

Даний винахід відноситься до нових сполук, що володіють як інгібуючою активністю відносно ангіотензин-перетворюючого ферменту, так і інгібуючою активністю відносно нейтральної ендopeптидази, і до способів їх одержання. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки подвійної інгібуючої дії або їх фармацевтично прийнятні солі і до їх застосування для одержання лікарських засобів.

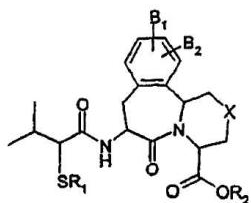
Ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ) являє собою пептидилдипептидазу, що каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II. Ангіотензин II є судинозвужувальним агентом, який також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Інгибування АПФ запобігає як конверсії ангіотензину I в ангіотензин II, так і метаболізму брадикініну, що приводить до зниженої циркуляції ангіотензину II і альдостерону та до підвищених концентрацій брадикініну у системі кровообігу. На додаток до таких нейрогормональних змін спостерігаються зниження опору периферичних судин і кров'яного тиску, особливо у індивідуумів з високою циркуляцією реніну. Інші фармакологічні ефекти, зв'язані з інгибуванням АПФ, включають регресію гіпертрофії лівого шлуночка, поліпшення клінічних ознак при серцевій недостатності і зниження смертності у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (ЗСН) або дисфункцією лівого шлуночка після інфаркту міокарда.

Нейтральна ендopeптидаза (НЕП) являє собою фермент, відповідальний за метаболізм передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). Інгибування НЕП приводить до підвищених концентрацій ПНП, які, у свою чергу, приводять до натрійурезу, діурезу та зменшення внутрішньосудинного об'єму, венозного відтоку і кров'яного тиску. ПНП виділяється міоцитами передсердя у відповідь на розтягнення передсердя або збільшення внутрішньосудинного об'єму. Було показано, що підвищені концентрації ПНП у плазмі являють собою потенційний компенсаторний механізм при різних хворобливих станах, що включають застійну серцеву недостатність, ниркову недостатність, гіпертонічну хворобу і цироз.

Секреція ПНП міоцитами передсердя викликає розширення кровоносних судин, діурез, натрійурез та інгибування вивільнення реніну і секреції альдостерону. Навпаки, ангіотензин II приводить до звуження судин, реабсорбції натрію та води і до продукування альдостерону. Дві ці гормональні системи взаємодіють протилежно спрямованим взаємозрівноважуючим чином, зберігаючи нормальні фізіологічні судинні та гемодинамічні відповіді.

[Патент США 5430145] описує трициклічні похідні меркаптоацетиламіду, що використовуються як інгібітори АПФ і НЕП. Даний винахід відноситься до конкретних сполук, що покриваються загальним описом [патенту США 5430145], які мають несподівано поліпшені властивості APME (абсорбції, розподілу, метаболізму, екскреції) у порівнянні зі сполуками, представленими у ньому у прикладах.

Відповідно, даний винахід відноситься до сполуки формули I:

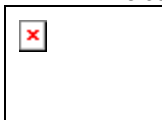


I

в якій:

R₁ являє собою водень, -CH₂OC(O)C(CH₃)₃ або ацильну групу; R₂ являє собою водень, -CH₂O-C(O)₃(CH₃)₃, C₁-C₄-алкіл, арил, арил(C₁-C₄-алкіл) або дифенілметан;

X являє собою -(CH₂)_n, де n дорівнює цілому числу 0 або 1, -S-, -O-,

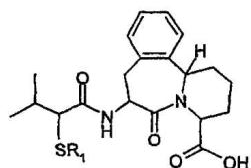


де R₃ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, арил або арил(C₁-C₄-алкіл), і R₄ являє собою -CF₃, C₁-C₁₀-алкіл, арил або арил(C₁-C₄-алкіл);

B₁ і B₂ кожен незалежно являє собою водень, гідрокси або -OR₅, де R₅ являє собою C₁-C₄-алкіл, арил або арил(C₁-C₁₀-алкіл), або B₁ і B₂ приєднані до сусідніх атомів вуглецю так, що B₁ і B₂, взяті разом із сусідніми атомами вуглецю, утворюють бензольне кільце або метилендіокси.

В одному здійсненні даний винахід відноситься до сполуки формули I, в якій R₁ являє собою ацетил. В іншому здійсненні даний винахід відноситься до сполуки формули I, в якій R₁ являє собою водень. У наступному здійсненні даний винахід відноситься до сполуки формули I, в якій R₂ являє собою водень. У наступному здійсненні даний винахід відноситься до сполуки формули I, в якій B₁ і i/або B₂ являють собою водень. У ще одному здійсненні даний винахід відноситься до сполуки формули I, в якій X являє собою -CH₂.

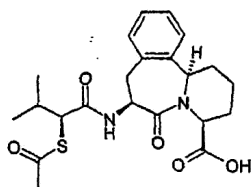
В одному здійсненні даний винахід відноситься до сполуки формули IA:



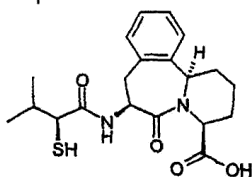
IA

в якій R₁ являє собою ацетил або водень.

Структурою переважних сполук відповідно до даного винаходу є сполуки формул IB та IC, приведені нижче:



IB



IC

Сполуки формули I, що включають сполуки формул IA, IB та IC, є особливо корисними як інгібітори АПФ і НЕП подвійної дії.

Даний винахід відноситься відповідно до фармацевтичної композиції, що включає ефективну для інгібування АПФ і/або НЕП кількість сполуки формули I у суміші або у контакті яким-небудь іншим чином з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами.

Термін "C₁-C₄-алкіл", як він використаний у даному описі, відноситься до насиченого прямого або розгалуженого одновалентного вуглеводневого ланцюга з одного, двох, трьох або чотирьох атомів вуглецю і включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил і подібні. Термін "C₁-C₁₀-алкіл" відноситься до насиченого прямого або розгалуженого одновалентного вуглеводневого ланцюга з одного-десяти атомів вуглецю і включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил, 2,3-диметил-2-бутил, гептил, 2,2-диметил-3-пентил, 2-метил-2-гексил, октил, 4-метил-3-гептил і подібні.

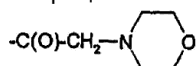
Термін "арил", як він використаний у даному описі, відноситься до фенільної або нафтильної групи, незаміщеної або заміщеної одним-трьма замісниками, вибраними з групи, що складається з метилендіокси, гідрокси, C₁-C₄-алкокси, фтору і хлору. Включений в обсяг даного винаходу термін "арил(C₁-C₄-алкіл)" являє собою фенілметил (бензил), фенілетил, п-метоксибензил, п-фторбензил і п-хлорбензил.

Термін "C₁-C₄-алкокси", як він використаний у даному описі, відноситься до одновалентного замісника, що складається з прямого або розгалуженого алкільного ланцюга, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, зв'язаних через атом кисню простої ефірної групи, і має вільний валентний зв'язок біля кисню простої ефірної групи, і включає метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси і подібні.

Термін "гетероцикл", як він використаний у даному описі, означає будь-яку групу з замкнутим кільцем, в якій один або більше атомів кільця являють собою елемент, що відрізняється від вуглецю, і включає, але не обмежується ними, піперидиніл, піридиніл, ізоксазоліл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, морфолініл, піперазиніл, бензімідазоліл, тіазоліл, тієніл, фураніл, індоліл, 1,3-бензодіоксоліл, тетрагідропіраніл, імідазоліл, тетрагідротієніл, піраніл, діоксаніл, піроліл, піримідиніл, піразиніл, тіазиніл, оксазоліл, пуриніл, хінолініл та ізохінолініл.

Термін "галоген" або "Hal", як він використаний у даному описі, відноситься до члена сімейства фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "арильна група", як він використаний у даному описі, відноситься до аліфатичних і ароматичних ацильних груп і до тих, які одержують з гетероциклічних сполук. Наприклад, ацильна група може бути нижчою або (C₁-C₄)-алканойльною групою, такою як форміл або ацетил, ароїльною групою, такою як бензоїл, або гетероциклічною ацильною групою, що включає один або більше гетероатомів O, N і S, такою як група



Термін "стереоізомер", як він використаний у даному описі, є загальним терміном, що використовується для всіх ізомерів індивідуальних молекул, які відрізняються тільки орієнтацією їх атомів у просторі. Термін "стереоізомер" включає ізомери дзеркального відображення (енантіомери), геометричні (цис/транс або E/Z) ізомери та ізомери сполук з більш ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальними відображеннями один одного.

Позначення "R" і "S", як вони використані у даному описі, є загальноприйнятими в органічній хімії для позначення специфічної конфігурації хірального центра. Термін "R" (rectus - правий) відноситься до конфігурації хірального центра з розташуванням порядку груп (від найвищого до другого найнижчого) за годинниковою стрілкою, якщо дивитися вздовж зв'язку у напрямку до групи найнижчого порядку. Термін "S" (sinister - лівий) відноситься до конфігурації хірального центра з розташуванням порядку груп (від найвищого до другого найнижчого) проти годинникової стрілки, якщо дивитися вздовж зв'язку у напрямку до групи найнижчого порядку. Порядок груп базується на правилах послідовності, за якими присвоєння пріоритету ґрунтується, насамперед, на атомному числі (за порядком зниження атомного числа). Список і обговорення пріоритетів є [у книзі Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994].

На додаток до системи (R)-(S) у даному описі може також використовуватися більш стара система D-L для позначення абсолютної конфігурації, особливо стосовно амінокислот. У цій системі проекційна формула Фішера орієнтована так, щоб вуглець номер 1 основного ланцюга був зверху. Приставку "D" використовують для представлення абсолютної конфігурації ізомеру, в якому функціональна (визначальна) група знаходиться праворуч від вуглецю у хіральному центрі, а "L" - для ізомеру, в якому вона знаходиться ліворуч.

Термін "лікування", як він використаний у даному описі, означає, але не обмежується цим, будь-яке лікування, що полегшує симптоми, усуває етіологію симптомів або на тимчасовій, або на постійній основі, або

запобігає або сповільнює виявлення симптомів і розвиток зазначеного захворювання, розладу або стану.

Термін "пацієнт", як він використаний у даному описі, відноситься до теплокровної тварини, такої як ссавець, яка уражена визначеним захворюванням, розладом або станом. Цілком зрозуміло, що морські свинки, собаки, коти, шурі, миші, коні, домашня худоба, вівці та люди є прикладами тварин в обсязі значення терміну.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як він використаний у даному описі, призначений для застосування до будь-якої солі, або відомої вище або відкритої у майбутньому, яка використовується досвідченим фахівцем у даній області і яка є нетоксичною органічною або неорганічною адитивною сіллю, що придатна для застосування як фармацевтичний агент. Приклади основ, що утворюють придатні солі, включають гідроксиди лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксиди натрію, калію, кальцію або магнію; аміак і аліфатичні, циклічні або ароматичні аміни, такі як метиламін, диметиламін, триетиламін, діетиламін, ізопропіл-діетиламін, піридин і піколін. Приклади кислот, що утворюють придатні солі, включають неорганічні кислоти, такі як, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, фосфорна і подібні, та органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропіонова, гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, бурштинова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова і дигідроксималеїнова, бензойна, фенілоцтова, 4-амінобензойна, 4-гідроксибензойна, антранілінова, корична, саліцилова, 4-аміносаліцилова, 2-феноксibenзойна, 2-ацетоксибензойна, мигдальна і подібні, та органічні сульфокислоти, такі як метансульфонова і п-толуолсульфонова кислоти.

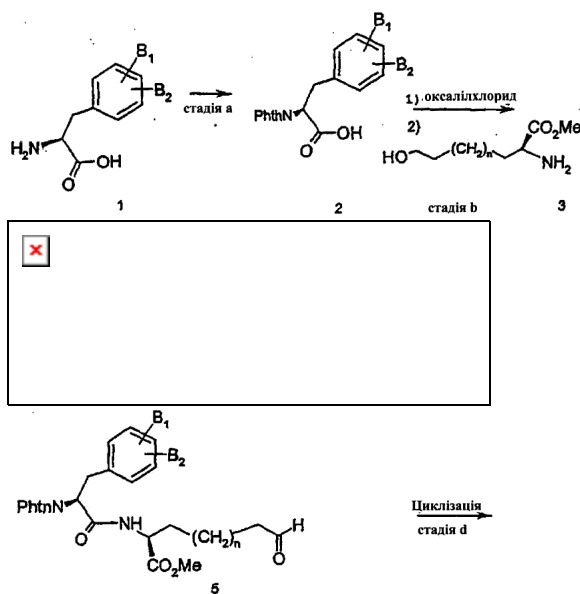
Термін "фармацевтичний носій", як він використаний у даному описі, відноситься до відомих фармацевтичних ексципієнтів, що використовуються для приготування фармацевтично активних сполук для введення, які є практично нетоксичними і такими, що не викликають чутливості в умовах застосування. Точна пропорція таких ексципієнтів визначається розчинністю і хімічними властивостями активної сполуки, вибраним способом введення, а також звичайною фармацевтичною практикою.

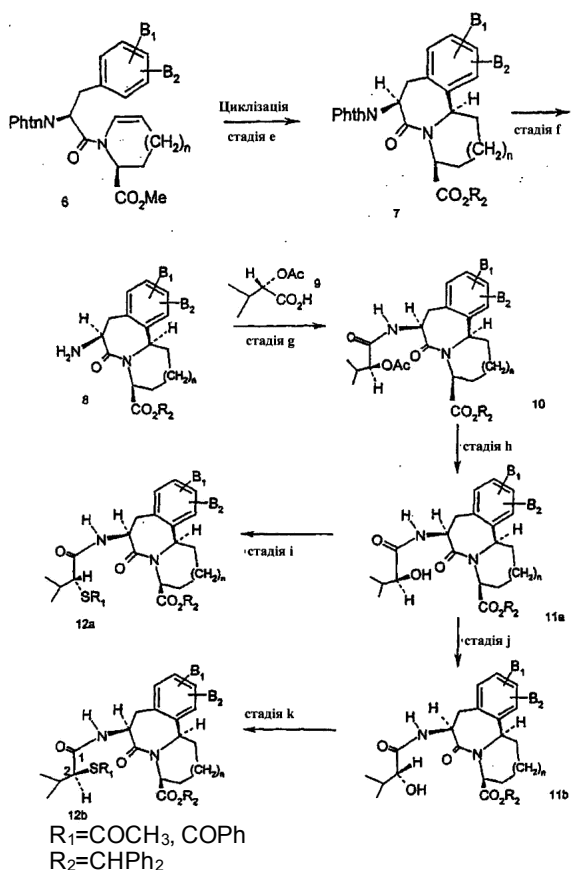
ХІМІЧНІ СИНТЕЗИ

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути одержані наступним чином.

Трициклічна група формули I може бути одержана при використанні добре відомих і доступних звичайним фахівцям методик і методів. [Патент США 5430145] описує приклади придатних методик, і зміст його включений у даний опис як посилання. Одна з таких методик, показана на схемі A, описана нижче.

Схема A





На стадії а придатне похідне блокованого фталімідом (S)-фенілаланіну структури 2 може бути одержане реакцією придатного похідного (S)-фенілаланіну структури 1 з фталевим ангідридом у придатному апротонному розчиннику, такому як диметилформамід.

На стадії б придатне похідне блокованого фталімідом (S)-фенілаланіну структури 2 може бути перетворене у відповідний хлорангідрид кислоти з подальшою взаємодією з придатним метиловим ефіром амінокислоти структури 3 за реакцією сполучення. Наприклад, придатне похідне блокованого фталімідом (S)-фенілаланіну структури 2 може реагувати з оксалілхлоридом у придатному апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид. Хлорангідрид кислоти, що утворився, може потім сполучатися з придатним метиловим ефіром амінокислоти структури 3 при використанні придатної основи, такої як N-метилморфолін, у придатному апротонному розчиннику, такому як диметилформамід, даючи відповідне похідне метилового ефіру 1-оксо-3-фенілпропіламінокислоти структури 4.

На стадії с гідроксиметиленова функціональна група відповідного похідного метилового ефіру 1-оксо-3-фенілпропіламінокислоти структури 4 може бути окислена у відповідний альдегід структури 5 за допомогою добре відомих і прийнятих у практиці методик окислення. Наприклад, гідроксиметиленова функціональна група відповідного похідного метилового ефіру 1-оксо-3-фенілпропіламінокислоти структури 4 може бути окислена у відповідний альдегід структури 5 за допомогою окислювання за Сверном з використанням оксалілхлориду і диметилсульфоксиду у придатному апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид.

На стадії d відповідний альдегід структури 5 може бути циклізований у відповідний енамін структури 6 шляхом кислотного каталізу. Наприклад, відповідний альдегід структури 5 може бути циклізований у відповідний енамін структури 6 обробкою трифтороцтовою кислотою у придатному апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид.

На стадії e придатний енамін структури 6 може бути перетворений у відповідну трициклічну сполуку структури 7 за реакцією Фріделя-Крафтса, що каталізується кислотою. Наприклад, придатний енамін структури 6 може бути перетворений у відповідну трициклічну сполуку структури 7 обробкою сумішшю трифторметансульфонової кислоти і трифтороцтового ангідриду у придатному апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид.

На стадії e за умовами розробки може бути необхідно переетерифікувати карбоксильну функціональну групу. Наприклад, для одержання відповідного дифенілметилового ефіру може бути використана обробка сирого продукту бромдифенілметаном у придатному апротонному розчиннику, такому як диметилформамід, разом з нуклеофільною основою, такою як карбонат цезію.

На стадії f фталімідна захисна група відповідної трициклічної сполуки структури 7 може бути видалена з використанням методів і методик, добре відомих у даній області техніки. Наприклад, фталімідна захисна група відповідної трициклічної сполуки структури 7 може бути видалена з використанням моногідрату гідазини у придатному протонному розчиннику, такому як метанол, що дає відповідну аміносполуку структури 8.

На стадії g може бути одержана відповідна (S)-ацетатна сполука структури 10 реакцією відповідної аміносполуки структури 8 з відповідним (S)-ацетатом структури 9. Наприклад, відповідна аміносполука структури 8 може бути введена у реакцію з відповідною (S)-ацетатною сполукою структури 9 у присутності агента сполучення, такого як EEDQ (1-етоксикарбоніл-2-етокси-1,2-дигідрохінолін), DCC (1,3-

дициклогексилкарбодіімід) або діетилціанофосфонат, у придатному апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид, з одержанням відповідної (S)-ацетоксисполуки структури 10.

На стадії h (S)-ацетатна функціональна група відповідної амідної сполуки структури 10 може бути гідролізована у відповідний (S)-спирт структури 11 основою, такою як гідроксид літію, у придатній суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран і етанол.

На стадії i (S)-спиртова функціональна група відповідної амідної сполуки структури 1a може бути перетворена у відповідний (R)-тіоацетат або (R)-тіобензоат структури 12a. Наприклад, відповідний (S)-спирт структури 11a може бути оброблений тіолоцтовою кислотою за реакцією Mitsunobu з використанням трифенілфосфіну і DIAD (діізопропілазодикарбоксилату) у придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

На стадії j (S)-спиртова функціональна група відповідної амідної сполуки структури 1a може бути перетворена у відповідний (R)-спирт структури 11b. Наприклад, відповідний (S)-спирт структури 11a може бути оброблений оцтовою кислотою за реакцією Mitsunobu з використанням трифенілфосфіну і DIAD у придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Одержаний (R)-ацетат може бути потім гідролізований придатною основою, такою як гідроксид літію.

На стадії k (R)-спиртова функціональна група відповідної амідної сполуки структури 11b може бути перетворена у відповідний (S)-тіоацетат або (S)-тіобензоат структури 12b. Наприклад, відповідний (R)-спирт структури 11b може бути оброблений тіолоцтовою кислотою за реакцією Mitsunobu з використанням трифенілфосфіну і DIAD у придатному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

Як підсумовано у таблиці 1, групи R₁ і R₂ сполук структур 12a і 12b можуть бути замінені з використанням добре відомих і доступних звичайним фахівцям методів і методик, для одержання відповідних сполук структур 13a-14a і 13b-14b.

Наприклад, дифенілметилова ефірна функціональна група відповідної сполуки структури 12a може бути видалена з використанням трифтороцтової кислоти, даючи відповідну сполуку карбонової кислоти структури 13a. Аналогічно, дифенілметилова ефірна функціональна група відповідної сполуки структури 12b може бути видалена з використанням трифтороцтової кислоти, даючи відповідну сполуку карбонової кислоти структури 13b.

(R)-тіоацетатна або (R)-тіобензоатна функціональна група відповідної сполуки структури 13a може бути видалена гідроксидом літію у придатній суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран і етанол, даючи відповідну (R)-тіосполуку структури 14a. Аналогічно, (S)-тіоацетатна або (S)-тіобензоатна функціональна група відповідної сполуки структури 13b може бути видалена гідроксидом літію у придатній суміші розчинників, таких як тетрагідрофуран і етанол, даючи відповідну (S)-тіосполуку структури 14b.

Таблиця 1

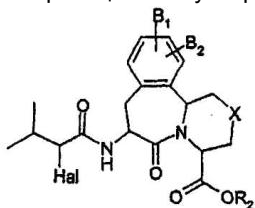
Заміна груп R ₁ і R ₂		
Сполука	R ₁	R ₂
13a і 13b	COCH ₃ або C(=O)Ph	H
14a і 14b	H	H

Хоча загальні методики, представлені на схемі A, показують одержання сполук формули I, в якій група -COOR₂ має (S)-конфігурацію, сполуки формули I, в якій група -COOR₂ має (R)-конфігурацію, можуть бути одержані за аналогічними методиками заміною метилового ефіру (S)-амінокислоти структури 3 на стадії b відповідним метиловим ефіром (R)-амінокислоти.

Вихідні матеріали для використання у загальних методиках синтезу, представлених на схемі A, є легко доступними для середнього фахівця у даній області. Наприклад, деякі (R)- і (S)-карбоксіацетатні або бензоатні вихідні матеріали структури 9 можуть бути одержані стереовибірковим відновленням відповідних пірватних сполук альгінборанами, [як описано в J.Org.Chem. 47, 1606 (1982), J.Org.Chem. 49, 1316 (1984) і J.Am.Chem.Soc. 106, 1531 (1984)], з подальшою обробкою одержаного спирту оцтовим ангідридом або ангідридом бензойної кислоти для одержання відповідних (R)- або (S)-карбоксіацетатних або бензоатних сполук структури 9.

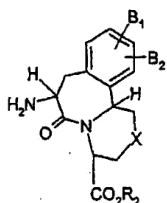
Альтернативно, деякі трициклічні сполуки структури 7 можуть бути одержані так, [як описано у Заявці на Європейський патент EP 249223A].

Даний винахід відноситься до способу одержання сполуки приведеної вище формули I, що включає: реакцію сполуки формули II



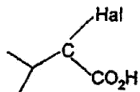
де R₂, X, B₁ і B₂ є такими, як визначено вище, і Hal являє собою галоген, зі сполукою формули R₁SH, де R₁ є таким, як визначено вище, у присутності основи, такої як карбонат лужного металу.

Даний винахід відноситься далі до способу одержання сполуки формули II, що включає реакцію сполуки формули III



III

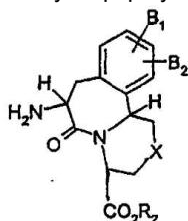
де R_2 , X , B_1 і B_2 є такими, як визначено вище, зі сполукою формули IV



IV

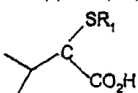
де Hal являє собою галоген.

Альтернативний спосіб одержання сполуки формули I відповідно до даного винаходу включає реакцію сполуки формули III



III

де R_2 , X , B_1 і B_2 є такими, як визначено вище, зі сполукою формули V



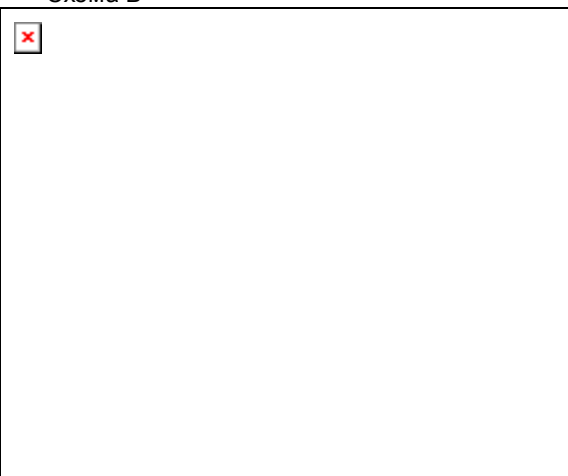
V

де R_1 є таким, як визначено вище.

В останньому способі відповідна аміносполука формули III може реагувати з придатним (S)- або (R)-тіоацетатом формули V, даючи, відповідно, придатний (S)- або (R)-тіоацетат формули I, як описано вище для схеми A, стадія g.

Схема B пропонує іншу загальну методику синтезу сполук формули I.

Схема B



R_1 являє собою COCH_3 , COPh ,
 X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$
 n дорівнює 0 або 1.

На стадії a придатна аміносполука структури 28, в якій X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$ де n дорівнює 0 або 1, реагує з відповідною (R)-бромкислотою структури 33, даючи відповідну (R)-бромамідну сполуку структури 34, в якій X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1, в умовах, подібних до тих, що були описані вище для схеми A, стадія g.

Альтернативно, придатна аміносполука структури 28, в якій X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1, реагує з відповідною (S)-бромкислотою, даючи відповідний (S)-бромамід, де X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1, або придатна аміносполука структури 28, в якій X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$ де n дорівнює 0 або 1, реагує з відповідною енантіомерною сумішшю бромкислот, даючи відповідну діастереомерну суміш бромаміду, де X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1, як описано вище для схеми A, стадія g.

На стадії b (R)-бромфункціональну групу відповідної (R)-бромамідної сполуки структури 34, в якій X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1, перетворюють у відповідний (S)-тіоацетат або (S)-тіобензоат структури 36, в якій X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1.

Альтернативно, (S)-бромфункціональну групу відповідного (S)-бромаміду, де X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1, перетворюють у відповідний (R)-тіоацетат або (R)-тіобензоат, де X являє собою O , S , NH або $(\text{CH}_2)_n$, де n дорівнює 0 або 1.

Положения	¹³ C (м.д.)	¹ H (м.д.)
-----------	------------------------	-----------------------

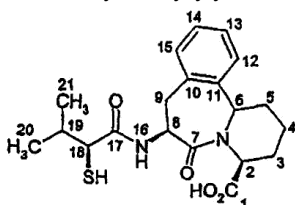
1	171,79	-
1-COOH	-	12,07
2	50,53	4,99 м
3	24,98	2,21м, 1,69м
4	16,93	1,67м, 1,67м
5	24,69	2,38м, 1,92м
6	49,78	5,60
7	171,37	-
8	48,10	5,60
9	35,60	3,22дд, 2,97дд
10	136,72	-
11	136,89	-
12	124,83	7,19д
13	125,21	7,08т
14	126,67	7,13т
15	130,10	7,07д
16	-	8,33д
17	169,11	-
18	53,82	4,12д
19	30,69	2,14м
20*	20,18	0,99д
21*	19,29	0,94д
24	194,36	-
25	30,34	2,36с

*: немає чіткої різниці між положеннями 20 і 21

Приклад 4

Одержання [48-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[3-метил-1-оксо-2(S)-тіобутил]аміно]-1,2,3,4,6,7,8,12b-октагідро-6-окспіридо[2,1a][2]бензазепін-4-карбонової кислоти

Продукт, одержаний у прикладі 3 (75мг, 0,17ммоль) розчиняли у 1,0мл дегазованого метанолу в атмосфері азоту та обробляли гідроксидом літію (0,4мл 1н розчину). Після перемішування при 25°C протягом 1,5 годин розчин концентрували у вакуумі, розбавляли водою (2мл) і підкислювали хлористоводневою кислотою (0,5мл 1н розчину). Одержаний продукт фільтрували і сушили у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (55мг, 0,14ммоль, 83%).



Молекулярна маса =390,50

Молекулярна формула =C₂₀H₂₆N₂O₄S

Дані ¹H- і ¹³C-ЯМР для MDL108048 (DMCO-d₆, 300K, нумерація не відповідно до номенклатури IUPAC):

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

*: немає чіткої різниці між положеннями 20 і 21

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані для лікування теплокровних тварин або ссавців, включаючи мишей, щурів і людей, які страждають від хворобливих станів, таких як, але не обмежених ними, гіпертонія, застійна серцева недостатність, серцева гіпертрофія, ниркова недостатність і/або цироз.

Ефективною інгібуючою АПФ і НЕП кількістю сполуки формули I є кількість, яка ефективна для інгібування АПФ і НЕП, що дає, наприклад, гіпотензивний ефект.

Ефективна інгібуюча АПФ і НЕП доза сполуки формули I може бути легко визначена при використанні звичайних методів і при спостереженні результатів, одержаних в аналогічних обставинах. При визначенні ефективної дози беруть до уваги ряд факторів, що включають, але не обмежені ними, вид тварини, розміри тварини, вік і загальний стан здоров'я, конкретне захворювання, ступінь розвитку або тяжкість захворювання, реакцію індивідуального пацієнта, конкретну сполуку, що вводиться, вибраний режим дозування і застосування супровідного лікування.

Ефективна інгібуюча АПФ і НЕП кількість сполуки формули I повинна звичайно варіюватися від приблизно 0,01 мг на кілограм маси тіла на день (мг/кг/день) до приблизно 20 мг/кг/день. Переважною є добова доза від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 10 мг/кг.

Для ефективного лікування пацієнта сполуки формули I можуть вводитися у будь-яких формах і будь-якими способами, що роблять сполуку біологічно доступною в ефективних кількостях, включаючи пероральний і парентеральний способи. Наприклад, сполуку можна вводити перорально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, трансдермально, назально, ректально, і подібним чином. Звичайно кращим є пероральне введення. Досвідчений фахівець в області приготування препаративних форм може легко вибрати прийнятні форму і спосіб введення в залежності від хворобливого стану, який необхідно лікувати, стадії захворювання та інших обставин, що приймаються до уваги.

ПРЕПАРАТИВНІ ФОРМИ

Сполуки формули I можуть бути введені у вигляді фармацевтичних композицій або лікарських засобів, що одержані об'єднанням сполук формули I з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами, частка і природа яких визначаються вибраним способом введення і звичайною фармацевтичною практикою.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що включають ефективну кількість сполуки формули I у суміші або зв'язаних іншим чином з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами.

Фармацевтичні композиції або лікарські засоби готують добре відомим у фармацевтиці способом. Носій може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який може служити носієм або середовищем для активного інгредієнта. Придатні носії або ексципієнти добре відомі у даній області. Фармацевтичні композиції можуть бути призначені для перорального або парентального застосування і можуть вводитися пацієнту у формі таблеток, капсул, свічок, супозиторіїв, розчинів, суспензій або подібних. Придатні фармацевтичні носії і методи приготування лікарських засобів можна знайти у стандартних довідниках, таких як Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Volumes 1 and 2, 1995, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA, що включений у даний опис як посилання.

Фармацевтичні композиції можуть вводитися перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або з харчовим носієм. Вони можуть бути упаковані у желатинові капсули або спресовані у таблетки. Для цілей перорального терапевтичного введення сполуки формули I можуть бути введені у носій та використані у формі таблеток, капсул, свічок, супозиторіїв, суспензій, сиропів, облаток, жувальних гумок і подібних. Такі препарати повинні містити, щонайменше, 4% сполуки формули I, активного інгредієнта, але можуть варіюватися в залежності від конкретної форми і можуть звичайно містити від 4% до приблизно 70% від маси стандартної дози. Кількість активного інгредієнта, яка присутня у композиції, є такою, щоб була одержана стандартна лікарська форма, придатна для введення.

Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки і подібні можуть також містити одну або декілька з наступних допоміжних речовин: зв'язуючих, таких як мікрокристалічна целюлоза, смола трагаканту або желатин; ексципієнтів, таких як крохмаль або лактоза; розпушувачів, таких як альгінова кислота, Primojel®, кукурудзяний крохмаль і подібних; змащувальних речовин, таких як стеарат магнію або Sterotex®; глідантів, таких як колоїдний діоксид кремнію; і можуть бути додані підсолоджувачі, такі як сахароза або сахарин, і смакові агенти, такі як перцева м'ята, метилсаліцилат або апельсинова смакова домішка. Якщо стандартною лікарською формою є капсула, вона може містити на додаток до матеріалів зазначеного вище типу рідкий носій, такий як поліетиленгліколь або жирна олія. Інші стандартні лікарські форми можуть містити інші різні матеріали, що модифікують фізичну форму стандартних лікарських форм, як, наприклад, покриття. Такі таблетки або пілюлі можуть бути покриті цукром, шелаком або іншими ентросолюбильними покриттями. Сироп може містити на додаток до активного інгредієнта сахарозу як підсолоджувач і деякі консерванти, барвники та агенти, що підфарбовують, і смакові домішки. Матеріали, які використовуються при приготуванні таких різних композицій, повинні бути фармацевтично чистими і нетоксичними у використовуваних кількостях.

Для цілей парентерального введення сполуки формули I можуть бути введені у розчин або суспензію. Такі препарати повинні містити, щонайменше, 0,1% сполуки за винаходом, але можуть варіюватися і включати від 0,1% до приблизно 50% від їх маси. Кількість активного інгредієнта, який присутній у таких композиціях, є такою, щоб була забезпечена потрібна доза.

Розчини або суспензії можуть також включати одну або декілька з наступних допоміжних речовин: стерильних розріджувачів, таких як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, нелеткі олії, поліетиленгліколи, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники, антибактеріальні агенти, такі як бензиловий спирт або метилпарабен, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота або бісульфіт натрію, хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота, буфери, такі як ацетати, цитрати або фосфати, і агенти для коригування

тонічності, такі як хлорид натрію або декстроза. Парентеральний препарат може бути упакований в ампули, шприц-тюбики або багатодозові посудини, виготовлені зі скла або пластику.

Зрозуміло, звичайно, що сполуки формули I можуть існувати у великій кількості ізомерних конфігурацій, що включають структурні, а також стереоізомери. Далі, зрозуміло, що даний винахід охоплює такі сполуки формули I у кожній з їх різних структурних і стереоізомерних конфігурацій, як індивідуальні ізомери, так і суміші ізомерів.

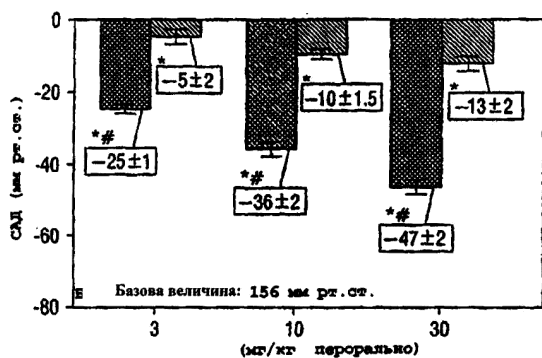
БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ І РЕЗУЛЬТАТИ

Нові сполуки формули I мають тривалу інтенсивну гіпотензивну дію. Крім того, у пацієнтів із серцевою недостатністю сполуки формули I підвищують хвилинний серцевий викид, знижують кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка (LVEDP) і підвищують коронарний кровотік. Винятково сильна активність сполук формули I демонструється фармакологічними даними, підсумованими на Фіг.1.

Результати, представлені на Фіг.1, показують, що існує значно поліпшене зниження середнього артеріального кров'яного тиску (САТ) при кожній з введених доз у порівнянні з такими ж пероральними дозами MDL 100 240.

Дані, одержані на моделях щурів із застійною серцевою недостатністю також показали, що сполуки формули I мають значно більш сприятливий вплив на серцеву функцію у порівнянні з відомими сполуками. Наприклад, у дослідженнях, в яких MDL 100 240 і MDL 107 688 випробували на щурах із серцевою недостатністю, однакова ефективність була знайдена, коли MDL 107 688 застосували у половині дози MDL 100 240.

ЗАЛЕЖНЕ ВІД ДОЗИ ЗНИЖЕННЯ КРОВ'ЯНОГО ТИСКУ В SHR ПІСЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ MDL 107 688 І MDL 100 240 –
ТЕЛЕМЕТРИЧНЕ ВИМІРЮВАННЯ



= 6/група

* <0,05 від базової величини

<0,05 від MDL 100 240

MDL 107 688 являє собою [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(S)-ацетилтіо-3-метил-1-оксобутил]аміно]-1,2,3,4,6,7,8,12b-октагідро-6-окспіридо[2,1a][2]бензазепін-4-карбонову кислоту

MDL 100 240 являє собою [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[(1-оксо-2(S)-ацетилтіо-3-фенілпропіл)аміно]-1,2,3,4,6,7,8,12b-октагідро-6-окспіридо[2,1a][2]бензазепін-4-карбонову кислоту

Фіг. 1