

POS 3482

Merkaptoacetilamid-származékok,
 eljárás előállításukra, valamint alkalmazásuk és
 ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új vegyületekre, valamint e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóira és sztereoizomereire vonatkozik, amelyek kiemelkedő angiotenzin-átalakító enzimet gátló és semleges endopeptidázt gátló hatással rendelkeznek.

Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ képletű csoport vagy acilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ képletű csoport, vagy alkil-, aril-, aril-alkil- vagy difenilmetil-csoport,

X jelentése $-(CH_2)_n-$ képletű csoport, $-S-$, $-O-$ vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, és R_4 jelentése $-CF_3$, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

B_1 és B_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxil- vagy $-OR_5$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_5 jelentése alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, vagy abban az esetben, ha B_1 és B_2 szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak, akkor B_1 és B_2 az említett szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrűt vagy metiléndioxi-csoportot képeznek.

A találmány tárgyát képezi ezeknek a vegyületeknek az előállítási eljárása, valamint e vegyületek alkalmazása angiotenzin-átalakító enzim (ACE) és/vagy semleges endopeptidáz (NEP) gátlására.

PK

Találmány (I) általános képletű



P 0 3 3 4 8 2 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Merkaptoacetilamid-származékok,
 eljárás előállításukra, valamint alkalmazásuk *és ezeket*
tartalmazó gyógyászati készítmények

A találmány új vegyületekre vonatkozik, amelyek gátol-
 ják mind az angiotenzin-átalakító enzimet, mind a semleges
 5 endopeptidázt. A találmány tárgyát képezi ezeknek a vegyü-
 leteknek az előállítási eljárása, valamint az ilyen kettős
 gátló hatású vegyületeket vagy azok gyógyászatilag elfogad-
 ható sóit tartalmazó gyógyászati készítmények, továbbá az
 ilyen vegyületek alkalmazása gyógyszerek előállítására.

10 Az angiotenzin-átalakító enzim (ACE) egy peptidil-
 dipeptidáz, amely katalizálja az angiotenzin I átalakítását
 angiotenzin II-vé. Az angiotenzin II egy érösszehúzó, amely
 stimulálja a mellékvesekéreg aldoszteron szekrécióját is.
 Az ACE gátlás egyrészt megakadályozza az angiotenzin I át-
 15 alakítását angiotenzin II-vé, másrészt a bradikinin lebom-
 lását, aminek eredményeként csökken a vérkeringésben lévő
 angiotenzin II és az aldoszteron koncentrációja, és megnö-
 vekszik a vérkeringésben lévő bradikinin koncentrációja. Az
 említett neurohormonális változások mellett észrevehetően
 20 csökken a perifériás ellenállás és a vérnyomás, különösen
 olyan egyéneknél, akiknél nagy a vérkeringésben lévő renin
 koncentrációja. Az ACE gátlással összefüggő más farmakoló-
 giai hatások a bal szívkamra megnagyobbodásának regresszió-
 ja, a szívelégtelenség klinikai tüneteinek javulása, vala-
 25 mint a betegek mortalitásának csökkenése a miokardiális in-
 farktust követő pangásos szívelégtelenség (CHF) vagy bal-
 kamrai diszfunkció esetén.

A semleges endopeptidáz (NEP) egy az atriális natri-
 uretikus peptid (ANP) lebontásáért felelős enzim. A NEP
 30 gátlása eredményeképpen megnő az ANP koncentrációja, ami
 viszont natriurézist és diurézist okoz, és csökkenti az
 intravaszkuláris vérmennyiséget, a vénás visszaáramlást és

a vérnyomást. Az ANP-t a szívpitvari izomsejtek szabadítják fel, válaszul a szívpitvar túleröltetésére vagy az intra-vaszkuláris vérmennyiség megnövekedésére. Kimutatták, hogy az ANP megnövekedett plazma koncentrációja különféle kóros állapotok, mint pangásos szívelégtelenség, veseelégtelenség, esszenciális magas vérnyomás és cirrózis esetén kompenzáló mechanizmust képezhet.

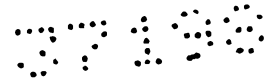
Az ANP szívpitvari izomsejtek által történő szekréciója értágulást, diurézist és natriurézist okoz, emellett gátolja a renin felszabadulását és az aldoszteron szekrécióját. Ezzel szemben az angiotenzin II érszűkítő hatást fejt ki, és nátrium- és víz-reabszorpciót, valamint aldoszteron termelést eredményez. Ez a két hormon rendszer kölcsönös és egymást kiegyensúlyozó hatást fejt ki, hogy fenntartsa a normális fiziológiás vaszkuláris és hemodinamikus választ.

Az US-5 430 145 számú irat ACE- és NEP-gátlóként használható triciklusos merkaptacetilamid-származékokat ismerteti. A találmány az US-5 430 145 sz. iratban általánosságban definiált vegyületek körébe eső specifikus vegyületekre vonatkozik, amelyek felszívódási, eloszlási, lebomlási és kiürülési sajátosságait (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, ADME) tekintve meglepő mértékben felülmúlják az idézett iratban példaként bemutatott vegyületeket.

A találmány (I) általános képletű vegyületeket biztosít, amelyek képletében

R₁ jelentése hidrogénatom, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ képletű csoport vagy acilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ képletű csoport, C₁₋₄-alkilcsoport, arilcsoport, aril-(C₁₋₄-alkil)-csoport vagy difenilmetil-csoport,



X jelentése $-(CH_2)_n-$ képletű csoport, ahol n értéke 0 vagy 1, vagy pedig X jelentése $-S-$, $-O-$ vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(C_{1-4}$ -alkil)-csoport, és R_4 jelentése $-CF_3$, C_{1-10} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(C_{1-4}$ -alkil)-csoport,

B_1 és B_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-OR_5$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_5 jelentése C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(C_{1-4}$ -alkil)-csoport, vagy abban az esetben, ha B_1 és B_2 szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak, akkor B_1 és B_2 az említett szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrűt vagy metiléndioxi-csoportot képeznek.

A találmány egyik változata szerint olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben R_1 jelentése acetilcsoport. Egy másik változat szerint a találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom. A találmány egy további változata szerint olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben R_2 jelentése hidrogénatom. A találmány egy ismét más változata szerint olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben B_1 és/vagy B_2 jelentése hidrogénatom. A találmány egy még további változata szerint olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben X jelentése $-CH_2-$ csoport.

A találmány egy változata szerint (IA) általános képletű vegyületeket biztosít, amely képletben R_1 jelentése acetilcsoport vagy hidrogénatom.

A találmány előnyös változatai szerinti vegyületek az (IB) és (IC) képleteknek felelnek meg.

Az (I) általános képletű vegyületek, köztük az (IA), (IB) és (IC) képletű vegyületek különösen hasznosan alkalmazhatók kettős ACE- és NEP-gátlóként.

A találmány ennek megfelelően gyógyászati készítményt biztosít, amely egy (I) általános képletű vegyület hatásos ACE- és/vagy NEP-gátló mennyiségét tartalmazza egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal özszekeverve vagy azzal más módon egyesítve.

Az C_{1-4} -alkilcsoporton egy, két, három vagy négy szénatomot tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú telített egyvegyértékű szénhidrogén láncot értünk, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-csoportot és más hasonló csoportokat. C_{1-10} -alkilcsoporton 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített egyvegyértékű szénhidrogén láncot értünk, így metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil-, 2,3-dimetil-2-butyl-, heptil-, 2,2-dimetil-3-pentil-, 2-metil-2-hexil-, oktil-, 4-metil-3-heptil-csoportot és más hasonló csoportokat.

Arilcsoporton fenil- vagy naftilcsoportot értünk, amely lehet helyettesítetlen, vagy szubsztituensként 1-3 metiléndioxi-, hidroxil-, C_{1-4} -alkoxicssoportot vagy fluor- vagy klóratomot hordozhat. Az aril- (C_{1-4} -alkil)-csoport körébe tartozik a fenilmetil- (benzil-) -csoport, a fenil-etil-, a p-metoxibenzil-, a p-fluorbenzil- és a p-klórbenzil-csoport.

A C_{1-4} -alkoxicssoport megjelölésén olyan egyértékű szubsztituens-t értünk, amely egy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoportból áll, amely egy éterkötésű oxigénatomon keresztül kapcsolódik, és szabad vegyértéke az éterkötésű oxigénből ered, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxicssoportot és más hasonló csoportokat.

A heterogyűrű vagy heterociklus megjelölésén olyan gyűrűvé zárt molekularészt értünk, amelyben a gyűrű egy vagy több atomja szénatomtól eltérő, amilyen csoport példá-

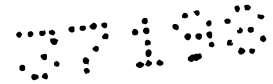
ul - a lehetőségeket ki nem merítve - a piperidinil-, piri-
 dinil-, izoxazolil-, tetrahydrofuranil-, pirrolidinil-,
 morfolinil-, piperazinil-, benzimidazolil-, tiazolil-,
 tienil-, furanil-, indolil-, 1,3-benzodioxolil-, tetrahid-
 5 ropiranyl-, imidazolil-, tetrahidrotienil-, piranyl-, di-
 oxanyl-, pirrolil-, pirimidinil-, pirazinil-, tiazinil-,
 oxazolil-, purinil-, kinolinil- és izokinolinil-csoport.

A halogén megjelölésen vagy „Hal” rövidítésen fluor-,
 klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

10 Az acilcsoport kifejezéssel alifás és aromás acilcso-
 portokat jelölünk, valamint heterociklusos vegyületekből
 levezethető acilcsoportokat. Így például az acilcsoport le-
 het egy rövidszénláncú vagy C₁₋₄-alkanoil-csoport, mint pl.
 formil- vagy acetilcsoport, egy aromás acilcsoport, mint
 15 pl. benzoilcsoport, vagy egy heterociklusos acilcsoport,
 amely az O, N és S heteroatomok közül egyet vagy többet
 tartalmaz, mint amilyen például a (c) képletű csoport.

A sztereoizomer megjelölést az egyes molekulák összes
 izomereire alkalmazzuk, amelyek csupán az atomjaik térori-
 20 entációjában különböznek. A sztereoizomer szón értjük a tü-
 körképi izomereket (enantiomereket), a geometriai (cisz-
 transz vagy E/Z) izomereket, valamint az olyan vegyületek
 izomereit, amelyeknek egynél több királis centrum van a mo-
 lekulájukban, amelyek izomerjei nem tükörképei egymásnak
 25 (diasztereomerek).

Az R és S megjelölést a szerves kémiában szokásos ér-
 telemben használjuk a királis centrum specifikus konfigurá-
 ciójának jelölésére. Az R (rectus) megjelölés arra a konfi-
 gurációra vonatkozik, amelyben a királis centrumhoz kapcso-
 30 lódó csoportok rangsora a legalacsonyabb rangú csoport
 vegyértéke felől nézve az óramutató járásával megegyező. Az
 S (sinister) jelölés arra a konfigurációra vonatkozik,
 amelyben a királis centrumhoz kapcsolódó csoportok rangsora



a legalacsonyabb rangú csoport vegyértéke felől nézve az óramutató járásával ellentétes. A csoportok rangsora a szekvencia-szabályokon alapul, amelyek szerint a rangsorolás első szempontja az atomszám (csökkenő atomszám szerint). A prioritások felsorolása és részletezése megtalálható a Stereochemistry of Organic Compounds című munkában (Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994).

10 Az (R)-(S) rendszeren kívül adott esetben használjuk az abszolút konfiguráció jelölésére a régebbi D-L rendszert is, különösen akkor, ha aminosavakról van szó. Ebben a rendszerben a Fischer projekciós képletet úgy helyezzük el, hogy a főlánc 1. számú szénatomja legyen felül. A „D” prefixummal annak az izomernek az abszolút konfigurációját je-
15 löljük, amelyben a funkciós (meghatározó) csoport a királis centrumot képező szénatomtól jobbra áll, míg az „L” prefixummal azt az izomert, amelyben e csoport attól balra helyezkedik el.

20 Kezelésen - egyebek között, az összes lehetőséget nem kimerítve - olyan beavatkozást értünk, amely a tünetek enyhítésére, a tüneteket kiváltó okok átmeneti vagy permanens megszüntetésére szolgál, vagy pedig megakadályozza vagy késlelteti a tünetek beálltát és az illető betegség, rend-
25 ellenesség vagy kóros állapot progresszióját.

A páciens szóval emberekre és melegvérű állatokra utalunk, így például egy adott betegségben vagy rendellenességben szenvedő vagy kóros állapotban lévő emlősre. Különösen vonatkozik ez a kifejezés - ember mellett - tengerimalacra, kutyára, macskára, patkányra, egérre, lóra, szarvasmarhára, juhra.

A „gyógyászati szempontból elfogadható só” kifejezést minden ismert vagy ezután megismerendő sóra értjük, amelyet

a tárgyban jártas szakember használ, amely egy nem-toxikus szerves vagy szervetlen addíciós só lehet, amely alkalmas gyógyszerként való használatra. Ilyen sók lehetnek például az alkálifém- vagy alkáli földfém-hidroxidokkal, mint pl. a

5 nátrium-, kálium-, kalcium- vagy magnézium-hidroxiddal, az ammóniával, valamint az alifás, gyűrűs vagy aromás aminokkal, mint pl. metilaminnal, dimetilaminnal, trietilaminnal, dietilaminnal, izopropil-dietilaminnal, piridinnel vagy pikolinnal képzett sók. Ilyen sók lehetnek továbbá a szervetlen

10 savakkal, mint például sósavval, hidrogénbromiddal, kénsavval, foszforsavval és más hasonló savakkal, valamint a szerves karbonsavakkal, mint például ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, tejsavval, piruvinsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, fumársavval, almasavval, borkőssavval,

15 val, citromsavval, aszkorbinsavval, maleinsavval, hidroximaleinsavval vagy dihidroximaleinsavval, benzoésavval, fenilecetsavval, 4-amino-benzoésavval, 4-hidroxi-benzoésavval, antranilsavval, fahéjsavval, szalicilsavval, 4-amino-szalicilsavval, 2-fenoxi-benzoésavval, 2-acetoxi-benzoésavval,

20 val, mandulasavval vagy más hasonló savval, vagy pedig szerves szulfonsavakkal, mint pl. metánszulfonsavval vagy p-toluolszulfonsavval képzett sók.

A „gyógyszer vivőanyag” kifejezésen olyan ismert gyógyszer vivőanyagokat értünk, amelyekkel gyógyszert lehet

25 készíteni a beadásra szánt hatóanyagokból, és amelyek lényegében nem toxikusak és nem okoznak érzékenységet a felhasználás körülményei között. A vivőanyagok pontos mennyiségi arányát a hatóanyag oldhatósága és kémiai sajátosságai, valamint a beadás választott módja, emellett pedig a gyógyszerkészítés szokásos gyakorlata szabja meg.

30

A találmány szerinti vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek háromgyűrűs részét

jól ismert és a szakemberek által elfogadott eljárásokkal és műveletekkel állíthatjuk elő. Megfelelő eljárásokra adnak példákat az US-5 430 145 számú iratban. Egy ilyen eljárást ismertetünk az alábbiakban az A reakcióvázlat alapján.

5 Megjegyezzük, hogy az A reakcióvázlaton feltüntetett képletekben R_1 jelentése $-\text{COCH}_3$ vagy $-\text{COPh}$ csoport, R_2 jelentése pedig $-\text{CHPh}_2$ csoport.

Az a) lépésben a megfelelő ftálimid-csoporttal védett (2) általános képletű (S)-fenilalanin-származékot állíthatjuk elő oly módon, hogy a megfelelő (1) általános képletű (S)-fenilalanin-származékot ftálsavanhidriddel reagáltatjuk egy alkalmas protonmentes oldószerben, mint pl. dimetilformamidban.

10

A b) lépésben a ftálimid csoporttal védett (2) általános képletű (S)-fenilalanin-származékot az annak megfelelő savkloriddá alakíthatjuk, majd azt egy kapcsolási reakcióban egy (3) általános képletű aminosav-metilészterrel reagáltatjuk. Eljárhatunk például úgy, hogy a ftálimid-csoporttal védett (2) általános képletű (S)-fenilalanin-származékot oxalilkloriddal reagáltatjuk egy protonmentes oldószerben, mint pl. metilénkloridban. A kapott savkloridot azután egy (3) általános képletű aminosav-metilészterrel kapcsolhatjuk egy bázis, mint pl. N-metil-morfolin alkalmazásával egy protonmentes oldószerben, mint pl. dimetilformamidban. Ekkor a megfelelő (4) általános képletű 1-oxo-3-fenilpropil-aminosav-metilészter származékhoz jutunk.

15

20

A c) lépésben a (4) általános képletű 1-oxo-3-fenilpropil-aminosav-metilészter-származék hidroximetilén-csoportját oxidálhatjuk, amikor is egy (5) általános képletű aldehidet kapunk. Az oxidációt valamilyen ismert és elfogadott oxidációs eljárással hajtjuk végre. Így például eljárhatunk oly módon, hogy a (4) általános képletű 1-oxo-3-fenilpropil-aminosav-metilészter-származék hidroximetilén-

30

csoportját Swern oxidációval alakítjuk át a megfelelő (5) általános képletű vegyület aldehidcsoportjává oxalilklorid és dimetil-szulfoxid alkalmazásával egy megfelelő protonmentes oldószerben, mint pl. metilénkloridban.

5 A d) lépésben az (5) általános képletű aldehidet gyűrűzárással, sav katalizálással a megfelelő (6) általános képletű enaminná alakíthatjuk. Az (5) általános képletű aldehidet például trifluorecetsavas kezeléssel, egy protonmentes oldószerben, mint metilénkloridban ciklizálhatjuk a
10 megfelelő (6) általános képletű enaminná.

Az e) lépésben a (6) általános képletű enamint a megfelelő (7) általános képletű háromgyűrűs vegyületté alakíthatjuk egy savval katalizált Friedel-Crafts reakcióban. Például eljárhatunk oly módon, hogy a (6) általános képletű
15 enamint trifluormetánszulfonsav és trifluorecetsavanhidrid keverékével kezelve egy protonmentes oldószerben - mint pl. metilénkloridban - alakítjuk át a megfelelő (7) általános képletű háromgyűrűs vegyületté.

Az e) lépéssel kapcsolatban a feldolgozás körülményei
20 miatt adott esetben szükséges lehet a karboxil-csoportot újra észterezni. Így például a nyers terméket bróm-difenilmetánnal reagáltathatjuk egy megfelelő protonmentes oldószerben, mint pl. dimetilformamidban egy nem-nukleofil bázis, mint pl. cézium-karbonát jelenlétében, hogy a megfelelő
25 difenilmetilésztert kapjuk.

Az f) lépésben valamilyen ismert eljárással és ismert műveletekkel eltávolíthatjuk a ftálimid védőcsoportot a (7) általános képletű háromgyűrűs vegyületből. A ftálimid védőcsoportot például hidrazin-monohidrát alkalmazásával, egy
30 protonos oldószerben, mint pl. metanolban távolíthatjuk el a (7) általános képletű háromgyűrűs vegyületből, amikor is a megfelelő (8) általános képletű aminovegyülethez jutunk.

A g) lépésben a (10) általános képletű (S)-acetát ve-

gyületet állíthatjuk elő a megfelelő (8) általános képletű aminovegyületet egy (9) általános képletű (S)-acetáttal reagáltatva. A (8) általános képletű aminovegyületet például egy kapcsoló reagens, mint EEDQ (1-etoxikarbonil-2-etoxi-
 5 1,2-dihidrokinolin), DCC (1,3-diciklohexil-karbodiimid) vagy dietil-cianofoszfónát jelenlétében egy protonmentes oldószerben, mint pl. metilénkloridban reagáltathatjuk a (9) általános képletű (S)-acetát vegyülettel. Ekkor a megfelelő (10) általános képletű (S)-acetoxi vegyületet kap-
 10 juk.

A h) lépésben a (10) általános képletű amid vegyület (S)-acetyl csoportját egy bázissal, mint pl. lítium-hidroxiddal egy megfelelő oldószer-keverékben, mint pl. tetra-
 hidrofurán és etanol keverékében hidrolizálva a megfelelő
 15 (11a) általános képletű (S)-alkoholt állíthatjuk elő.

Az i) lépésben a (11a) általános képletű amid vegyület (S)-alkohol funkciós csoportjának átalakításával a megfelelő (12a) általános képletű (R)-tioacetáthoz vagy (R)-tio-
 benzoáthoz jutunk. A (11a) általános képletű (S)-alkoholt
 20 például tiolecetsavval kezelhetjük egy Mitsunobu-reakcióban trifenil-foszfín és DIAD (diizopropil-azodikarboxilát) alkalmazásával egy megfelelő protonmentes oldószerben, mint pl. tetrahidrofuránban.

A j) lépésben a (11a) általános képletű amid vegyület
 25 (S)-alkohol funkciós csoportját a megfelelő (R)-alkohollá alakíthatjuk, amikor is egy (11b) általános képletű vegyületet kapunk. A (11a) általános képletű (S)-alkoholt például ecetsavval kezelhetjük egy Mitsunobu-reakcióban trifenil-foszfín és DIAD alkalmazásával egy megfelelő protonmentes
 30 oldószerben, mint pl. tetrahidrofuránban. Az így kapott (R)-acetátot azután egy megfelelő bázissal, mint pl. lítium-hidroxiddal hidrolizálhatjuk.

A k) lépésben a (11b) általános képletű amid vegyület

(R)-alkohol funkciós csoportjának átalakításával a megfelelő (12b) általános képletű (S)-tioacetátot vagy (S)-tiobenzoátot állíthatjuk elő. Így például a (11b) általános képletű (R)-alkoholt tiolecetsavval kezelhetjük egy Mitsunobu-reakcióban trifenil-foszfín és DIAD alkalmazásával egy megfelelő protonmentes oldószerben, mint pl. tetrahidrofuránban.

Amint az 1. táblázatban összefoglaljuk, a (12a) és (12b) általános képletű vegyületekben lévő R_1 és R_2 csoportok átalakításával a megfelelő (13a)-(14a), illetve (13b)-(14b) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő. Az átalakításokat ismert eljárásokkal és ismert műveletekkel végezhetjük el.

Például a (12a) általános képletű vegyület difenilmetilészter funkciós csoportját trifluorecetsav alkalmazásával távolíthatjuk el. Ekkor a megfelelő (13a) általános képletű karbonsavhoz jutunk. A (12b) általános képletű vegyület difenilmetilészter funkciós csoportját hasonló módon trifluorecetsav alkalmazásával eltávolítva a megfelelő (13b) általános képletű karbonsavat állíthatjuk elő.

A (13a) általános képletű vegyület (R)-tioacetyl vagy (R)-tiobenzoil funkciós csoportját eltávolíthatjuk lítium-hidroxiddal egy megfelelő oldószerkeverékben, mint pl. tetrahidrofurán és etanol keverékében. Ekkor a megfelelő (14a) általános képletű (R)-tio vegyületet kapjuk. Hasonló módon a (13b) általános képletű vegyület (S)-tioacetyl vagy (S)-tiobenzoil funkciós csoportját is eltávolíthatjuk lítium-hidroxiddal egy megfelelő oldószerkeverékben, mint pl. tetrahidrofurán és etanol keverékében. Ekkor a megfelelő (14b) általános képletű (S)-tio vegyületet kapjuk.

1. táblázat

Az R₁ és R₂ csoport átalakítása

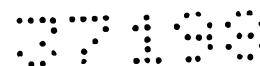
Vegyület	R ₁	R ₂
(13a) és (13b)	-COCH ₃ vagy -COPh	H
(14a) vagy (14b)	H	H

Az A reakcióvázlat alapján leírt általános eljárással olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben a -COOR₂ csoport (S)-konfigurációjú, előállíthatunk azonban analóg módon olyan (I) általános képletű vegyületeket is, amelyekben a -COOR₂ csoport (R)-konfigurációjú, ha az általános eljárás b) lépésében az (S)-aminosav-metilészter helyett egy megfelelő (R)-aminosav-metilésztert használunk reagensként.

Az A reakcióvázlaton szemléltetett általános szintézishez használt kiindulási anyagok könnyen hozzáférhető vegyületek. A szakember könnyen előállíthatja azokat, mint például egyes (9) általános képletű (R)- és (S)-karboxiacetát vagy -benzoát kiindulási anyagokat, amelyeket előállíthatunk a megfelelő piroszőlősav-származékok sztereoszelektív redukciójával alpin-boránokkal. A reakciók ismertetése megtalálható az alábbi szakirodalmi forrásokban: *J. Org. Chem.* **47**, 1606 (1982); *J. Org. Chem.* **49**, 1316 (1984) és *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 1531 (1984). A kapott alkoholt ezután ecetsavanhidriddel vagy benzoesavanhidriddel kezelve a megfelelő (9) általános képletű (R)- vagy (S)-karboxiacetáthoz vagy -benzoáthoz jutunk.

Más módon eljárva egyes háromgyűrűs (7) általános képletű vegyületeket előállíthatunk az EP 249223 A számú iratban leírt módon.

A találmány eljárást biztosít a fenti (I) általános



képletű vegyületek előállítására, amelynek során egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_2 , X, B_1 és B_2 jelentése a fenti, és Hal halogénatomot jelent, egy R_1SH általános képletű vegyülettel, ahol R_1 jelentése a fenti, reagáltatunk egy bázis, mint egy alkálifém-karbonát jelenlétében.

A találmány továbbá eljárást biztosít (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelynek során egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R_2 , X, B_1 és B_2 jelentése a fenti, egy (IV) általános képletű vegyülettel, ahol Hal jelentése halogénatom, reagáltatunk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításának egy alternatív útja az a találmány szerinti eljárás, amelynek során egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R_2 , X, B_1 és B_2 jelentése a fenti, egy (V) általános képletű vegyülettel, ahol R_1 jelentése a fenti, reagáltatunk.

Az utóbbi eljárásban a megfelelő (III) általános képletű aminovegyületet reagáltathatjuk a megfelelő (V) általános képletű (S)- vagy (R)-tioacetáttal, és így a megfelelő (I) általános képletű (S)- vagy (R)-tioacetátot kapjuk, amint az A reakcióvázlaton bemutatott eljárás g) lépésével kapcsolatban leírtuk.

A B reakcióvázlaton egy másik általános szintetikus eljárást szemléltetünk az (I) általános képletű vegyületek előállítására. A reakcióvázlaton látható képletekben R_1 jelentése $-COCH_3$ vagy $-COPh$ csoport, X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke nulla vagy 1.

Az a) lépésben egy (28) általános képletű aminovegyületet, amelynek képletében X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, egy (33) általános képletű (R)-bróm-karbonsavval reagáltatunk az A reakcióvázlaton bemutatott szintézis g) lépéséhez hasonló körülmények között. Ekkor a megfelelő (34) általános képletű (R)-bróm-amidhoz jutunk, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n



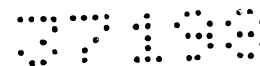
értéke 0 vagy 1.

Alternatív módon a (28) általános képletű aminovegyületet, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, reagáltathatjuk a megfelelő (S)-bróm-karbonsavval is, és így a megfelelő (S)-bróm-amidot állíthatjuk elő, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, vagy pedig reagáltathatjuk a megfelelő bróm-karbonsav enantiomerek keverékével, és így a bróm-amid diasztereomer keverékét kapjuk termékként, ha a reakciót az
10 A reakcióvázlaton bemutatott szintézis g) lépéséhez hasonló módon és körülmények között hajtjuk végre.

A b) lépésben a (34) általános képletű (R)-bróm-amidban, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, az (R)-bróm funkciós csoportot alakítjuk át,
15 és így a megfelelő (36) általános képletű (S)-tioacetát vagy (S)-tiobenzoát képződik, amelyek képletében X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1.

Alternatív módon a megfelelő (S)-bróm-amid vegyületből kiindulva, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol
20 n értéke 0 vagy 1, az (S)-bróm funkciós csoport átalakításával a megfelelő (R)-tioacetátot vagy (R)-tiobenzoátot kapjuk, amelyek képletében X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1.

Eljárhatunk például úgy, hogy a (34) általános képletű
25 (R)-bróm-amidot, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(CH_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, egy (35) általános képletű tiol-ecetsavval vagy tiolbenzoesavval reagáltatjuk egy bázis, mint cézium- vagy nátrium-karbonát jelenlétében. A reagenseket jellemzően egy szerves oldószerben, mint pl. dimetilformamid és tetrahidrofurán keverékében érintkeztetjük
30 egymással. A reagenseket jellemzően szobahőmérsékleten keverjük 1-8 órán át. A kapott (36) általános képletű (S)-tioacetátot vagy (S)-tiobenzoátot, amelyben X jelentése



O, S, NH vagy $(\text{CH}_2)_n$, ahol n értéke nulla vagy 1, valamilyen ismert extrakciós eljárással nyerjük ki a reakciózónából. A terméket kromatográfiásan tisztíthatjuk.

Alternatív módon a fent leírt bróm-amid megfelelő diasztereomer keverékéből, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(\text{CH}_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, kiindulva a bróm funkciós csoport átalakításával a tioacetát vagy tiobenzoát, amelyben X jelentése O, S, NH vagy $(\text{CH}_2)_n$, ahol n értéke 0 vagy 1, megfelelő diasztereomer keverékét kapjuk.

A B reakcióvázlaton szemléltetett szintézissel olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek háromgyűrűs részében a 4-karboxil-csoport (S)-konfigurációjú, amikor például X jelentése $-\text{CH}_2$, hasonló módon előállíthatunk azonban olyan (I) általános képletű vegyületeket is, amelyekben a karboxil-csoport (R)-konfigurációjú, ha (28) általános képletű aminovegyületként a megfelelő (4R)-karboxi-aminovegyületet használjuk, amelynek előállítását az A reakcióvázlattal kapcsolatban leírtuk.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük. A példákban a B reakcióvázlaton bemutatott szintéziseket írjuk le részletesen az oltalmi kör korlátozása nélkül. A példákban g jelentése gramm, mmól jelentése millimól, ml jelentése milliliter, és °C jelentése Celsius fok.

1. példa

(R)-2-Bróm-3-metil-butánsav (33 általános képletű vegyület) előállítása

12,7 g (100 mmól) D-valin 100 ml 2,5 mol/l-es kénsavval és 33 g 49 tömeg%-os HBr-dal (200 mmól) készített, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtött oldatához 30 perc alatt hozzáadjuk 6,90 g (100 mmól) nátrium-nitrit 50 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegy keverését még 3 órán át folytatjuk $-5\text{ }^\circ\text{C}$ és $-10\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, azután a reakcióelegyet kétszer 150 ml metilénkloriddal extraháljuk. Az extraktumot



MgSO₄-on megszáritjuk és betöményítjük. 9,7 g (53,6 mmól, 50 %) világossárga olajos terméket kapunk.

2. példa

{4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-{{2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobu-
5 til]amino}-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a]-
[2]benzazepin-4-karbonsav-difenilmetil-észter előállítás

B reakcióvázlat a) lépés: {4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-{{2(R)-
bróm -3-metil-1-oxobutil]amino}-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahid-
ro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepin-4-karbonsav-difenilme-
10 til-észter

900 mg (5,0 mmól) (R)-2-bróm-3-metil-butánsavat és
1,76 g (4,0 mmól) {4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-(amino)-
1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzaze-
pin-4-karbonsav-difenilmetil-észtert feloldunk 5 ml vízmen-
15 tes metilénkloridban, és 1,0 g (5,0 mmól) EDC-vel reagál-
tatjuk 25 °C hőmérsékleten 2 órán át. 18 óra múlva csupán
nyomokban marad [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-(amino)-
1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzaze-
pin-4-karbonsav-difenilmetil-észter a reakcióelegyben. A
20 reakcióelegyet 75 ml metilénkloriddal felhígítjuk,
10 térf.%-os sósavval és telített nátrium-hidrogénkarbonát-
oldattal mossuk, majd MgSO₄-on megszáritjuk és vákuumban
bepároljuk. A nyers terméket flash kromatográfiásan tisztí-
tva 2,4 g (4,0 mmól) cím szerinti vegyületet kapunk. Ösz-
25 szegképlete: C₃₃H₃₅N₂O₄Br.

B reakcióvázlat b) lépés: {4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-{{2(S)-a-
cetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino}-1,2,3,4,6,7,8,12b-okta-
hidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepin-4-karbonsav-difenil-
metil-észter

30 456 mg (6,0 mmól) tiolecetsavat és 325,8 mg (3,0 mmól)
cézium-karbonátot nitrogén atmoszférában feloldunk 5 ml me-
tanolban, és szárazra bepároljuk. Az a) lépésben előállí-



tott és szárazra bepárolt termék 4,00 mmól mennyiségét feloldjuk 5 ml vízmentes dimetilformamidban, és hozzáadjuk a keverékhez. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük nitrogén atmoszférában. Ezután a reakcióelegyet megosztjuk 100 ml etilacetát és konyhasóoldat között, 10 térf.%-os sósavval és telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk, MgSO₄-on megszáritjuk, szűrjük és bepároljuk. 2,2 g nyers terméket kapunk világossárga hab alakjában. A terméket metilénkloridban oldjuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (25 térf.% etilacetát/hexán) 200 ml szilícium-dioxidon 20 % etilacetát használatával. A frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 2,15 g cím szerinti észtert kapunk.

3. példa

{4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-{{2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutyl]amino}-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a]-[2]benzazepin-4-karbonsav előállítás

A 2. példában előállított termék 3,5 mmól mennyiségét feloldjuk 6,0 ml metilénkloridban és 1,0 ml anizolban, lehűtjük -50 °C-ra, és 6,0 ml trifluorecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 25 °C-ra hagyjuk felmelegedni, 2 órán át keverjük, vákuumban bepároljuk, és kromatográfiásan tisztítjuk (1:1 térfogatarányú etilacetát/hexán + 1 térf.% ecetsav). A cím szerinti MDL107688 vegyületet kapjuk. Móltömege: 432,54, összegképlete: C₂₂H₂₈N₂O₅S.

Az MDL107688 ¹H és ¹³C NMR adatai (DMSO-d₆, 300K, a helyzetek számozása nem az IUPAC szabályok szerint történt):

Helyzet	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)
1	171,79	-
1-COOH	-	12,07
2	50,53	4,99 m
3	24,98	2,21 m, 1,69 m
4	16,93	1,67 m, 1,67 m

Helyzet	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)
5	24,69	2,38 m, 1,92 m
6	49,78	5,60
7	171,37	-
8	48,10	5,60
9	35,60	3,22 dd, 2,97 dd
10	136,72	-
11	136,89	-
12	124,83	7,19 d
13	125,21	7,08 t
14	126,67	7,13 t
15	130,10	7,07 d
16	-	8,33 d
17	169,11	-
18	53,82	4,12 d
19	30,69	2,14 m
20*	20,18	0,99 d
21*	19,29	0,94 d
24	194,36	-
25	30,34	2,36 s

* a 20 és 21 helyzetet nem lehet tisztán megkülönböztetni

4. példa

{4S-[4 α ,7 α (S),12b β]}-7-([3-metil-1-oxo-2(S)-tiobutil]amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benz-
5 azepin-4-karbonsav előállítása

A 3. példában előállított termék 75 mg-ját (0,17 mmól) feloldjuk 1,0 ml gázmentesített metanolban, nitrogén atmoszférában, és hozzáadunk 0,4 ml 1 mol/l-es lítium-hidroxid-oldatot. A reakcióelegyet 1,5 órán át keverjük
10 25 °C-on, azután vákuumban betöményítjük, majd 2 ml vízzel felhígítjuk és 0,5 ml 1 mol/l-es sósavval megsavanyítjuk. A kapott terméket szűrjük és vákuumban megszáritjuk. 55 mg

(0,14 mmól, 83 %) cím szerinti MDL108048 vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. Móltömege: 390,50, összegképlete: $C_{20}H_{26}N_2O_4S$.

Az MDL108048 1H és ^{13}C NMR adatai (DMSO- d_6 , 300K, a helyzetek számozása nem az IUPAC szabályok szerint történt):

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

* a 10 és 11 helyzetet nem lehet tisztán megkülönböztetni

A találmány szerinti vegyületeket melegvérű állatok vagy emlősök, köztük egér, patkány és ember kezelésére



használhatjuk olyan betegségek, mint például magas vérnyomás, pangásos szívelégtelenség, szív-megnagyobbodás, veseelégtelenség és/vagy cirrózis esetén, a felsorolt betegségekkel a lehetőségeket nem kimerítve.

5 Egy (I) általános képletű vegyület hatásos ACE- vagy NEP-gátló mennyisége az olyan mennyiség, amely hatékony az ACE és a NEP gátlásában, ami például a vérnyomás csökkenésében nyilvánul meg.

10 Egy (I) általános képletű vegyület hatásos ACE- vagy NEP-gátló dózisát könnyen megállapíthatjuk a szokásos módszerek alkalmazásával és az analóg körülmények között kapott eredmények figyelembe vételével. A hatásos dózis meghatározásához figyelembe vehető tényezők többek között: az állat fajtája, az állat mérete, kora és általános egészségi
15 állapota, a kezelendő betegség, a betegség foka, kiterjedése vagy súlyossága, az illető páciens reagálása, a beadott vegyület, a választott adagolás, valamint a párhuzamosan folyó gyógyszeres kezelés.

20 Egy (I) általános képletű vegyület hatásos kettős ACE- és NEP-gátló mennyisége általában testtömeg-kilogrammonként napi 0,01 mg és 20 mg között változik. Előnyös a mintegy 0,1 mg/kg és mintegy 10 mg/kg közötti napi dózis.

25 A beteg kezelésekor az (I) általános képletű vegyületeket beadhatjuk bármilyen módon, amely biológiailag hozzáférhetővé teszi annak hatásos mennyiségét, ideértve az orális és parenterális utakat. Így például a vegyületet beadhatjuk orálisan, vagy szubkután, intramuszkuláris, intravénás, transzdermális, intranazális, rektális úton vagy más hasonló úton. Általában az orális beadás előnyös. A gyógyszer
30 szerek formulálásában jártas szakember könnyen megválaszthatja a beadás megfelelő formáját és módját a kezelendő betegségtől, a betegség mértékétől és más releváns körülményektől függően.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati kompozíciók vagy gyógyszerek alakjában adhatjuk be, amelyek előállítására az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal vagy hordozókkal kombináljuk, melyek arányát és természetét a beadás módjától függően és a gyógyszerkészítés szokásos gyakorlatának megfelelően választjuk meg.

A találmány gyógyászati készítményeket biztosít, amelyek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza egy vagy több gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal vagy hordozóval összekeverve vagy más módon egyesítve.

A gyógyászati kompozíciókat vagy gyógyszereket ismert módon állítjuk elő. A vivőanyag lehet egy szilárd, félig szilárd vagy folyékony anyag, amely hordozóként vagy közegként használható a hatóanyaghoz. A megfelelő vivőanyagok vagy hordozók ismertek. A gyógyászati kompozíciót elkészíthetjük orális vagy parenterális használatra és beadhatjuk a betegnek tablettá, kapszula, kúp, oldat vagy szuszpenzió alakjában vagy más hasonló alakban. Megfelelő gyógyszer vivőanyagok és formulázási eljárások részletes ismertetése található a vonatkozó szakirodalomban, mint például Remington: The Science and Practice of Pharmacy című könyvében (19. kiadás, 1. és 2. kötet, 1995, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA).

A gyógyászati kompozíciókat beadhatjuk orálisan, például egy inert hígítóval vagy egy ehető vivőanyaggal. Bezárhatjuk azokat zselatin kapszulába vagy tablettává préselhetjük. Terápiás beadás végett az (I) általános képletű vegyületeket a hordozókkal együtt felvéve tablettá, pasztilla, kapszula, elixír, szuszpenzió, szirup, ostyatokos készítmény vagy rágógumi alakjában használhatjuk. Ezekben a készítményekben a hatóanyag, az (I) általános képletű ve-

gyület mennyisége legalább 4 %, de az adott gyógyszerformától függően változhat és mennyisége szokásosan az egység tömegének 4 %-ától mintegy 70 %-áig terjedhet. A kompozíciókban annyi hatóanyag van, hogy azok egy beadáshoz alkalmas
5 egységdózist tartalmazzanak.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák és más hasonló gyógyszerek egy vagy több segédanyagot is tartalmazhatnak az alábbiak közül: kötőanyagok, mint mikrokristályos cellulóz, tragantgyanta vagy zselatin, hordozók, mint keményítő vagy laktóz, szétesést elősegítő szerek, mint algin-sav, Primojel®, kukoricakeményítő és más hasonló anyagok, csúsztatóanyagok, mint magnézium-sztearát vagy Sterotex®, glidánsok, mint kolloid szilícium-dioxid; emellett hozzáadhatunk a készítményekhez édesítőszeret, mint szacharózt
15 vagy szacharint vagy ízesítőszeret, mint borsmentát, metilszalicilátot vagy narancs ízesítőanyagot. Ha az egységdózis készítmény kapszula, az a fentiekén kívül tartalmazhat még folyékony vivőanyagot, mint polietilén-glikolt vagy egy zsíros olajat. Más egységdózis készítmények tartalmazhatnak még különféle más anyagokat is, amelyek módosítják az egységdózis fizikai formáját, így például bevonatokat. A tablettákat és pirulákat ily módon bevonhatjuk cukorral, sellakkal vagy más enterális bevonószerrel. A szirupok a hatóanyag mellett tartalmazhatnak édesítőszerként
25 szacharózt, azonkívül tartósítószeret, festékeket és ízesítőszeret. Ezeknek a különféle kompozícióknak az elkészítéséhez a gyógyszerkészítés szempontjából tiszta és az alkalmazott mennyiségben nem toxikus anyagokat kell használni.

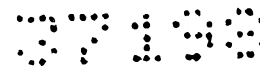
30 Parenterális beadás céljára az (I) általános képletű vegyületeket oldatba vagy szuszpenzióba vihetjük be. Ezek a készítmények legalább 0,1 tömeg% találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, de annak mennyisége a készítmény töme-

gére számítva 0,1 tömeg% és mintegy 50 tömeg% között változtatható. Az ilyen kompozíciókban annyi hatóanyag van, hogy azok megfelelő dózist tartalmazzanak.

Az oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak még egy vagy több segédanyagot is a következők közül: steril hígítószer, mint pl. injekciós víz, konyhasóoldat, fixált olajok, polietilén-glikolok, glicerin, propilén-glikol vagy más szintetikus oldószer, antibakteriális szer, mint pl. benzilalkohol vagy metilparaben, antioxidánsok, mint pl. aszkorbinsav vagy nátrium-biszulfit, kelátképzők, mint pl. etiléndiamin-tetraecetsav, pufferanyagok, mint pl. acetátok, citrátok vagy foszfátok, és a tonicitás beállításához használatos szer, mint pl. nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítményeket üveg vagy műanyag ampullába, eldobható fecskendőbe vagy több dózisú ampullába zárhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek különféle izomer formákban fordulnak elő, beleértve a szerkezeti izomereket és a sztereoizomereket. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek minden egyes szerkezeti izomer és sztereoizomer formájára egyenként, valamint az izomerek keverékeire is.

Az (I) általános képletű új vegyületek hosszan tartó intenzív vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek. Emellett a szívelégtelenségben szenvedő pácienseken az (I) általános képletű vegyületek növelik a szív teljesítményét, csökkentik a balkamrai végső diasztolés nyomást (Left Ventricular End Diastolic Pressure, LVEDP) és fokozzák a koronáriás áramlást. Az (I) általános képletű vegyületek kivételesen erőteljes hatását az 1. ábrán összefoglalt farmakológiai adatok szemléltetik. Ezek SH patkányok hattagú csoportjain végzett összehasonlító vizsgálatok eredményei, amelyekben egy találmány szerinti vegyület, az MDL107688, vagyis a



{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-([2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutyl]amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a]-[2]benzazepin-4-karbonsav és egy a technika állásából ismert hasonló szerkezetű vegyület, az MDL100240, vagyis a

5 {4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-([1-oxo-2(S)-acetiltio-3-fenilpropil]amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2,1a]-[2]benzazepin-4-karbonsav dózisfüggő vérnyomáscsökkentő hatását hasonlítottuk össze orális kezelést folytatva, a meghatározáshoz telemetrikus mérést alkalmazva.

10 Az 1. ábrán bemutatott eredményekből látható, hogy az átlagos arteriális vérnyomás (mean arterial blood pressure, MAP) csökkenése mindegyik dózisban szignifikánsan javult az azonos orális dózisú MDL100240 hatásához képest.

A patkányon, pangásos szívelégtelenségi modellen vég-

15 zett vizsgálatok adatai is azt mutatják, hogy az (I) általános képletű vegyületek szignifikánsan kedvezőbb hatást fejtenek ki a szív funkciójára az ismert vegyületekhez képest. Így például azokban a vizsgálatokban, amelyekben az MDL100240 és az MDL107688 hatását hasonlítottuk össze szív-

20 elégtelenségben szenvedő patkányokon, az MDL107688 fele akkora dózisban fejtett ki hasonló hatást, mint az MDL100240.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, és e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói és sztereoizomerei, amelyek képletében
- 5 R_1 jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport vagy acilcsoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport, aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport vagy difenilmetil-csoport,
- 10 X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ képletű csoport, ahol n értéke 0 vagy 1, vagy pedig X jelentése $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport, és R_4 jelentése $-\text{CF}_3$, C_{1-10} -alkilcsoport, aril-
- 15 csoport vagy aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport,
- B_1 és B_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-\text{OR}_5$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_5 jelentése C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport, vagy abban az esetben, ha B_1
- 20 és B_2 szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak, akkor B_1 és B_2 az említett szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrűt vagy metiléndioxi-csoportot képeznek.
2. Az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B_1 és B_2 jelentése hidro-
- 25 génatom.
3. A 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X jelentése $-(\text{CH}_2)_n$ képletű csoport, ahol n értéke 1.
4. A 3. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű
- 30 vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése acetilcsoport vagy hidrogénatom.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxo-butyl]amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido-
5 [2, 1a][2]benzazepin-4-karbonsav-difenilmetil-észter;

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxo-butyl]amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido-
[2, 1a][2]benzazepin-4-karbonsav-difenilmetil-észter;

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{3-metil-1-oxo-2(R)-tiobutyl]-
10 amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2, 1a][2]-
benzazepin-4-karbonsav-difenilmetilészter;

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{3-metil-1-oxo-2(S)-tiobutyl]-
amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2, 1a][2]-
benzazepin-4-karbonsav-difenilmetilészter.

15 6. A 4. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R₂ jelentése hidrogénatom.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxo-
20 butyl]amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido-
[2, 1a][2]benzazepin-4-karbonsav;

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{2(S)-acetiltio-3-metil-1-
oxobutyl]amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido-
[2, 1a][2]benzazepin-4-karbonsav;

25 {4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{3-metil-1-oxo-2(R)-tiobutyl]-
amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2, 1a][2]-
benzazepin-4-karbonsav;

{4S-[4 α , 7 α (S), 12b β]}-7-{{3-metil-1-oxo-2(S)-tiobutyl]-
amino}-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-oktahidro-6-oxo-pirido[2, 1a][2]-
30 benzazepin-4-karbonsav.

8. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében



- R_1 jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport vagy acilcsoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport, aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport
- 5 vagy difenilmetil-csoport,
- X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ képletű csoport, ahol n értéke 0 vagy 1, vagy pedig X jelentése $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-cso-
- 10 port, és R_4 jelentése $-\text{CF}_3$, C_{1-10} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport,
- B_1 és B_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-\text{OR}_5$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_5 jelentése C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy
- 15 aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport, vagy abban az esetben, ha B_1 és B_2 szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak, akkor B_1 és B_2 az említett szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrűt vagy metiléndioxi-csoportot képeznek,
- azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyület-
- 20 tet, ahol Hal jelentése halogénatom, egy $R_1\text{SH}$ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 jelentése a fenti, egy bázis jelenlétében reagáltatunk.

9. Eljárás a (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

- 25 R_1 jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport vagy acilcsoport,
- R_2 jelentése hidrogénatom, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ képletű csoport, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport, aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-csoport vagy difenilmetil-csoport,
- 30 X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-$ képletű csoport, ahol n értéke 0 vagy 1, vagy pedig X jelentése $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(\text{C}_{1-4}$ -alkil)-cso-

port, és R_4 jelentése $-CF_3$, C_{1-10} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(C_{1-4}$ -alkil)-csoport,

B_1 és B_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy $-OR_5$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R_5 jelentése C_{1-4} -alkilcsoport, arilcsoport vagy aril- $(C_{1-4}$ -alkil)-csoport, vagy abban az esetben, ha B_1 és B_2 szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak, akkor B_1 és B_2 az említett szomszédos szénatomokkal együtt benzolgyűrűt vagy metiléndioxi-csoportot képeznek,

10 azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R_2 , X, B_1 és B_2 jelentése a fenti, egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Hal halogénatomot jelent.

15 10. (I) általános képletű vegyületek - ahol R_1 , R_2 , B_1 , B_2 és X jelentése az 1. igénypont szerinti - kardiovaszkuláris betegségek kezelésére történő alkalmazásra.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kardiovaszkuláris betegség magas vérnyomás.

20 12. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kardiovaszkuláris betegség pangásos szívelégtelenség.

13. Gyógyászati kompozíció, amely egy vagy több, az 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

25 14. Eljárás gyógyászati kompozíció előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerinti vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal kombinálunk.

A meghatalmazott:

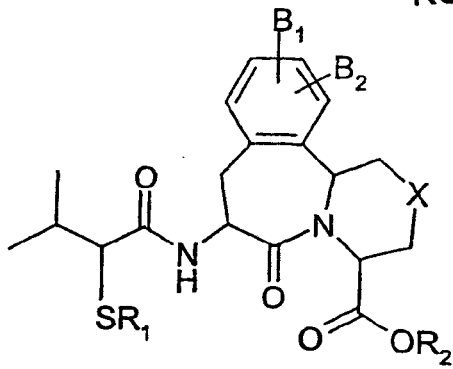
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő

5 oldal nappal

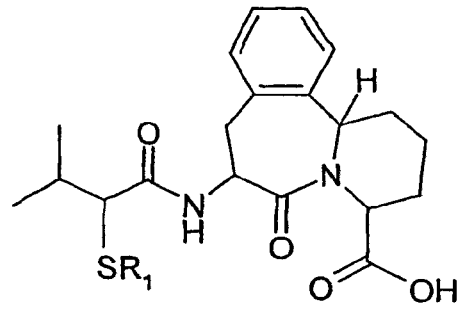
2003. 11. 14.

JK

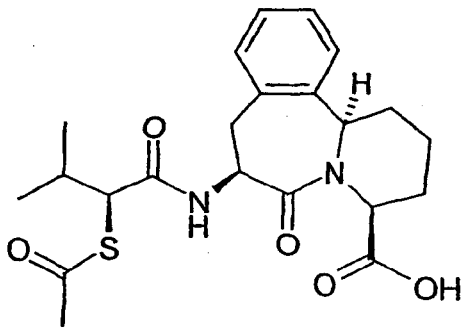
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



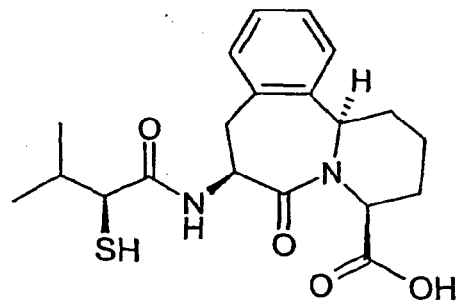
(I)



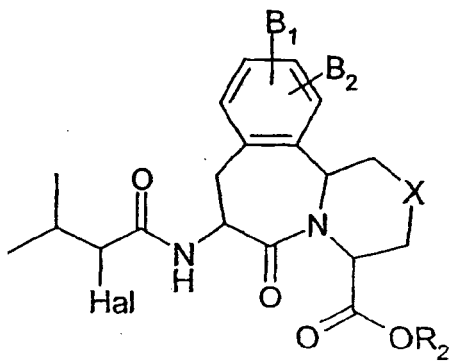
(IA)



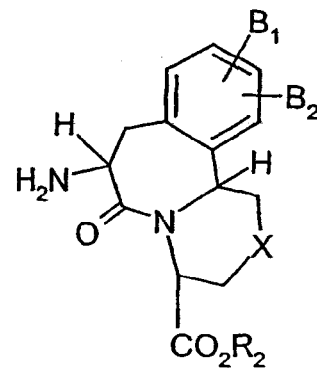
(IB)



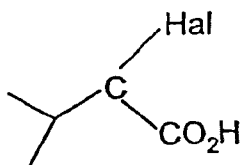
(IC)



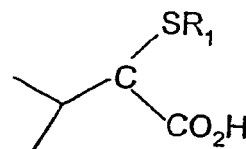
(II)



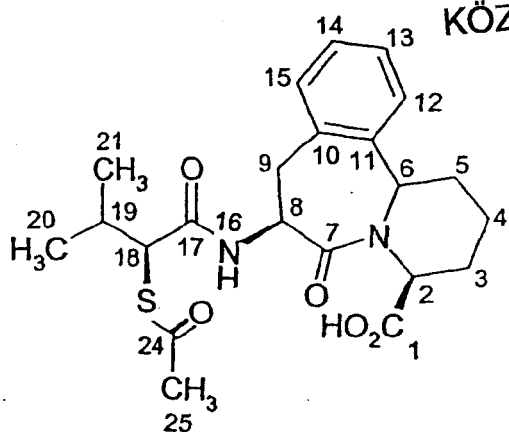
(III)



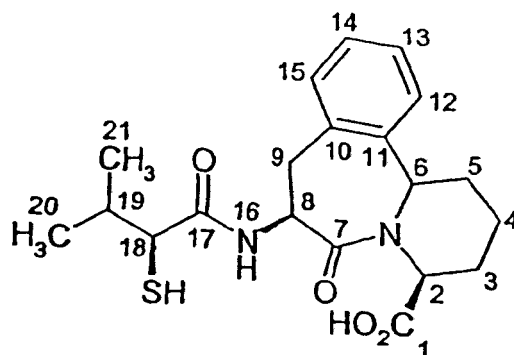
(IV)



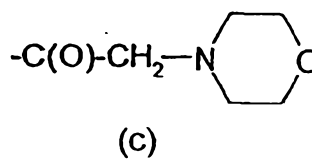
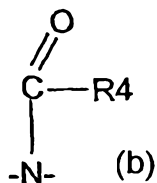
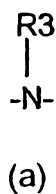
(V)



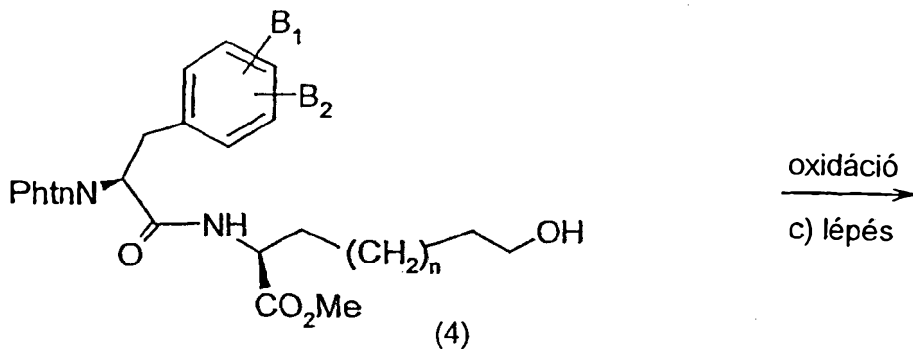
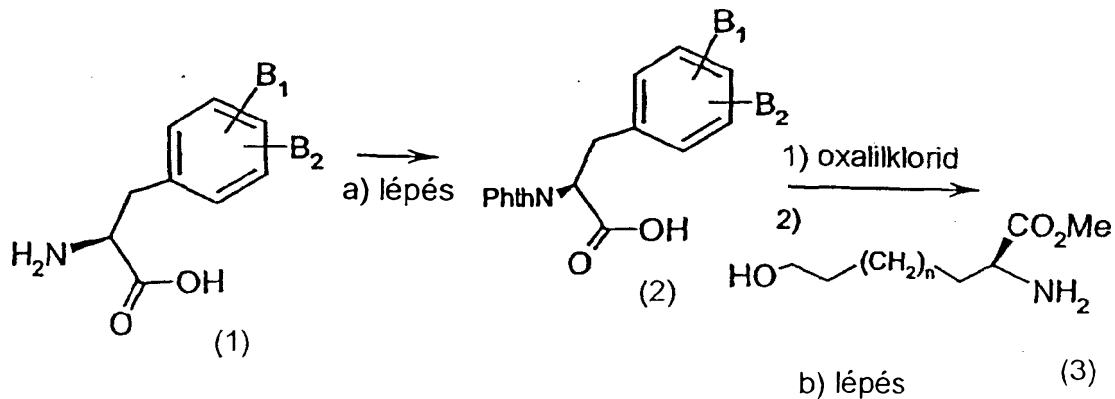
MDL 107688



MDL 108048

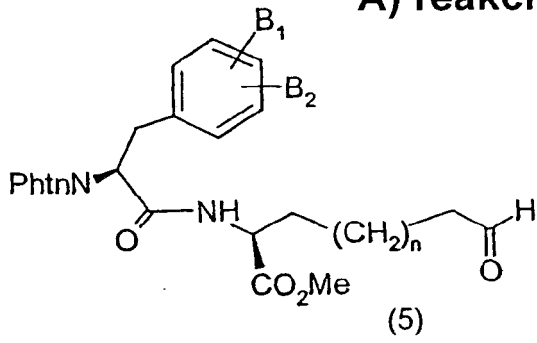


A) reakcióvázlat

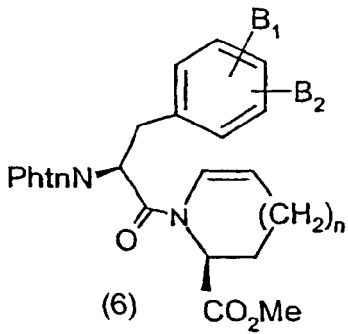




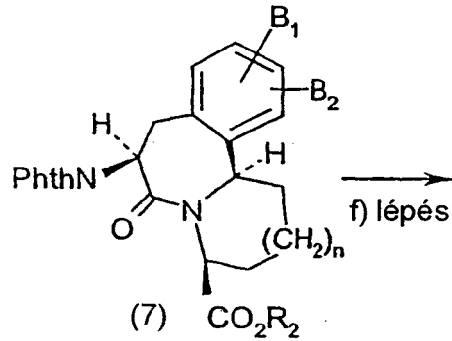
A) reakcióvázlat folytatása



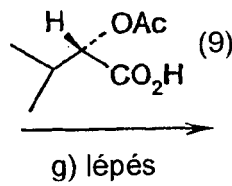
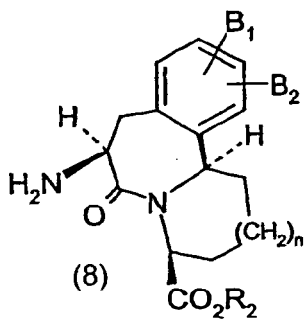
gyűrűzárás
d) lépés



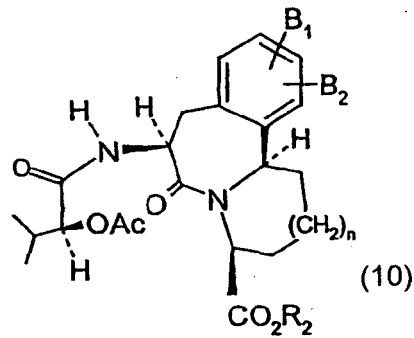
gyűrűzárás
e) lépés



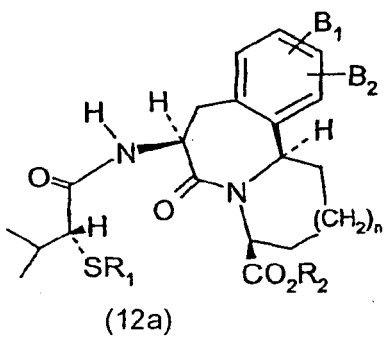
f) lépés



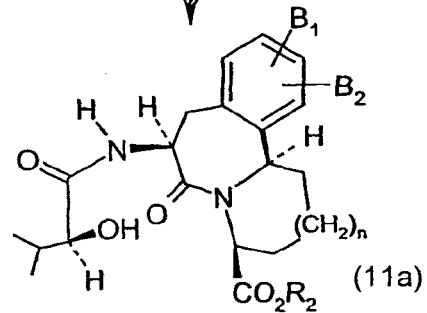
g) lépés



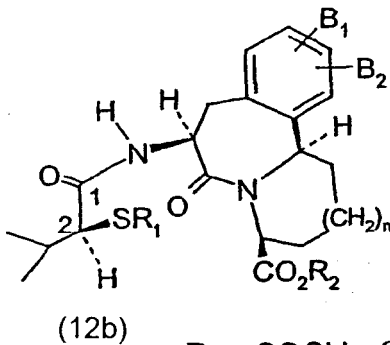
h) lépés



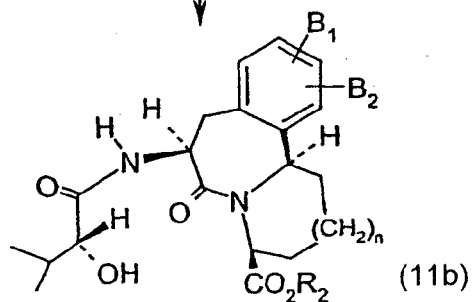
i) lépés



j) lépés



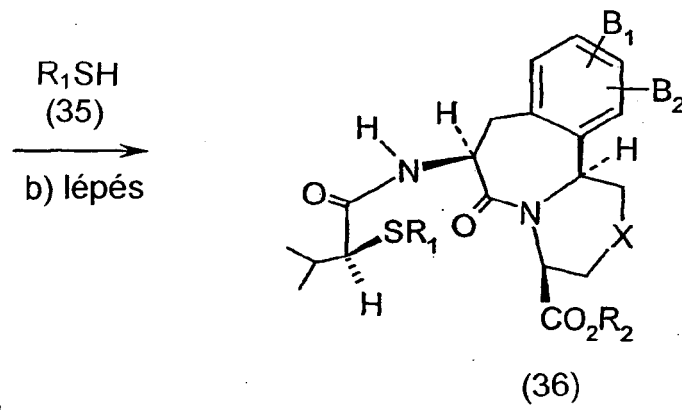
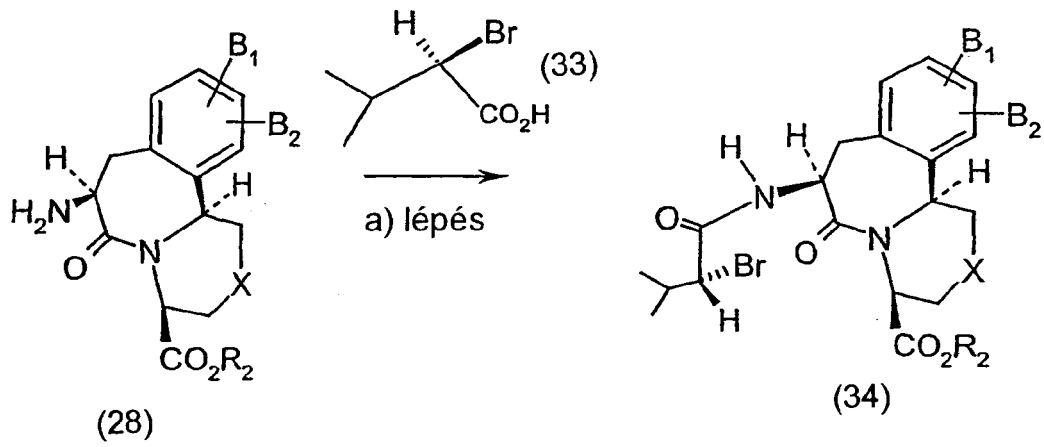
k) lépés



R₁ = COCH₃, CPh

R₂ = CHPh₂

B) reakcióvázlat

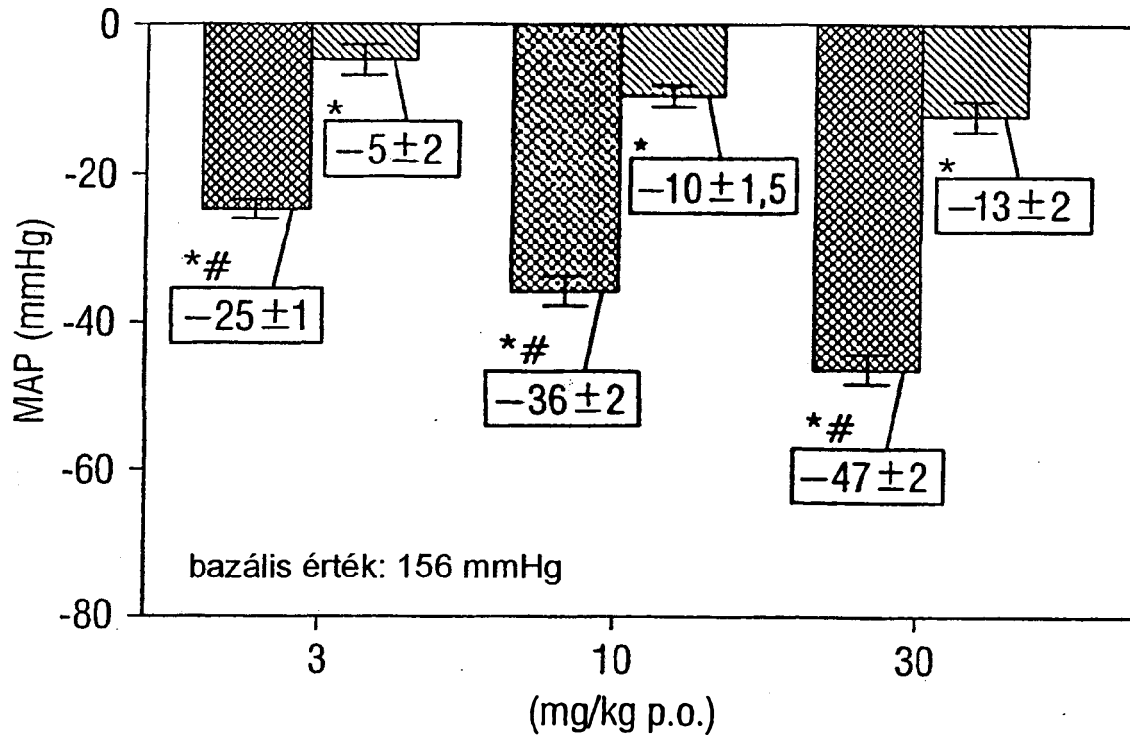


$R_1 = \text{COCH}_3, \text{COPh}$

$X = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$ vagy $(\text{CH}_2)_n$

$n = 0$ vagy 1

SHR dóziszfüggő vérnyomáscsökkenése MDL 107688 és MDL 100240 hatóanyag orális kezelésre - telemetrikus mérés



n=6/csoport

*p<0,05 (a bazális értékkel szemben)

#p<0,05 (az MDL 100240-nel szemben)

1. ábra