PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 2672

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/55
A 61 P 9/12

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19906310**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/01068**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/48601**

(71) Přihlašovatel:
SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH, Hannover, DE;

(72) Původce:
Wilkins Martin R., Stoke Poges, GB;
Thormählen Dirk, Rheden, DE;
Waldeck Harald, Isemhagen, DE;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Lék pro léčbu vysokého krevního tlaku

(57) Anotace:

Předložený vynález se týká použití derivátů benzapinkyseliny-N-octové, které obsahují v α-poloze k dusíkovému atomu oxoskupinu a v poloze 3 jsou substituovány 1-(karboxyalkyl)cyklopentylkarbonylaminovým zbytkem, a jejich soli a biolabilní estery k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména k léčbě určitých forem sekundárního vysokého krevního tlaku, u větších savců a zejména člověk a k výrobě léků vhodných pro tuto léčbu. Příčina léčeného vysokého krevního tlaku může přitom spočívat v nejrůznějším původu. Zejména se vynález týká léčby takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, jež se mohou vyskytovat v důsledku různých nekardiálních chorob.

CZ 2001 - 2672 A3

02.11.01

14407cpp.doc PV 2001-2672

Lék pro léčbu vysokého krevního tlaku

Oblast techniky

Předložený vynález se týká použití derivátů benzazepin-N-kyseliny octové, jež obsahují v α-poloze k dusíkovému atomu oxoskupinu a v poloze 3 jsou substituovány 1-(karboxyalkyl)-cyklopentylkarbonylaminovým zbytkem, a jejich solí a biolabilních esterů k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména určitých forem sekundárního vysokého krevního tlaku, u větších savců a zejména lidí, a k výrobě léků vhodných pro tuto léčbu. Příčina léčeného krevního tlaku může mít přitom různý původ. Zejména se vynález týká léčby takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, které se mohou vyskytovat v důsledku různých nekardiálních chorob.

Dosavadní stav techniky

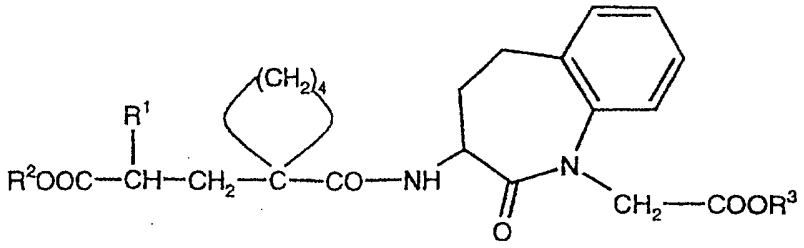
Deriváty benzazepin-kyseliny N-octové, které obsahují v α-poloze k dusíkovému atomu oxoskupinu a v poloze 3 jsou substituovány 1-(karboxyalkyl)cyklopentylkarbonylaminovým zbytkem, a jejíž soli a biolabilní estery spadají pod ochranný rozsah derivátů benzazepinu, benzoxazepinu a benzotiazepin-N-kyseliny octové popsaných v německé patentové přihlášce DE 195 10 566, které v α-poloze k dusíku obsahují oxoskupinu a v poloze 3 jsou substituovány 1-(karboxyalkyl)cyklopentylkarbonylaminovým zbytkem a mají na srdci NEP-inhibitorické účinky. Zde v rámci tohoto vynálezu použité sloučeniny benzazepinu-N-kyseliny octové mohou být vyráběny postupy popsanými v DE 195 10 566.

02.11.01

Základem vynálezu je úkol vyvinout nové farmaceutické přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména k léčbě určitých forem sekundárního vysokého krevního tlaku. Přednostně se týká tento úkol vynálezu vývoje nových farmaceutických přípravků k léčbě takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, které se mohou vyskytovat v důsledku různých nekardiálních chorob.

Podstata vynálezu

Podle vynálezu se nyní sloučeniny obecného vzorce I



I

kde

R^1 může být substituován za skupinu fenyl-nižší alkyl, která eventuálně může být substituována nižším alkylem, nižší alkoxyskupinou nebo halogenem, nebo stojí místo skupiny naftyl-nižší alkyl,

R^2 znamená vodík nebo skupinu tvořící biolabilní ester a

R^3 znamená vodík nebo skupinu tvořící biolabilní ester

a fyziologicky kompatibilní soli kyselin o vzorci I použijí k výrobě farmaceutických přípravků k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména k léčbě určitých forem sekundárního vysokého krevního tlaku, u větších savců a lidí.

Pokud ve sloučeninách o vzorci I dané substituenty znamenají nebo obsahují nižší alkyl- nebo alkoxyskupiny, mohou být tyto přímého řetězce nebo rozvětvené a obsahovat zejména 1 až 4, přednostně 1 až 2, uhlíkové atomy a

02.11.01

představovat přednostně metyl- nebo metoxyskupinu. Jestliže substituenty obsahují halogen, přicházejí v úvahu zejména fluor, chlor nebo brom, přednostně fluor nebo chlor.

Ve zbytku R^1 může nižší alkylenový řetězec obsahovat 1 až 4, přednostně 1 až 2 uhlíkové atomy. Zejména R^1 představuje eventuálně substituovanou fenetylovou skupinu, jež může být eventuálně substituována jednou nebo vícekrát halogenem, nižší alkoxyskupinou nebo nižší alkylskupinou nebo příslušnou naftyletylskupinou.

Sloučeniny o vzorci I představují případně esterifikované deriváty dikarbonových kyselin. Podle formy aplikace jsou upřednostněny biolabilní monoestery, zejména sloučeniny, kde R^2 znamenají skupinu tvořící biolabilní ester a R^3 vodík, nebo dikarbonové kyseliny, přičemž tyto poslední sloučeniny jsou vhodné zejména pro aplikace in vivo.

Jako skupiny R^2 a R^3 tvořící biolabilní estery se hodí nižší alkylskupiny, eventuálně ve fenylovém kruhu fenyl- nebo fenyl-nižší alkylskupiny substituované nižší alkylskupinou nebo skrze jeden ze dvou sousedících uhlíkových atomů vázaný nižší alkylénový řetězec fenyl- nebo fenyl-nižší alkylskupinou, v dioxolanovém kruhu, popřípadě nižší alkylskupinou substituovanou dioxolanylmetylskupinou nebo eventuálně na oxymetylskupině nižším alkylem substituovanou C_2-C_6-alkanoyloxymetylskupinou. Pokud skupina R^2 nebo R^3 tvořící biolabilní ester znamená nižší alkyl, může tento přednostně představovat nerozvětvenou alkylskupinu s 1 až 4, přednostně 2 uhlíkovými atomy. Jestliže skupina tvořící biolabilní ester představuje eventuálně substituovanou fenyl-nižší alkylskupinu, může její alkylénový řetězec obsahovat 1 až 3,

02.11.01

přednostně 1, uhlíkové atomy. Je-li fenylový kruh substituován nižším alkylénovým řetězcem, může tento obsahovat 3 až 4, zejména 3 uhlíkové atomy. Jako substituenty R^2 a/nebo R^3 obsahující fenylskupinu se hodí zejména fenyl, benzyl nebo indanyl. Pokud R^2 a/nebo R^3 zobrazují eventuálně substituovanou alkanoyloxymetylskupinu, může její alkanoyloxyskupina obsahovat 2 až 6, přednostně 3 až 5, uhlíkové atomy a je přednostně rozvětvena a může příkladně představovat pivaloyloxymetylový zbytek (= tert-butylkarbonyloxymetylový zbytek).

Jako fyziologicky kompatibilní soli dikarbonových kyselin nebo monoesterů o vzorci I přicházejí v úvahu jejich alkalické soli, soli alkalických zemin nebo amonné soli, např. soli sodíku nebo draslíku nebo soli s fyziologicky kompatibilními, farmakologicky neutrálními organickými aminy, jako jsou např. dietylamin nebo tert-butylamin.

Sloučeniny o vzorci I obsahují dva chirální uhlíkové atomy, totiž uhlíkový atom nesoucí v poloze 3 kruhu postranní amidový řetězec a zbytek R^1 nesoucí uhlíkový atom bočního amidického řetězce. Tyto sloučeniny tak mohou existovat v několika opticky aktivních stereoizomerických formách nebo jako racemát. Podle předloženého vynálezu mohou být používány jak racemické směsi tak izomericky čisté sloučeniny o vzorci I.

Bylo nyní překvapivě zjištěno, že podle vynálezu použitá skupina sloučenin o vzorci I- zejména také se zřetelem na určité sekundární formy vysokého krevního tlaku – má krevní tlak zmenšující účinek na člověka a větší savce. Sloučeniny o vzorci I a jejich fyziologicky kompatibilní soli daných kyselin

02.11.01

a jejich biolabilní estery se tak hodí k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména k léčbě určitých forem sekundárního vysokého krevního tlaku, přičemž léčený vysoký krevní tlak může být nejrůznějšího původu. Sloučeniny o vzorci I, včetně jejich solí příslušných kyselin a jejich biolabilní estery, se přitom hodí přednostně k léčbě takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, které se mohou vyskytovat v důsledku různých nekardiálních chorob.

Pod vysokým krevním tlakem (hypertonií) se rozumí zvýšení krevního tlaku nad danou normu, která se především vyskytuje jako arteriální hypertonie. S ohledem na příčinu vzniku vysokého krevního tlaku se rozlišují dvě zásadní formy, základní nebo primární vysoký krevní tlak na jedné straně a formy sekundárního vysokého krevního tlaku na druhé straně. Základní vysoký krevní tlak je zpravidla podmíněn zvýšeným odporem proudění v důsledku zpočátku čistě funkčního, později organického zúžení arteriální krevní dráhy. Sekundární nebo také symptomatický vysoký krevní tlak je naproti tomu vázán na určitý orgán, tzn. onemocněním příslušného orgánu uvolněný vysoký krevní tlak, který se může jevit mj. např. jako endokrinní, renální, pulmonální nebo kardiovaskulární hypertonie. Tato příčinně za sekundární vysoký krevní tlak zodpovědná onemocnění mohou být mnohostranného druhu, např. chronicky obstruktivní plicní onemocnění a onemocnění dýchacích cest nebo chronické astma. Tak probíhá normální krevní oběh v plicích u dospělého člověka při nízkém tlaku a malém odporu. Trvající chronická hypoxie, jak se tato může vyskytovat např. při chronicky obstruktivních onemocněních dýchacích cest, však vede k pulmonální arteriální hypertenzi a k remodelingu (přestavbě) plicních tepének (zsílenému růstu

02.11.01

cévních svalových buněk) a pravé komory (zesílenému růstu srdečních svalových buněk).

Zvlášť výhodně se dají používat sloučeniny o vzorci I, včetně jejich solí příslušných kyselin a jejich biolabilních esterů, k léčbě plicního vysokého krevního tlaku, zejména při nekardiálním původu. Plicní vysoký krevní tlak může přitom existovat jako primární forma (o neznámé příčině) nebo jako sekundární plicní vysoký krevní tlak a může být léčen sloučeninami o vzorci I a jejich fyziologicky kompatibilními solemi daných kyselin a jejich biolabilními estery.

Pod (sekundárním) plicním vysokým krevním tlakem (vysokým tlakem v malém koloběhu) se rozumí konstantní zvýšení středního tlaku v plicním tepenném systému na hodnoty > 22 mm Hg v klidu. Toto zvýšení středního tlaku se může např. vyskytovat v důsledku srdečně podmíněného vzdutí v malém koloběhu (např. mitralvicie, nedostatečnost levého srdce), zkřečovatění cév před kapilární oblastí (např. v důsledku hypoxie při pobytu ve vysoké nadmořské výšce, obstruktivní rozedmě plic, po plíce zmenšujících operacích), sekundárních úbytích cév (při plicní fibróze, destruktivní rozedmě plic), překrvení, tzn. hypercirkulaci v plicním koloběhu s následujícím onemocněním zužujícím cévy (např. při srdeční vadě s velkým pravolevým zkratem (Shunt)), recidivujícími plicními emboliemi, jako vedlejší účinek při přijímání určitých látek snižujících chuť k jídlu (např. Aminorexu) nebo rovněž v důsledku primárních zúžení plicních cév (= idiopatický = primárně cévní plicní vysoký tlak).

Při léčbě vysokého krevního tlaku podle vynálezu mohou být sloučeniny o vzorci I a jejich fyziologicky kompatibilní

02.11.01

soli daných kyselin a jejich biolabilních esterů v běžných farmaceutických přípravcích podávány orálně, intravenózně nebo také transdermálně.

Tak mohou být sloučeniny o vzorci I a jejich fyziologicky kompatibilní soli daných kyselin a jejich biolabilní estery obsaženy v účinném krevní tlak snižujícím množství spolu s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo nosiči v pevných nebo kapalných farmaceutických přípravcích. Jako příklady pevných preparátů budiž uvedeny orálně aplikovatelné preparáty jako tablety, dražé, kapsle, prášky nebo granuláty nebo také čípky nebo náplasti (transdermální terapeutické systémy). Tyto pevné preparáty mohou obsahovat farmaceuticky obvyklé anorganické a/nebo organické nosiče, jako např. mléčný cukr, talek nebo škrob vedle farmaceuticky obvyklých pomocných prostředků, např. antiadhézních prostředků nebo bubřidel tablet. Kapalné preparáty jako roztoky, suspenze nebo emulze účinných látek mohou obsahovat obvyklé ředicí prostředky jako vodu, oleje a/nebo suspenzí prostředky, jako polyetylénglykoly a pod. Dále mohou být přidávány další pomocné látky, jako např. konzervační prostředky, látky korigující nepříjemné pachy a pod.

Účinné látky mohou být míchány a formulovány známým způsobem s farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo nosiči. K výrobě pevných forem léčiv mohou být např. účinné látky obvyklým způsobem míchány a za mokra nebo za sucha granulovány s pomocnými látkami a/nebo nosiči. Granulát nebo prášek může být plněn přímo do kapslí nebo běžným způsobem slisován do tabletových jader. Ta mohou být, je-li to žádoucí, plněna do dražé známým způsobem. Kapalné přípravky mohou

02.11.01

být získávány rozpuštěním nebo dispergací účinných látek ve vhodném kapalném nosiči ve formě roztoků nebo suspenzí.

Krevní tlak snižující účinek podle vynálezu použitých sloučenin o vzorci I může být prokazován ve farmakologických zkouškách in vivo na chronicky hypoxických krysách měřením účinku dané látky ve vztahu ke zde vhodným farmakologickým indikátorům, např. měřením plicního tepenného tlaku a hmotnosti pravé komory, jakož i zkoumáním plicního cévního remodelingu u hypoxických krys.

Popis testovacích způsobů a výsledky

Jako testovací látka byla jako zástupce za podle vynálezu použitelné látky o vzorci I (3S,2R')-3-[1-(2'-(karboxy-4'-fenyl-butyl)-cyklopentan-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselina octová. Podávaná dávka látky činila 40 mg/kg za den (dostatečné, aby byla potlačena tlaková zpětná vazba na velký endotelin).

Jako pokusná zvířata byly používány Sprague-Dawleyovy krysy (260 až 310 g; n = 6 až 10 na pokusnou skupinu). K vytvoření plicního vysokého krevního tlaku byla zvířata vystavena v tlakové komoře akutně hypoxickým podmínkám. Kontrolní skupina byla udržována pro srovnání pod normálním vzduchem a další kontrolní skupina pod hypoxickými podmínkami.

Testy byly prováděny následovně:

Pokusná zvířata byla ošetřována aktivní látkou nebo příslušným nosičem pomocí osmotických miničerpadel. Osmotická miničerpadla byla implantována zvířatům intraperitoneálně, předtím než byla zvířata později umístěna na dobu 2 týdnů v tlakové komoře. Tam byla zvířata udržována

02.1.01

při normálním tlaku buď za hypoxických podmínek (10% O_2) nebo při normálním vzduchu. Po 2 týdnech byla zvířata připravena pro hemodynamická vyšetření a byla provedena daná měření.

Hemodynamická vyšetření

Zvířata byla umrtvena (narkotizována) a poté byla obvyklým způsobem přes pravou krční žílu, předsíň a srdeční komoru zavedena předem připravená kanyla do plicní tepny. Do levé krční žíly byl zaveden katetr, aby se účinné látky mohly podávat intravenózně. Levá krční tepna byla k měření systemického krevního tlaku opatřena rovněž kanylou. Po probuzení zvířat byl zaznamenán plicní tepenný tlak (PAP = pulmonary artery pressure). Potom byly krysy opět v příslušné minikomoře vystaveny na 10 minut hypoxickým podmínkám (10% 0_2), byl změřen vzrůst plicního tepenného tlaku a rovněž zaznamenán. Účinky testovací látky na PAP za normoxických a hypoxických podmínek jsou zobrazeny v tab. 1 ve srovnání s kontrolními pokusy. Uvedená data jsou středními hodnotami ± standardní odchylky a byla statisticky vyhodnocena pomocí ANOVA.

Měření antihypertrofního účinku

Po ukončení hemodynamických vyšetření byla zvířata zabita a srdce vypreparována. Byly určeny hmotnosti pravé a levé srdeční komory a sestaveny v relaci k tělesné hmotnosti. Účinky testovací látky na hmotnosti srdce za normoxických a hypoxických podmínek jsou zobrazeny v tab. 1 ve srovnání s kontrolními pokusy. Uvedená data jsou středními hodnotami ± standardní odchylky a byla statisticky vyhodnocena pomocí ANOVA.

02.11.01

Výzkum účinku na remodeling (přestavbu) plicních tepen

Po usmrcení krys byly vedle srdcí izolovány rovněž plíce. Ty byly zkoumány histologicky, tzn. míra distální muskularizace plicních cév byla určována po zbarvení podle van Giesona mikroskopicky při 400-násobném zvětšení. Účinky testovací látky na remodeling plicních tepen (tzn. na muskularizaci distálních plicních cév) během 2-týdenní hypoxie jsou zobrazeny v tab. 2 ve srovnání s hypoxickými pokusy. Uvedená data jsou středními hodnotami ± standardní odchylky a byla vyhodnocena statisticky pomocí ANOVA.

Výsledky:

U popsaného testovacího způsobu vedlo ošetření testovací látkou u hypoxických zvířat ke statisticky významnému snížení plicního tepenného tlaku (PAP), srovnávaného s hypoxickými kontrolními zvířaty (tab. 1). Přitom normální systemický krevní tlak nebyl ovlivněn, tzn. nebyly zjištěny žádné hypotenzivní vlastnosti. To představuje zvláštní výhodu, jelikož u normálních, tlakově citlivých osob s plicním vysokým krevním tlakem nehrozí žádný pokles krevního tlaku pod normální hodnoty.

Tabulka 1:

Účinky podle vynálezu použité látky (40 mg/kg/den po dobu 14 dní) na plicní tepenný tlak a hmotnosti pravého a levého srdce u krys za 14-denních normoxických a hypoxických podmínek.

02.11.01

	Normoxie		Hypoxie	
Parametr	Kontrola n = 9	Testovací látka n = 8	Kontrola n = 10	Testovací látka n = 9
PAP (mm Hg)	19,9 ± 2	22,2 ± 1	42,9 ± 1,6*	33,2 ± 1,2*#
RtHWt (mg)	178 ± 10	171 ± 10	269 ± 4,5*	242 ±6,4*#
Rt/LtHWt (mg/mg)	0,25 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,45 ±0,01*	0,40±0,02*#
RtHWt/BW (mg/g)	0,54 ±0,02	0,56 ± 0,03	0,94 ±0,02*	0,87±0,03*#

V tabulce znamenají:

*významně různé ve srovnání s normoxickými kontrolními zkouškami ($p < 0,05$)

#významně různé ve srovnání s hypoxickými kontrolními zkouškami ($p < 0,05$)

PAP = plicní tepenný tlak

RtHWt = hmotnost pravé srdeční komory (mg); Rt/LtHWt = poměr hmotnosti pravé k levé srdeční komoře; RtHWT/BW = poměr hmotnosti pravé srdeční komory k tělesné hmotnosti.

Snížení plicního tepenného tlaku testovací látkou vedlo ke statisticky významné redukci hmotnosti pravého srdce krys (antihypertrofní účinek) ve srovnání s hypoxickými kontrolními pokusy (tab. 1). Byla zaznamenána také tendence k redukci hmotnostních poměrů hmotnosti levého srdce ke hmotnosti pravého srdce a hmotnosti pravého srdce k tělesné hmotnosti (tab. 1).

Dále redukovala testovací látka statisticky významnou muskularizaci distálních plicních cév krys (tab. 2). Tento zmenšený pulmonálně-arteriální remodeling je rovněž důsledkem statisticky významné redukce plicního vysokého krevního tlaku.

02.11.01

Tabulka 2:

Účinky látky použité podle vynálezu (40 mg/kg/den po dobu 14 dní) na muskularizaci distálních plicních cév krys během 14-denní hypoxie ve srovnání s hypoxickými kontrolními zkouškami

Parametr	14 dní hypoxie	
	Kontrola n = 6	Testovací látka n = 6
Muskularizováno (%)	76 ± 4	52 ± 5*
Částečně muskularizováno(%)	23 ± 4	39 ± 4*
Nemuskularizováno (%)	1 ± 1	9 ± 3

*významně různé ve srovnání s hypoxickými kontrolními zkouškami ($p < 0,05$)

Na základě svého výše popsaného účinku jsou sloučeniny o vzorci I a jejich soli a biolabilní estery vhodné jako léky pro větší savce a člověka k léčení vysokého krevního tlaku, zejména k léčení určitých forem sekundárního vysokého krevního tlaku. Podle vynálezu použité sloučeniny se přitom zde hodí zejména k léčbě takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, jež se mohou vyskytovat v důsledku různých nekardiálních chorob, jako přednostně např. k léčbě nekardiálně podmíněného plicního vysokého krevního tlaku. Podle vynálezu použité látky tak skýtají přednostní nasazení k léčbě a/nebo prevenci, zejména hypoxií podmíněného vysokého krevního tlaku, a jeho komplikací, aniž by se však zmenšil normální systemický krevní tlak.

Zde jsou dikarbonové kyseliny o vzorci I a jejich soli účelně použity v parenterálních, zejména in vivo, aplikovatelných lékových formách a mono- nebo diesterech o vzorci I účelně v orálně aplikovatelných lékových formách. Použité dávky mohou být jednotlivě různé a mohou se měnit

02.11.01

přirozeně podle druhu léčeného stavu, použité látky a formy aplikace. Např. parenterální formulace obsahují obecně méně účinné látky než orální preparáty. Obecně se však hodí pro aplikace na větších savcích, zejména člověku, lékové formy s obsahem účinné látky od 1 do 200 mg na jednotlivou dávku. Sloučeniny o vzorci I, včetně jejich solí příslušných kyselin a jejich biolabilních esterů, mohou být přitom podávány ve farmaceutických přípravcích jak k okamžitému, tak zpožděnému, kontrolovanému a/nebo řízenému uvolňování účinné látky.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady mají vynález blíže vysvětlit, avšak jeho rozsah žádným způsobem neomezují.

Následující příklady 1 a 2 popisují podle vynálezu připravené farmaceutické přípravky obsahující účinnou látku I, stejně jako výrobu takových farmaceutických přípravků. Podle vynálezu použité sloučeniny o vzorci I mohou být přitom vyrobeny způsoby popsanými v již uvedené patentové přihlášce DE 195 10 566. Příklad 3 uvádí upřednostněné sloučeniny pro použití podle vynálezu.

Příklad 1:

Tablety obsahující (3S,2R')-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselinu octovou

Vyrobily se tablety v následujícím složení na tabletu:

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-

02.11.01

1-kyselina octová	20 mg
Kukuřičný škrob	60 mg
Mléčný cukr	135 mg
Želatina (jako 10%-roztok)	6 mg

Účinná látka, kukuřičný škrob a mléčný cukr byly zahuštěny 10%-ním roztokem želatiny. Pasta byla rozmělněna a vznikající granulát byl uveden na vhodný plech a sušen při 45°C. Usušený granulát byl veden rozmělňovačkou a v míchačce byl smíchán s dalšími následujícími pomocnými látkami:

Talek	5 mg
Stearan hořečnatý	5 mg
Kukuřičný škrob	9 mg

A pak byl slisován na tablety o hmotnosti 240 mg.

Příklad 2:

Injekční roztok obsahující (3S,2'R)-3-[1-(2'-karboxy-4'-fenyl-butyl)cyklopentan-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselinu octovou.

Injekční roztok se vyrobil s následujícím složením na 5 ml:

(3S,2'R)-3-[1-(2'-karboxy-4'-fenyl-butyl)-cyklopentan-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetra-hydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselina octová	10 mg
$Na_2HPO_4.7H_2O$	43,24 mg
$NaH_2PO_4.2H_2O$	7,72 mg
NaCl	30,0 mg
vyčištěná voda	4948,0 mg

02.11.01

Pevné látky byly rozpuštěny ve vodě, roztok byl sterilizován a v částech vždy po 5 ml plněn do ampulí.

Příklad 3:

Upřednostněné sloučeniny o vzorci I pro použití podle vynálezu k výrobě léků k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména k léčbě sekundárních forem vysokého krevního tlaku, jako je např. pulmonální vysoký krevní tlak, jsou např. (včetně solí příslušných kyselin):

3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-benzazepin-tert-butylester kyseliny-1-octové.

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylbutyl]-cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-tert-butylester 1-kyseliny octové.

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselina octová.

(3S-2'R)-3-{1-[2'-(karboxy-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselina octová.

3-{1-[2'-(tert-butoxykarbonyl)-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-tert-butylester 1-kyseliny octové.

3-[1-(2'-(karboxy-4'-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselina octová.

02.11.01

3-{1-[2′-(tert-butoxykarbonyl)-4′-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-benzylester 1-kyseliny octové.

3-[1-(2′-(karboxy)-4′-fenylbutyl]cyklopentan-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-benzylester 1-kyseliny octové.

3-{1-[2′-(tert-butylkarbonyloxymetoxykarbonyl)-4′-fenyl-butyl]-cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-benzylester 1-kyseliny octové.

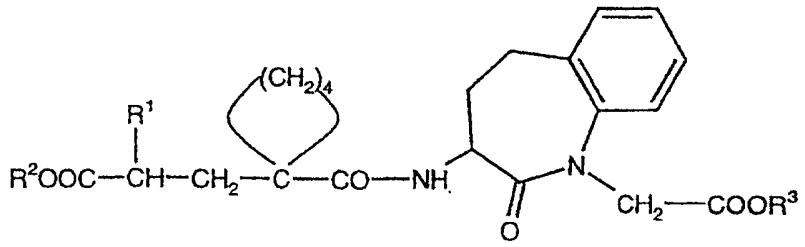
3-{1-[2′-(pivaloyloxymetoxykarbonyl)-4′-fenylbutyl]-cyklopentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-kyselina octová.

02.11.01

PV 2001-2172

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučenin obecného vzorce I



I

kde

R^1 představuje skupinu fenyl s nižším alkylem, jež může být eventuálně substituována ve fenylovém kruhu nižším alkylem, nižší alkoxyskupinou nebo halogenem, nebo představuje naftylovou skupinu s nižším alkylem,

R^2 znamená vodík nebo skupinu tvoří biolabilní ester a

R^3 znamená vodík nebo nějakou skupinu tvořící biolabilní ester,

a fyziologicky kompatibilní soli daných kyselin o vzorci I k výrobě farmaceutických přípravků k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, které jsou podmíněny nekardiálními onemocněními, u větších savců a lidí.

2. Použití sloučenin podle nároku 1, **vyznačujících se tím,** že sekundárním, nekardiálními onemocněními podmíněný vysoký krevní tlak je plicní vysoký krevní tlak.

3. Použití sloučenin podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** R^2 a/nebo R^3 znamenají skupinu tvořící biolabilní ester.

02.11.01

4. Použití sloučenin podle jednoho z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** skupinu tvořící biolabilní ester představuje nižší alkylskupina, eventuálně ve fenylovém kruhu nižším alkylem nebo prostřednictvím na 2 sousední uhlíkové atomy vázaný nižší alkylénový řetězec substituovaná fenylskupina nebo fenylskupina s nižší alkylskupinou, zejména fenyl-, benzyl- nebo indanylskupina, dioxolanylmetylskupina eventuálně v dioxolanovém kruhu substituovaná nižší alkylskupinou, zejména (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylskupinou, nebo představuje C_2-C_6-alkanoyloxymetylskupinu, popřípadě substituovanou na oxymetylskupině nižší alkylskupinou.

5. Použití sloučenin podle jednoho z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** R^2 znamená skupinu tvořící biolabilní ester a R^3 je vodík.

6. Použití sloučenin podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** jsou použity (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-pentan-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepinkyselina 1-octová nebo její fyziologicky kompatibilní soli.

7. Způsob výroby farmaceutických přípravků k léčbě vysokého krevního tlaku, zejména takových forem sekundárního vysokého krevního tlaku, které jsou podmíněny nekardiálními onemocněními, u větších savců a člověka, **vyznačující se tím, že** se krevní tlak zmenšující účinné množství sloučeniny o vzorci I podle nároku 1 nebo fyziologicky kompatibilních solí příslušných kyselin podle vzorce I převádí spolu s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami na vhodnou formu léku.