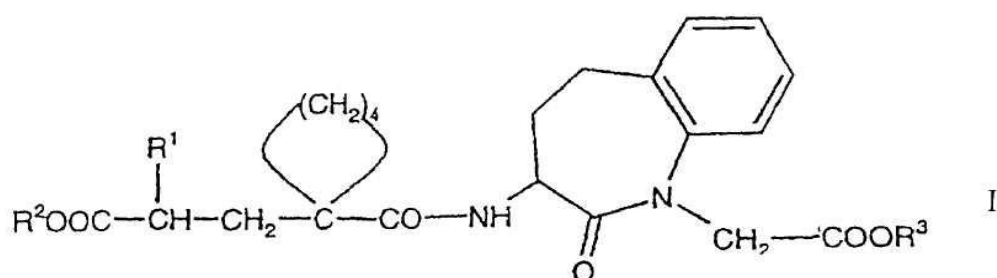


Даний винахід стосується застосування похідних бензазепін-N-оцтової кислоти, які в а-положенні біля атома азоту мають оксогрупу та в положенні 3 заміщені 1-(карбоксіалкіл)циклопентилкарбоніламіногрупою, та їх солі і біолабільних складних ефірів, які призначені для лікування гіпертензії, насамперед визначених форм вторинної (симптоматичної) гіпертензії у великих ссавців, насамперед у людей, та для приготування лікарських засобів, придатних для такого лікування. При цьому причина виникнення гіпертензії, яка підлягає лікуванню, може мати найрізноманітніший генез. Винахід насамперед стосується лікування таких форм симптоматичної гіпертензії, які можуть виникати внаслідок різних захворювань, що не відносяться до серцевих захворювань.

Похідні бензазепін-N-оцтової кислоти, які в а-положенні біля атома азоту мають оксогрупу та в положенні 3 заміщені 1-(карбоксіалкіл)циклопентилкарбоніламіногрупою, і а їх солі і біолабільні складні ефіри підпадають під обсяг описаних у німецькій заявці на патент DE 19510566 похідних бензазепін-, бензоксазепін- та бензотіазепін-N-оцтової кислоти, які в а-положенні біля атома азоту мають оксогрупу та в положенні 3 заміщені 1-(карбоксіалкіл)циклопентилкарбоніламіногрупою і які виявляють NEP-інгібуючий вплив на серце. Застосовувані в межах даного винаходу похідні бензазепін-N-оцтової кислоти можуть бути одержані відповідно до способу, описаному в DE 19510566.

Задачею винаходу є розробка нових фармацевтичних композицій для лікування гіпертензії, насамперед визначених форм симптоматичної гіпертензії. Найбільш важливою задачею винаходу є розробка нових фармацевтичних композицій для лікування таких форм симптоматичної гіпертензії, які можуть виникати внаслідок різних захворювань, які не відносяться до серцевих захворювань.

Таким чином, відповідно до винаходу, сполуки загальної формули I



де

R¹ позначає феніл(нижч.)алкілну групу, яка при необхідності може бути заміщена на фенільному кільці (нижч.)алкілом, (нижч.)алкоксигрупою або галогеном, або нафтил(нижч.)алкілну групу, R² позначає водень або групу, яка утворює біолабільний складний ефір, і R³ позначає водень або групу, яка утворює біолабільний складний ефір, і фізіологічно прийнятної солі кислот формули 1 застосовують для приготування фармацевтичних композицій, призначених для лікування гіпертензії, насамперед визначених форм симптоматичної гіпертензії, у великих ссавців та у людей.

Якщо замісники в сполуках формули I позначають або містять (нижч.)алкільні або алкоксигрупи, то вони можуть мати прямий або розгалужений ланцюг та містити насамперед 1-4, переважно 1-2 атоми вуглецю, і переважно вони являють собою метил або метоксигрупу. Якщо замісники містять галоген, то він позначає насамперед фтор, хлор або бром, переважно фтор або хлор.

У радикалі R¹ (нижч.)алкіленовий ланцюг може містити 1-4, переважно 1-2 атоми вуглецю. Радикал R¹ насамперед позначає при необхідності заміщену фенетильну групу, яка при необхідності може мати один або декілька замісників, які представляють собою галоген, (нижч.)алкоксигрупу або (нижч.)алкіл, або представляє собою нафтилетильну групу.

Сполуки формули I являють собою похідні дикарбонової кислоти необов'язково у формі складного ефіру. Залежно від форми застосування переважними є біолабільні складні моноефіри, насамперед сполуки, в яких R² позначає групу, яка утворює біолабільний складний ефір, і R³ позначає водень, або дикарбонові кислоти, причому останні насамперед можуть застосовуватися для внутрішньовенного введення.

Як групи R² і R³, які утворюють біолабільний складний ефір, придатні (нижч.)алкільні групи, феніл- або феніл(нижч.)алкільні групи, при необхідності заміщені біля фенільного кільця (нижч.)алкілом або (нижч.)алкіленовим ланцюгом, що сполучає два сусідні атоми вуглецю, діоксоланілметильні групи, при необхідності заміщені біля діоксоланового кільця (нижч.)алкілом, або C₂-C₆алканоліоксиметильні групи, при необхідності заміщені біля оксиметильної групи (нижч.)алкілом. Якщо група R² або R³, яка утворює біолабільний складний ефір, позначає (нижч.)алкіл, то він переважно являє собою нерозгалужену алкілну групу, яка має 1-4, переважно 2 атоми вуглецю. Якщо група, яка утворює біолабільний складний ефір, позначає при необхідності заміщену феніл(нижч.)алкілну групу, то її алкілновий ланцюг може містити 1-3, переважно 1 атом вуглецю. Якщо фенільне кільце заміщене (нижч.)алкіленовим ланцюгом, то він може мати 3-4, насамперед 3 атоми вуглецю. Як фенілвмісні замісники R² і/або R³ придатні насамперед феніл, бензил або інданіл. Якщо R² і/або R³ позначають при необхідності заміщену алканоліоксиметильну групу, то її алканоліоксигрупа може містити 2-6, переважно 3-5 атомів вуглецю, і переважно вона має розгалужений ланцюг, він може являти собою, наприклад, півалоліоксиметильний фрагмент (трет-бутилкарбонілоксиметильний фрагмент).

Як фізіологічно прийнятні солі дикарбонових кислот або складних моноефірів формули I можуть застосовуватися солі лужних металів, лужноземельних металів або солі амонію, наприклад, солі натрію або кальцію або солі з фізіологічно прийнятними нейтральними органічними амінами, такими як, наприклад, діетиламін або трет-бутиламін.

Сполуки формули I мають два хіральні атоми водню, а саме атом водню в положенні 3 скелета кільця, який має боковий амідний ланцюг, і атом водню бокового амідного ланцюга, який має залишок R¹. Внаслідок цього сполуки можуть знаходитися в різних оптично активних стереоізомерних формах або у формі рацемату. Відповідно до даного винаходу, можуть застосовуватися як рацемічні суміші, так і сполуки формули I у формі чистих ізомерів.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що застосовувана відповідно до винаходу група сполук формули I виявляє гіпотензивну дію на людей і великих ссавців, насамперед відносно визначених симптоматичних форм гіпертензії. Таким чином, сполуки формули I та їх фізіологічно прийнятні кислотно-аддитивні солі та їх біолабільні складні ефіри можуть застосовуватися для лікування гіпертензії, насамперед визначених форм симптоматичної гіпертензії, причому гіпертензія, яка підлягає лікуванню, може мати різний генез. При цьому сполуки формули I, включаючи їх кислотно-аддитивні солі та їх біолабільні складні ефіри, переважно слід застосовувати для лікування таких форм симптоматичної гіпертензії, які можуть виникати внаслідок різних захворювань, що не відносяться до серцевих захворювань.

Під підвищенням кров'яним тиском (гіпертензією) розуміють кров'яний тиск, який перевищує нормальний рівень, що проявляється насамперед у вигляді підвищеного артеріального тиску. З точки зору причин виникнення гіпертензії розрізняють дві основні форми, а саме, з одного боку, есенціальну або первинну гіпертензію та, з іншого боку, різні форми симптоматичної гіпертензії. Есенціальна гіпертензія, як правило, обумовлена підвищеним опором потоку крові артеріального кровоносного русла спочатку внаслідок чисто функціонального, а потім внаслідок наявного звуження органічного походження. Вторинна гіпертензія, яка також називається симптоматичною гіпертензією, навпаки, представляє собою гіпертензію, пов'язану з органом, тобто вона викликається захворюванням органу, що може проявлятися, зокрема, наприклад, у вигляді ендокринної, ниркової, легеневої або серцево-судинної гіпертензії. Початкові захворювання, які зумовлюють виникнення симптоматичної гіпертензії, можуть мати різноманітний характер, наприклад, вони можуть представляти собою хронічні обструктивні захворювання легень та дихальних шляхів або хронічну астму. Так у нормальному стані циркуляція крові в легенях дорослих людей відбувається при низькому тиску і при малому опорі. Однак постійна хронічна гіпоксія, що може виникнути, наприклад, при хронічних обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, призводить до легеневої артеріальної гіпертензії та до перебудови артерій у легенях (посилений ріст клітин м'язової тканини судин) і правого шлуночка (посилений ріст клітин м'язової тканини серця).

Сполуки формули I та їх фізіологічно прийнятні кислотно-аддитивні солі і їх біолабільні складні ефіри особливо переважно слід застосовувати для лікування легеневої гіпертензії, насамперед не викликаной серцевими захворюваннями. При цьому легенева гіпертензія може представляти собою як первинну форму (невідомого походження), так і симптоматичну легеневу гіпертензію, і для її лікування можуть застосовуватися сполуки формули I та їх фізіологічно прийнятні кислотно-аддитивні солі і їх біолабільні складні ефіри.

Під (симптоматичною) легеневою гіпертензією (гіпертензія малого кола кровообігу) розуміють постійне підвищення середнього тиску в системі легневих артерій в стані спокою на величину > 22 мм рт. ст. Таке підвищення середнього тиску може наставати, наприклад, внаслідок обумовленого порушеною діяльністю серця застою в малому колі кровообігу (наприклад, при мітральній ваді серця, недостатності лівого шлуночка серця), спазмом судин перед капілярною ділянкою (наприклад, в результаті гіпоксії при перебуванні на великій висоті, обструктивної емфіземи легені, після операцій, пов'язаних з резекцією легені), вторинною атрофією судин (при фіброзі легені, руйнівній емфіземі легені), підсиленням кровообігом, тобто гіперциркуляцією в легеновому колі кровообігу з наступним захворюванням, що призводить до зменшення просвіту судин (наприклад, при ваді серця з великим шунтом "зліва направо"), рецидивом емболії легені, в результаті побічної дії при прийомі певних засобів, що пригнічують апетит (наприклад, амінорексу), або також внаслідок первинних звужень легневих судин (тобто внаслідок ідіопатичної, тобто первинної судинної легеневої гіпертензії).

Для лікування гіпертензії відповідно до винаходу сполуки формули I та їх фізіологічно прийнятні кислотно-аддитивні солі і їх біолабільні складні ефіри можуть вводитися перорально, внутрішньовенно або також трансдермально у вигляді звичайних фармацевтичних композицій.

Сполуки формули I та їх фізіологічно прийнятні кислотно-аддитивні солі і їх біолабільні складні ефіри в ефективній відносно зниження кров'яного тиску кількості в поєднанні із звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями можуть бути включені до складу твердих або рідких фармацевтичних композицій. Як приклади твердих форм можна навести препарати для перорального введення, такі як таблетки, драже, капсули, порошок або гранули, а також супозиторії або пластирі (трансдермальна терапевтична система). Такі тверді препарати можуть містити звичайні фармацевтичні неорганічні і/або органічні носії, такі як, наприклад, лактоза, тальк або крохмаль у поєднанні із звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами, наприклад, речовинами, що покращують ковзання, або розпушувачами для таблеток. Рідкі препарати, такі як розчини, суспензії або емульсії діючої речовини, можуть містити звичайні розріджувачі, такі як вода, масло і/або суспендуєчий агент, такий як поліетиленгліколь і т.п. Можуть бути додатково введені інші допоміжні речовини, такі як наприклад, консервант, коригенти і т.п.

Діючі речовини можуть бути змішані за відомими методами із фармацевтичними допоміжними речовинами і/або носіями і включені до фармацевтичних композицій. Для приготування твердих лікарських форм діючі речовини можуть бути, наприклад, змішані загальноприйнятим методом з допоміжними речовинами і/або носіями та піддані вологій або сухій грануляції. Гранули або порошок можуть бути безпосередньо внесені в капсули або загальноприйнятим методом спресовані в ядра таблеток. Вони при необхідності можуть бути піддані дражуванню загальноприйнятим методом. Рідкі композиції можуть бути одержані у формі розчинів або суспензій шляхом розчинення або диспергування діючих речовин і при необхідності інших допоміжних речовин у придатному рідкому носії.

Знижуюча кров'яний тиск дія застосовуваних відповідно до винаходу сполук формули I може бути встановлена у фармакологічних тестах in vivo на щурах, які страждають на хронічну гіпоксію, шляхом оцінки дії речовин за відповідними фармакологічними характеристиками, наприклад, шляхом вимірювання легеневого артеріального тиску та маси правого шлуночка, а також шляхом дослідження перебудови легених судин у щурів, які страждають на гіпоксію.

Опис методів тестування та результатів

Як тестовану сполуку використовували (3S,2R')-[1-(2'-(карбокси-4'-фенілбутил)циклопентан-1-карбоніламіно)-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1H-1-бензазепін-1-оцтову кислоту, яка є характерним представником застосовуваних відповідно до винаходу сполук формули I.

Введена доза сполуки становила 40 мг/кг в день (ця доза достатня для пригнічення зворотної дії тиску на Big-ендотелін).

Як піддослідних тварин використовували щурів лінії Sprague-Dawley (вагою 260-310 г; по 6-10 осіб (n=6-10) у тестованій групі). Для того, щоб викликати легеневу гіпертензію, тварин поміщали в камеру високого тиску, де створювали умови гострої гіпоксії. Для порівняння одну контрольну групу утримували в нормальній її атмосфері та ще одну контрольну групу утримували в умовах гіпоксії.

Досліди проводили в такий спосіб:

Піддослідних тварин обробляли за допомогою осмотичного мінінасосу діючою речовиною або одним носієм. Осмотичні мінінасоси імплантували тваринам внутрішньоочеревинно за 24 год до того, як тварин на 2 тижні поміщали в камеру високого тиску. Там тварин утримували при нормальному атмосферному тиску або в умовах гіпоксії (10% O₂), або в нормальній атмосфері. Через 2 тижні тварин підготовлювали для гемодинамічних досліджень та проводили вимірювання.

Гемодинамічні дослідження:

Тварин анестезували та потім у легеневу артерію за загальноприйнятими методами вводили заздалегідь підготовлену канюлю через праву яремну вену, передсердя та шлуночок серця. У ліву яремну вену вводили катетер для того, щоб вводити діючу речовину. У ліву сонну артерію також вводили канюлю для вимірювання системного тиску крові. Після закінчення дії наркозу у тварин реєстрували легеневий артеріальний тиск (ЛАТ). Потім щурів поміщали на 10 хв у мінікамеру, де знову створювали умови гіпоксії (10% O₂) і вимірювали та реєстрували підвищення легеневого артеріального тиску. Вплив тестованої сполуки на ЛАТ в умовах нормальної атмосфери та в умовах гіпоксії в порівнянні з результатами контрольних дослідів наведені в таблиці 1. Наведені дані являють собою середні значення ± стандартні відхилення і їх статистично обробляли з використанням методу дисперсійного аналізу (ANOVA).

Оцінка антигіпертрофної дії:

Після закінчення гемодинамічних досліджень тварин умертвляли і серця виділяли для дослідження. Визначали маси правого та лівого шлуночків і їх відношення до маси всього тіла. Вплив тестованої сполуки на масу серця в умовах нормальної атмосфери та в умовах гіпоксії в порівнянні з результатами контрольних дослідів наведені в таблиці 1. Наведені дані являють собою середні значення ± стандартні відхилення і їх статистично обробляли з використанням методу дисперсійного аналізу (ANOVA).

Дослідження впливу на перебудову легенево-артеріальної системи:

Після умертвіння у щурів, крім серця, виділяли також і легені. Легені гістологічно досліджували, а саме, після фарбування за методом ван Гісона оцінювали за допомогою мікроскопа з 400-кратним збільшенням ступінь розростання дистальної м'язової тканини (мускуляризації) судин легені. Вплив тестованої сполуки на перебудову легенево-артеріальної системи (тобто на мускуляризацію судин легені) при 2-тижневій гіпоксії представлено в таблиці 2 у порівнянні з контрольними дослідями для умов гіпоксії. Наведені дані являють собою середні значення ± стандартні відхилення і їх статистично обробляли з використанням методу дисперсійного аналізу (ANOVA).

Результати:

За допомогою описаного методу тестування встановлено, що введення тестованої сполуки тваринам, які зазнали гіпоксії, викликає статистично достовірне зниження легеневого артеріального тиску (ЛАТ) в порівнянні з контрольними тваринами, які зазнали гіпоксії (таблиця 1). При цьому не виявлено впливу на нормальний системний кров'яний тиск, тобто не встановлено гіпотензивної дії. Це є важливою перевагою, тому що при цьому не слід побоюватися зниження кров'яного тиску нижче нормального рівня в нормотензивних пацієнтів з легеневою гіпертензією.

Таблиця 1:

Вплив застосовуваної відповідно до винаходу сполуки (40 мг/кг/день протягом 14 днів) на легеневий артеріальний тиск та маси правого і лівого шлуночків щурів після 14-дешюю перебування в умовах нормальної атмосфери та в умовах гіпоксії.

Параметр	Нормальна атмосфера		Гіпоксія	
	Контроль (n=9)	Тестована сполука (n=8)	Контроль (n=10)	Тестована сполука(n=9)
ЛАД (мм рт. стовпчика)	19,9±2	22,2±1	42,9±1,6*	33,2±1,2*#
RtHWt (мг)	178±10	171±10	269±4,5 *	242±4,5*#
Rt/LtHWt (мг/мг)	0,25±0,01	0,25±0,01	0,46±0,01 *	0,40±0,02*
RtHWt/BW Гмг/г)	0,54±0,02	0,56±0,03	0,94±0,02*	0,87±0,03*

В таблиці умовні позначки мають такі значення:

* - статистично достовірні відмінності в порівнянні з контрольними дослідями, проведеними в умовах

нормальної атмосфери ($p < 0,05$);

- статистично достовірні відмінності в порівнянні з контрольними дослідженнями, проведеними в умовах гіпоксії ($p < 0,05$);

ЛАТ - легеневий артеріальний тиск;

RtHWt - маса правого шлуночка (мг);

Rt/LtHWt - відношення маси правого шлуночка до маси лівого шлуночка;

RtHWt/BW - відношення маси правого шлуночка до маси тіла.

Зниження легеневого артеріального тиску внаслідок застосування тестованої сполуки викликало статистично достовірне зменшення маси правого шлуночка щурів (антигіпертрофна дія) у порівнянні з результатами, одержаними в контрольних дослідженнях в умовах гіпоксії (таблиця 1). Також можна відзначити тенденцію до зменшення відношення маси правого шлуночка до маси лівого шлуночка та маси правого шлуночка до маси тіла (таблиця 1).

Крім того, тестована сполука викликала статистично достовірне зменшення м'якуларизації дрібних судин легень $m > r$ (таблиця 2). Така більш слабка перебудова легенево-артеріальної системи також є наслідком статистично достовірного зменшення легеневої гіпертензії.

Таблиця 2:

Вплив застосовуваної відповідно до винаходу сполуки (40 мг/кг/день протягом 14 днів) на м'якуларизацію дистальних судин легень щурів після 14-денного перебування в умовах гіпоксії в порівнянні з контрольними дослідженнями в умовах гіпоксії.

Параметр	Гіпоксія протягом 14 днів	
	Контроль n = 6	Тестована сполука n = 8
м'якуларизовано (%)	76 ± 4	52 ± 5*
частково м'якуларизовано (%)	23 ± 4	39 ± 4*
не м'якуларизовано (%)	1 ± 1	9 ± 3

* - статистично достовірні відмінності при порівнянні з результатами контрольних досліджень, проведених в умовах гіпоксії ($p < 0,05$).

Завдяки описаній вище дії, сполуки формули I та їх солі і їх біологічно складні ефіри можуть застосовуватися як лікарський засіб для лікування гіпертензії, насамперед визначених форм симптоматичної гіпертензії, у великих ссавців і людей. При цьому застосовувані відповідно до винаходу сполуки особливо ефективні для лікування таких форм симптоматичної гіпертензії, які можуть виникати внаслідок різних захворювань, що не відносяться до серцевих захворювань, наприклад, для лікування легеневої гіпертензії, яка не обумовлена серцевою діяльністю. Таким чином, застосовувані відповідно до винаходу сполуки представляють собою ефективний засіб для лікування і/або профілактики насамперед обумовленої гіпоксією легеневої гіпертензії та пов'язаних з нею ускладнень, при цьому вони не виявляють шкідливого впливу на нормальний системний кров'яний тиск.

Для цього дикарбонові кислоти і формули I та їх солі доцільно застосовувати у вигляді лікарських форм, придатних для парентерального, насамперед внутрішньовенного введення, а складний моно- або діефір формули I доцільно застосовувати у вигляді лікарських форм для перорального введення. Застосовувані дози можуть відрізнятися в кожному конкретному випадку і змінюватися залежно від типу стану, що підлягає лікуванню, застосовуваної сполуки та шляху введення. Наприклад, композиції для парентерального введення в цілому містять меншу кількість діючої речовини, ніж препарати для перорального введення. Однак, як правило, для введення великим ссавцям, насамперед людям, придатні лікарські форми, що містять від 1 до 200 мг діючої речовини на одну дозу. При цьому сполуки формули I, включаючи їх кислотно-аддитивні солі та їх біологічно складні ефіри, можуть застосовуватися у вигляді фармацевтичних композицій, призначених як для негайного, так і для пролонгованого, контрольованого і/або регульованого вивільнення діючої речовини.

Наведені нижче приклади служать для більш докладного пояснення винаходу, але вони ніяким чином не обмежують його обсяг.

У наведених нижче прикладах 1 і 2 описані фармацевтичні композиції за винаходом, що містять діючу речовину формули I, а також приготування таких фармацевтичних композицій. Застосовувані відповідно до винаходу сполуки формули I можуть бути одержані відповідно до методів, описаними у вже згаданій німецькій заявці на патент DE 19510566. У прикладі 3 наведені переважні сполуки, призначені для застосування відповідно до винаходу.

Приклад 1:

Таблетки, що містять (3S,2'R)-3-{ 1-[2'-(етоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтову кислоту.

Виготовляли таблетки, що мають такий склад (на одну таблетку):

(3S,2'R)-3-{ 1-[2'-(етоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота	20 мг
кукурудзяний крохмаль	60 мг
лактоза	135 мг
желатин (у вигляді 10%-ного розчину)	6 мг

Діючу речовину, кукурудзяний крохмаль і лактозу концентрували з 10%-ним розчином желатину. Пасту подрібнювали і утворений гранулят викладали на відповідний піддон і сушили при 45°C. Висушений гранулят пропускали через подрібнювальну машину і змішували в змішувачі з такими допоміжними речовинами:

Тальк	5 мг
стеарат магнію	5 мг
кукурудзяний крохмаль	5 мг

і після цього спресовували в таблетки масою по 240 мг.

Приклад 2:

Розчин для ін'єкцій, що містить (3S,2'R-3-[1-(2'-карбокси-4'-фенілбутил)циклопентан-1-карбоніламіно]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтову кислоту.

Виготовляли розчин для ін'єкцій, що має такий склад (на 5 мл):

(3S,2'R-3-[1-(2'-карбокси-4'-фенілбутил)циклопентан-1-карбоніламіно]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	10 мг
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	23,24 мг
NaCl	7,72
очищена вода	30,0 мг
(3S,2'Я)-3-{1-[2'-(етоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентап-1-карбоніламіно}-2,3,4,3-тетрагідро-оксо-Ш-і-бензазепін-і-оцтова кислота кукурудзяний крохмаль	4948,0 мг
лактоза	20 мг
желатин (у вигляді 10%-ного розчину)	60 мг

Діючу речовину, кукурудзяний крохмаль і лактозу концентрували з 10%-ним розчином желатину. Пасту подрібнювали і утворений гранулят викладали на відповідний піддон і сушили при 45°C. Висушений гранулят пропускали через подрібнювальну машину і змішували в змішувачі з такими допоміжними речовинами:

тальк	5 мг
стеарат магнію	5 мг
кукурудзяний крохмаль	5 мг

і після цього спресовували в таблетки масою по 240 мг.

Приклад 2:

Розчин для ін'єкцій, що містить (3S,2'R-3-[1-(2'-КарбоКСН-4'-фенілбутил)циклопентан-1-карбоніламіно]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтову кислоту.

Виготовляли розчин для ін'єкцій, що має такий склад (на 5 мл):

(3S,2'K-3-[1-(2'-карбокси-4'-фенілбутил)циклопентан-1-карбоніламіно]^3A3-тетрагідро^оксо-1H-і-бензазепін-і-оцтова кислота Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	10 мг
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	23,24 мг
NaCl	7,72
очищена вода	30,0 мг
Тверді речовини розчиняли у воді, розчин стерилізували і вносили в ампули порціями по 5 мл кожна.	4948,0 мг

Приклад 3:

Переважними сполуками формули I, які можуть застосовуватися відповідно до винаходу для виготовлення лікарського засобу для лікування гіпертензії, насамперед таких форм симптоматичної гіпертензії як, наприклад, легенева гіпертензія, є, наприклад, такі сполуки (включаючи кислотні-аддитивні солі):

трет-бутиловий ефір 3-{1-[2'-(етоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтової кислоти;

3-{1-[2'-(етоксикарбошл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбошламшо}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота;

трет-бутиловий ефір (3S,2^3-3-{1-[2^етоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтової кислоти;

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(етоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота;

(3S,2'R)-3-{1-[2'-(карбокси-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота;

трет-бутиловий ефір 3-{1-[2'-(трет-бутоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтової кислоти;

3-{1-[2'-(карбокси-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота;

бензиловий ефір 3-{1-[2'-(трет-бутоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтової кислоти;

бензиловий ефір 3-[1-(2'-карбокси-4'-фенілбутил)циклопентан-1-карбоніламіно]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтової кислоти; бензиловий ефір 3-{1-[2'-(трет-бутилкарбонілоксиметоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтової кислоти;

3-{1-[2'-(півалоілоксиметоксикарбоніл)-4'-фенілбутил]циклопентан-1-карбоніламіно}-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1Н-1-бензазепін-1-оцтова кислота.