe	Me	F	O
I-157	COOC ₂ H ₅	фенил	4-тиазолил	OMe	Cl	F	O
I-158	COOH	фенил	этил	OMe	OMe	F	.
I-159	COOH	4-F-фенил	метил	этил	OMe	F	O
I-160	CONHSO ₂ - фенил	4-F-фенил	фенил	OMe	OMe	F	O

No	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
I-161	COOC ₂ H ₅	фенил	4-имидазолил	OMe	CF ₃	F	O
I-162	CONHSO ₂ - фенил	4-CF ₃ -фенил	фенил	OMe	Cl	F	O
I-163	COOCH ₃	фенил	4-F-фенил	Me	OCF ₃	F	O
I-164	COOC ₂ H ₅	фенил	2-диметиламинофенил	Me	Me	F	O
I-165	COOH	фенил	пропил	Me	OMe	F	-
I-166	COOH	фенил	n-пентил	Me	Me	F	O
I-167	COOH	циклогексил	метил	OMe	OMe	F	O
I-168	COOH	фенил	метил	морф олин	H	F	O
I-169	COOH	фенил	фенил	CF ₃	CF ₃	F	S
I-170	COOH	3-F-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-171	COOH	3-OMe-фенил	метил	Me	OMe	F	O
I-172	COOH	фенил	метил	этил	CF ₃	F	O
I-173	COOH	3-F-фенил	метил	OMe	Me	F	O
I-174	COOH	фенил	пропил	OMe	CF ₃	F	-
I-175	CONHSO ₂ - фенил	фенил	метил	Me	Me	F	O
I-176	CONHSO ₂ CH ₃	фенил	метил	Me	Me	F	O
I-177	COONa	фенил	метил	этил	Me	F	O
I-178	CONHSO ₂ CH ₃	фенил	метил	этил	Me	F	O
I-179	тетразол	фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-180	COOH	фенил	пропил	этил	этил	F	-
I-181	COOH	фенил	пропил	OMe	OMe	F	-
I-182	COOH	3-Me-фенил	метил	OMe	OMe	F	O
I-183	COOH	4-F-фенил	метил	OMe	Me	F	O

Таблица II



No	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	X	Z
II-1	COOH	проста връзка	метил	OMe	OMe	F	O
II-2	COOH	CH ₂	метил	OMe	OMe	F	O
II-3	COOH	CH ₂ -CH ₂ -	метил	OMe	OMe	F	O
II-4	COOH	CH=CH	метил	OMe	OMe	F	O
II-5	COOH	O	метил	OMe	OMe	F	O
II-6	COOH	S	метил	OMe	OMe	F	O
II-7	COOH	NH(CH ₃)	метил	OMe	OMe	F	O
II-8	COOH	проста връзка	изопропил	OMe	OMe	F	O
II-9	COOH	проста връзка	p-изопропилфенил	OMe	OMe	F	O
II-10	COOH	проста връзка	бензил	OMe	OMe	F	O
II-11	COOH	CH=CH	етил	OMe	OMe	F	O
II-12	COOH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OMe	OMe	F	O
II-13	COOH	CH=CH	циклопропил-CH ₂ -	OMe	OMe	F	O

Пример 5

По теста описан по-горе за определяне на свързването са измерени следните показатели за свързване на рецепторите за посочените по-долу съединения съгласно изобретението.

Резултатите са представени в Таблица 3.

Таблица 3

Показатели за свързване на рецепторите (K_i -стойности)

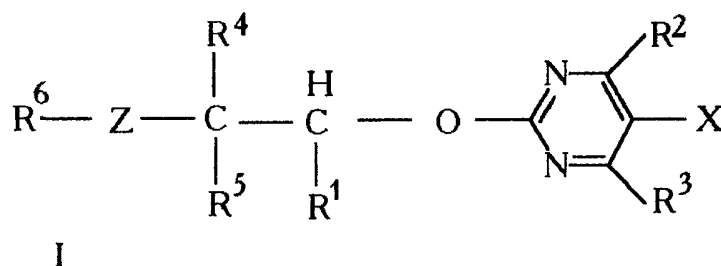
Съединение	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-2	7.4	1200
I-121	61	> 10000
I-168	4000	> 7000

04.07.00

00/149/02-ПБ

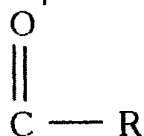
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Производни на карбоксилни киселини с формула I



в която заместителите имат следните значения:

R¹ означава тетразол или групата



в която R означава:

а) остатък OR⁷, в който R⁷ е:

водород, катион на алкален метал или катион на алкалоземен метал, физиологично приемлив органичен амониев йон или амониев йон;

C₃-C₈-циклоалкил, C₁-C₈-алкил, CH₂-фенил, който може да бъде заместен с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, меркапто, C₁-C₄-алкилтио, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂;

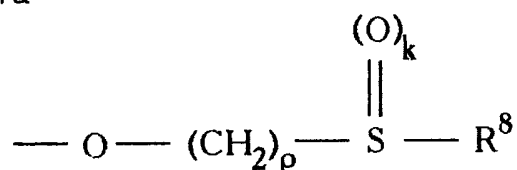
C₃-C₆-алкенилна или C₃-C₆-алкинилна група, които от своя страна могат да бъдат заместени с един до пет халогенни атоми,

R⁷ освен това може да означава фенилов остатък, който може да бъде заместен с един до пет халогенни атоми и/или с един до три от следните заместители: нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, меркапто, C₁-C₄-алкилтио, amino,

NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂;

b) свързан чрез азотен атом 5-членен хетероароматен пръстен, като пиролил, пиразолил, имидазолил и триазолил, който може да бъде заместен с един до два халогенни атома, или с една до две C₁-C₄-алкилни групи или с една до две C₁-C₄-алкокси групи;

c) групата



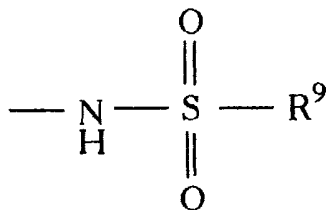
в която k е числото 0, 1 и 2, p е числото 1, 2, 3 и 4 и

R⁸ означава

C₁-C₄-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил или фенил, който може да бъде заместен с един или повече, напр. с един до три от следните заместители:

халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, меркапто, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂,

d) остатъкът



в който R⁹ означава

C₁-C₄-алкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, при което тези остатъци могат да бъдат заместени с един C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио и/или фенилов остатък, както е посочено в c);

фенил, в даден случай заместен с един до три от следните заместители: халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халоген-

алкил, хидрокси, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, меркапто, амино, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂;

R² означава водород, хидрокси, амино, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, халоген, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₂-C₄-алкинил, C₁-C₄-хидроксиалкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси или C₁-C₄-алкилтио, морфолин;

X е халоген, C₁-C₄-халогеналкил, хидрокси;

R³ е водород, хидрокси, амино, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, халоген, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₂-C₄-алкинил, C₁-C₄-хидроксиалкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, -NH-O-C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкилтио;

R⁴ и R⁵ (които могат да бъдат еднакви или различни) имат следните значения:

фенил или нафтил, които могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, хидрокси, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, фенокси, меркапто, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, C₁-C₄-алкилтио, амино, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂ или

фенил или нафтил, които са свързани помежду си в орто-положение чрез директна връзка, чрез метиленова, етиленова или етениленова група, с кислород или сяра или чрез групата SO₂-, NH- или N-алкил; или

пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един до три азотни атома и/или един серен или кислороден атом, който има като заместители един до четири халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилтио, фенил, фенокси или фенилкарбонил, при което фениловите остатъци от своя страна могат да имат като заместители един до пет

халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси и/или C₁-C₄-алкилтио,

или C₃-C₇-циклоалкил;

R⁶ е водород,

C₁-C₈-алкил, C₃-C₆-алкенил, C₃-C₆-алкинил или C₃-C₈-циклоалкил, при което тези остатъци могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: хидрокси, меркапто, карбокси, халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-алкенилокси, C₃-C₆-алкинилокси, C₁-C₄-алкилтио, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилкарбонил, C₁-C₄-алкоксикарбонил, C₃-C₈-алкилкарбонилалкил, amino, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, фенил, който от своя страна може да бъде заместен еднократно или многократно, напр. фенил или фенокси, заместен с един до три от следните заместители: халоген, нитро, циано, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилтио;

фенил или нафтил, които съответно могат да бъдат заместени с един или повече от следните заместители: халоген, нитро, циано, хидрокси, amino, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, фенокси, C₁-C₄-алкилтио, NH(C₁-C₄-алкил), N(C₁-C₄-алкил)₂, или диоксометилен или диоксоетилен;

пет- или шестчленен хетероароматен пръстен, съдържащ един до три азотни атома и/или един серен или кислороден атом, който има като заместители един до четири халогенни атома и/или един до два от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси, C₁-C₄-алкилтио, фенил, фенокси или фенилкарбонил, при което фениловите остатъци от

своя страна могат да имат като заместители един до пет халогенни атома и/или един до три от следните остатъци: C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-халогеналкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-халогеналкокси и/или C₁-C₄-алкилтио,

при условие, че R⁶ може да означава водород само тогава, когато Z не означава проста връзка;

Z е сяра, кислород или проста връзка.

както и техните физиологично приемливи соли и енантиомерночисти, както и диастереомерночисти форми.

2. Използване на производни на карбоксилни киселини с формула I съгласно претенция 1 за лечение на заболявания.

3. Използване на съединения с формула I съгласно претенция 1 като ендотелин-рецепторни антагонисти.

4. Използване на производни на карбоксилни киселини с формула I съгласно претенция 1 за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, свързани с повишаване на нивото на ендотелина.

5. Използване на производни на карбоксилни киселини с формула I съгласно претенция 1 за получаване на лекарствени средства за лечение на заболявания, при които ендотелинът допринася за възникване и/или прогресиране на заболяването.

6. Използване на производни на карбоксилни киселини с формула I съгласно претенция 1 за лечение на хронична сърдечна недостатъчност, рестеноза, високо кръвно налягане, пулмонално високо налягане, акутен/хроничен отказ на бъбреците, церебрална исхимия, астма, доброкачествена хиперплазия на простатата и рак на простатата.

7. Комбинации от производни на карбоксилни киселини с формула I съгласно претенция 1 с едно или повече активни вещества, избрани от инхибитори на ренин-ангиотензин-системата, като ренин-инхибитори, ангиотензин-II-антагонисти, инхибитори на ангиотензин-превръщащи ензими (ACE), смесени инхибитори на ACE/неутрална ендопептидаза (NEP), β -блокери, диуретици, калциеви антагонисти и VEGF-блокиращи вещества.

8. Лекарствен препарат за перорално, парентерално и интрапарентерално приложение, характеризиращ се с това, че съдържа във форма за еднократно дозиране най-малко едно съединение с формула I съгласно претенция 1, заедно с обичайните за лекарствените средства добавки.