

(19) **DANMARK**

(11)

DK 175190 B1



(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: **A 61 K 38/55**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1985 01979**

(22) Indleveringsdag: **1985-05-02**

(24) Løbedag: **1985-05-02**

(41) Alm. tilgængelig: **1985-11-04**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2004-07-05**

(30) Prioritet: **1984-05-03 US 606725**

(73) Patenthaver: **MERCK & CO, INC., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, USA**

(72) Opfinder: **Ronald D. Smith, Box 299, 1527 North Trooper Road, Worcester, PA 19490, USA**

(74) Fuldmægtig: **Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Anvendelse af en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse og farmaceutisk præparat til behandling af progressivt nyresvigt**

(57) Sammendrag:

Anvendelsen af angiotensin konverterende enzyminhibitorer (ACE) til at ændre fremadskriden af nyrelidelser ved at påvirke intraglomerulære hæmodynamica og proteinuria, dvs. påvirke blodtrykket i det funktionerende, filtrerende væv i nyren og mængden af albumin i urinen.

Effektiviteten af antiotensinkonverterende enzym (ACE) inhibitorer i behandlingen af hypertension og kongestivt hjertesvigt er kendt og er blevet rigeligt vist [USA patentskrift nr. 4 374 829; A. A. Patchett, et al., Nature, 5 288, 280-283 (1980); D. M. Gross, et al., J. Pharm. og Expt. Ther., 216, 552-557 (1981)]. Anvendelsen af sådanne ACE inhibitorer indikerer de positive virkninger af kontrol med angiotensin II (A II) koncentrationer i en række renale sygdomstilstande [C. D. Smith, et al., 10 Arthritis and Rheumatism (1984)].

Det har været almindeligt kendt i nogen tid, at en renalfaktor er involveret i nogle former for hypertension, men kun for relativt nyligt er nogle af de komplekse relationer i det renine angiotensinsystem blevet opklaret. 15 Foruden den direkte vasopressoriske virkning og kontrollen med adrenal sekretion af aldosteron har A II en direkte virkning på glomerular størrelse og basal membran porøsitet. [D.P. Haley, et al., Abstract of Proceedings of Amer. Soc. of Neph; 151A (1983); S. J. Hoorntje].

20 Hidtil har kliniske studier være rettet mod blokaden af det renine angiotensinsystem i det systemiske kredsløb for at kontrollere hypertension og kongestivt hjertesvigt. Specifikke renine angiotensinsystemer er blevet iagttaget som forekommende i cellerne i specifikke organsystemer, som f.eks. nyren, hjertet, hjernen og 25 blodkarrene. [M. R. Celio, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 3897 (1982) og Histochemistry, 72, 1 (1981); K. Naruse, et al.] har identificeret de specifikke glomerulære sæder for A II produktion ud fra angiotensin I (A I) i rotter og har vist dets efterfølgende blokade af ACE inhibitorforbindelsen enalapril. 30

Det har også vist sig, at infusioner af A II i præparater af renale glomeruli producerede skrumpning af glomerulus og udtværing af fodprocesserne, som er forbundet

med udviklingen af proteinuria. [S. J. Hoorntje, supra]. Efter eliminering af det infucerede A II forsvinder disse akutte overgangsændringer, og proteinuria, glomerularvolumen og fodprocesser vender derpå tilbage til normalen. Skønt det endnu ikke er blevet vist, synes det som om glomerular sclerose spiller en større rolle i progressiv nedbrydning af nyrefunktionen uanset den oprindelige etiologi for nyrelidelsen. Klinisk er det blevet postuleret, at kontrol med proteinuria i renale lidelser vil resultere i kontrol af den underliggende renale pathologi. [R. B. Miller, et al., Amer. J. Med., 46 919 (1969)].

Det har også været kendt, at hypertension kan give renal lidelse, og at renal lidelse kan give hypertension [Renal and Electrolyte Disorders, 282 udgivet af R. W. Schrier (1976)]. Skønt kontrollen med hypertension via anvendelsen af ACE inhibitorer er opnået [M. Burnier, et al., Amer. J. of Physiology, 245, 203 (1983); H. R. Brunner, et al., Am. Int. Med., 90, 19 (1979)], er det endnu ikke blevet bestemt, om efterfølgende udvikling af renale lidelser vil blive fjernet eller afbrudt eller sløvet af disse midler.

Diabetisk nephropati er også kendt for at være associeret med specifikke læsioner i nyren og øjet, hypertension [D. Myers, et al., Clin. Res., 27:316A, (1979)], og relative forøgelser i cirkulerende renin [W. A. Hsueh, et al., J. Clin. Endo. Metab., 51:535, (1980)]. Det er også blevet postuleret, at de vaskulære læsioner er forbundet med de vaskulotoxiske virkninger af A II. Derfor ville inhiberingen af A II forventes at have en positiv virkning på forløbet af den renale sygdom.

Det er blevet vist, at administrering af ACE inhibitoren, enalapril, effektivt blokerer pressorresponsen mod exogent administreret A I og i væsentlig grad undertrykker

aktiviteten af cirkulerende konverterende enzym i perioder på op til ca. 24 timer. [D. M. Gross, et al., J. Pharm. og Expt. Ther., 216, 552-557 (1981)]. Specifik lokalisering af enalapril i nyren er blevet vist, da

5 det har specifik virkning på den lokale produktion af A II inde i glomerulus. Som rapporteret af D. E. Hricik, et al. [N.E. J. Med., 308, 373 (1983)] må man antage, at i den A I afhængige arterielle stenotiske nyre kunne nyreinsufficiens forekomme efter administrering af enalapril.

10 Det er imidlertid blevet vist, at administrering af enalapril i reninafhængige tilstand, såsom renal vasculær hypertension, imidlertid resulterer i praktisk taget total kontrol med blodtrykket [S. Franklin, "Proceeding, Symposium Renovascular Hypertension", Zurich (1984)].

15 Det har nu vist sig, at administrering af antiotensinkonverterende enzym (ACE) inhibitorer ændrer de renale hæmodynamica derved, at ACE inhibitorer har en positiv virkning på fremadskridende renalsvigt.

Repræsentative for de antiotensinkonverterende enzym

20 (ACE) inhibitorer, som har vist sig at være nyttige til ændring af fremadskriden af renale sygdomme ved at påvirke intraglomerulære hæmodynamica og protein uria, er sådanne ACE inhibitorer som carboxyalkyldipeptidderiva-

25 ter, captopril [1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin] 2-[N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-S-alanyl]-cis,endo-2-aza-bicyclo[3,3,0]octan-3(S)-carboxylsyre; N-((S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-

30 alanyl-N-(2-indanyl)-glycin; 1-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-cis,syn-octahydro-(H-indol-2-S)-carboxylsyre, 2-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahydroiso-isoquinolin-3(S)-carboxylsyre og 1-carboxymethyl-3(S)-(1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]-benzazepin-2-on.

Især klassen af carboxyalkyldipeptidderivater, som har vist sig at have denne positive virkning på fremadskridende nyresvigt, er også omhandlet i US patentskrift nr. 4 374 829, som også omhandler metoder til fremstilling deraf, hvilket patentskrift der henvises til.

- 5 Af de carboxyalkyldipeptider, der er omhandlet i US patentskrift nr. 4 374 829, er de, der er af særlig interesse i den foreliggende opfindelse N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin, der også er kendt som enalapril, N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin, der også er kendt som enalaprildisyre, og Na-[1(S)-
- 10 carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin, der også er kendt som lisinapril.

- Den foreliggende opfindelse angår således anvendelse af en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse til fremstilling af et
- 15 lægemiddel til behandling af progressivt nyresvigt. Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk præparat, der er nyttigt til behandling af progressivt nyresvigt forårsaget af eller forbundet med diabetisk nephropati, der er ejendommelig ved, at det omfatter en farmaceutisk acceptabel bærer og en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse. Den angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse kan være valgt blandt:
- 20

- carboxyalkyldipeptidderivater, 1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin, 2-[N-(S)-1-ethoxy-carbonyl-3-phenylpropyl]-S-alanyl]-
- 25 cis,endo-2-azabicyclo[3,3,0]octan-3(S)-carboxylsyre, N-((S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-N-(2-indanyl)-glycin, 1-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-cis,syn-octahydro-(H-indol-2-S)-carboxylsyre, 2-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahydroiso-isoquinolin-3(S)-
- 30 carboxylsyre og 1-carboxymethyl-3(S)-(1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]-benzazepin-2-on.

Den antiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse er foretrukket valgt blandt:

N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin,

N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin,
eller

Na-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.

5 I overensstemmelse med den foreliggende opfindelse resulterer administrering af en af disse nyresvigtsinhiberende forbindelser i ændring af fremskriden af nyresygdom ved at påvirke de intraglomerulære hæmodynamica og proteinuria, dvs. ved at påvirke blodtrykket i funktionen, filtrere væv fra nyren og mængden af albumin i urinen.

Til anvendelse ved behandling af fremadskridende nyresvigt kan en ACE inhibitor administreres oralt, transdermalt eller parenteralt, dvs. intravenøst, interperitonealt og lignende i en egnet doseringsform. Forbindelserne kan således tilbydes i en form (a) til oral administrering, f.eks. som tabletter, i kombination med andre bestanddele, der sædvanligvis anvendes, såsom talkum, vegetabiliske olier, polyoler, benzylalkoholer, gummier, 15 gelatine, stivelser og andre bærere, opløst i eller dispergeret eller emulgeret i en egnet væskeformig bærer, i kapsler eller indkapslet i et egnet indkapslingsmateriale eller (b) til parenteral administrering, f.eks. opløst eller dispergeret i en egnet væskeformig bærer 20 eller emulgeret.

Forholdet mellem den aktive forbindelse og de øvrige bestanddele, dvs. bærer, fortyndingsmiddel osv., vil variere efter de påkrævede dosisformer. Uanset hvilken dosisform, der anvendes, må mængden af forbindelse administreret være tilstrækkelig til at bevirke (a) blodtryksskontrol, (b) reduktion af proteinuria og (c) reduktion af 30 glomerulære læsioner. Generelt kan doser af forbindel-

serne ifølge opfindelsen administreres i mængder på ca. 0,1 mg til ca. 1 g og foretrukket ca. 5 til ca. 500 mg pr. dag. Der kan gives en enkelt dosis eller flere doser afhængigt af den dagligt krævede totaldosis og enhedsdosis.

Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Forhøjet glomerulært kapillartryk (P_{GC}) og strømning (Q_A) er forbundet med fremadskridende glomerulær beskadigelse i rotter med reduceret nephronantal, dvs. antallet af virkende enheder i nyren. Disse hæmodynamiske ændrings rolle i restnyrebeskadigelse blev bedømt ved sammenligning mellem han Munich-Wistar rotter underkastet 85% ødelæggelse af renalmassen, f.eks. ved kirurgisk fjernelse af 85% af nyren, og givet enten ingen behandling (C) eller forbindelse ifølge opfindelsen, dvs. enalapril (E). Resultater opnået efter 4 ugers forløb viste, at E kontrollerede systemisk blodtryk (vågent systemisk tryk (SBP) og middelarterietryk under anesthisi (AP)) og næsten normaliseret P_{GC} , mens den supranormale enkle nephroglomerularfiltreringshastighed (SNGFR) og strømning (Q_A) set i restnyrer fra rotter uden nogen behandling (C) kun var reduceret i mindre grad. Disse resultater fremgår af tabel I i det følgende, hvor værdier er givet som ± 1 SE, dvs. standardafvigelse, og hvori n betegner antallet af dyr (rotter), der blev afprøvet, ml/m betegner milliliter pr. minut, nl/m betegner nanoliter pr. minut, mg/d betegner milligram pr. dag, og GFR betegner glomerular filtreringshastighed.

TABEL I

Prøve rotter	SBP	AP	PG _C	GFR (ml/m)	SNGFR (nl/m)	Q _A (nl/m)
C (n=6)	169 [±] 8	145 [±] 6	68 [±] 2	0,92 [±] 0,05	102 [±] 8	374 [±] 28
E (n=6)	115 [±] 5*	102 [±] 2*	54 [±] 2*	0,85 [±] 0,05	84 [±] 9	312 [±] 41

5 * p mindre end 0,01 E mol C

10 Efter 8-9 ugers forløb udviste tilsvarende C-rotter (ingen behandling) fortsat hypertension (SBP, 179[±]10, AP 141[±]6 mm Hg), udviklede proteinuria (70[±]10 mg/d) og ekstensive glomerulære læsioner (epithelcelleblast, dråbedannelse og segmental sclerose), hvorimod E-behandlede rotter (behandlet med enalapril) udviste fortsat blodtryksskontrol (SBP 125[±]3, AP 102[±]3 mm Hg), udviklede betydeligt mindre proteinuria (18[±]2 mg/d) og mærkbart færre glomerulære læsioner.

15 De foregående resultater indikerer, at kontrol med glomerular hypertension ved anvendelse af ACE-inhibitorforbindelserne ifølge opfindelsen effektivt begrænser glomerular beskadigelse i rotter med renal ablation, og at
20 som følge af disse glomerulære hæmodynamiske ændringer er fremadskreden renal beskadigelse medieret, når nephronantallet reduceres.

25 Det ses også fra det foregående, at en nedgang i transmembran selektiv permeabilitet [(K_f) eller (LpA)] ikke blot bidrager til proteinuria, men også ændrer passagen af proteiner ind i de mesangiale celler med deraf følgende glomerular sclerose.

EKSEMPEL 2

Han Munich-Wister-rotter blev studeret 4-6 uger efter at være injiceret med streptozotocin (60 mg/kg). Blod-glucosemængden (BG) i rotterne blev holdt mellem 200 og 400 mg/d ved daglige injektioner af ultralent insulin. Rotterne blev delt i to grupper, en gruppe, der modtog en yderligere behandling (gruppe DM), mens den anden gruppe modtog 15 mg/l enalapril (E) i deres drikkevand (gruppe DMDMX). En anden gruppe normale rotter med samme alder blev bedømt som kontrolgruppe (gruppe C). Resultaterne af disse studier er anført i tabel II i det følgende, hvor resultaterne er givet som $\pm$ 1 SE, og hvori MAP betyder middelarterietryk, KW betyder nyrevægt, og ΔP betyder forskellen i tryk målt over den glomerulære membran.

TABEL II

Test- rotter gruppe	BG (mg/d)	MAP (mm Hg)	KW (g)	SNGFR (nl/m)	Q_A (nl/m)	ΔP (mm Hg)
20 C (n=7)	87 $\pm$ 3	118 $\pm$ 3	1,1 $\pm$ 0,1	46 $\pm$ 4	154 $\pm$ 38	39 $\pm$ 1
DM (n=8)	350 $\pm$ 11*	115 $\pm$ 4	1,5 $\pm$ 0,1*	82 $\pm$ 6*	269 $\pm$ 26*	52 $\pm$ 2*
DMX (n=8)	346 $\pm$ 14*	98 $\pm$ 4**	1,3 $\pm$ 0,1**	72 $\pm$ 7*	227 $\pm$ 14*	37 $\pm$ 1*

* p < 0,05 mod C

** p < 0,05 mod DM

De i tabel II viste resultater afslører, at DM-gruppen af rotter havde mærkbare forøgelser i nyrevægt (KW), enkel nephron glomerularfiltreringshastighed (SNGFR), forøget glomerular kapillarstrøm (Q_A) og glomerulært membrantryk (ΔP). Trods lignende forøgelser i BG-koncentrationer udviste DMX-gruppen af rotter normalisering af P såvel som mindre forøgelser i SNGFR og Q_A , primært som følge af lavere MAP.

Yderligere rotter opdelt i samme type grupper, dvs. grupper C, DM og DMX, blev holdt under lignende betingelser i et tidsrum på 6-8 måneder. Albuminurea (mg/24 timer) for disse grupper rotter blev fundet som følger:

5	Gruppe C:	3 ± 1
	Gruppe DM:	32 ± 8
	Gruppe DMX:	4 ± 1

(p mindre end 0,05 DM mod C, p mindre end 0,05 DMX mod DM).

10 Disse resultater viser, at intraglomerular hypertension og fremadskridende peoteinuria let kan vendes i initieringen af diabetisk glomerualær sygdom ved behandling med en antiotensinkonverterende enzyminhibitorforbindelse ifølge opfindelsen.

P A T E N T K R A V

1. Anvendelse af en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse til fremstilling af et lægemiddel til behandling
5 af progressivt nyresvigt.
2. Anvendelse ifølge krav 1 af en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse til fremstilling af et lægemiddel til behandling af progressivt nyresvigt, som er forårsaget af
10 eller forbundet med diabetes nephropati.
3. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse er et carboxyalkyldipeptidderivat; 1-(3-mercapto-
15 2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin; 2-[N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-S-alanyl]-cis,endo-2-aza-bicyclo[3,3,0]octan-3(S)-carboxylsyre; N-((S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-N-(2-indanyl)-glycin; 1-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-cis,syn-octahydro-(H-indol-2-S)-
20 carboxylsyre; 2-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahydroiso-isoquinolin-3(S)-carboxylsyre eller 1-carboxymethyl-3(S)-(1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]-benzazepin-2-on.
- 25 4. Anvendelse ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at den angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse er:
- 30 N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin,
N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin, eller
Na-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.

5. Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g -
n e t ved, at den angiotensin-konverterende enzyminhibitor-
forbindelse er 1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin.

- 5 6. Farmaceutisk præparat, der er nyttigt til behandling af
progressivt nyresvigt herunder nyresvigt forårsaget af eller
forbundet med diabetisk nephropati, k e n d e t e g -
n e t ved, at det omfatter en farmaceutisk acceptabel bærer
og en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse.

10

7. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at
den angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse er et
carboxyalkyldipeptidderivat; 1-(3-mercapto-2-methyl-1-
oxopropyl)-L-prolin; 2-[N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-

- 15 phenylpropyl)-S-alanyl]-cis,endo-2-aza-bicyclo[3,3,0]octan-
3(S)-carboxylsyre; N-((S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-
alanyl-N-(2-indanyl)-glycin; 1-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-
phenylpropyl]-L-alanyl)-cis,syn-octahydro-(H-indol-2-S)-
carboxylsyre; 2-(N-[(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-
20 alanyl)-1,2,3,4-tetrahydroiso-isoquinolin-3(S)-carboxylsyre
eller 1-carboxymethyl-3(S)-(1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpro-
pylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H[1]-benzazepin-2-on.

8. Præparat ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at
25 den angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse er:
N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin,

N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin, eller

- 30 Na-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.

9. Præparat ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at den
angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse er 1-(3-
mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin.

35

10. Farmaceutisk præparat, der er nyttigt til behandling af progressivt nyresvigt, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en farmaceutisk acceptabel bærer og en angiotensin-konverterende enzyminhibitorforbindelse valgt blandt:

5

1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin,

N-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin,

10 N-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-alanyl-L-prolin, og

Na-[1(S)-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-prolin.