PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
1999 - 513

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/4412
A 61 P 9/04

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/074934**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(71) Přihlašovatel:
PRIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:
Chen Yuhpyng Liang, Waterford, CT, US;
Fossa Anthony Andrea, Stonington, CT, US;

(74) Zástupce:
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutická kompozice a kit

(57) Anotace:

Farmaceutické kompozice pro léčení srdečního selhání u savců, zahrnující terapeuticky účinné množství 4-/1-ethylpropoxy/-3,6-dimethyl-2-/2,4,6-trimethylfenoxy/pyridinu nebo /3,6-dimethyl-2-/2,4.6-trimethylfenoxypyridin-4-yl/-/1-ethylpropyl/aminu, proléčiva některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodné soli některé z těchto sloučenin nebo jejich proléčiva.

CZ 1999 - 513 A3

 22.09.99 513-99

01-2844-98-Ho

~~Způsob léčení srdečního selhání~~, Farmaceutická kompozice a kit

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu léčení srdečního selhání pomocí dále definovaných sloučenin, farmaceutické kompozice a kitu.

Dpsavadní stav techniky

Dopad srdečního selhání se neustále zvyšuje. Ve Spojených státech amerických jsou srdečním selháním postižena přibližně 3 % dospělé populace (3 až 4 miliony pacientů). S tím, jak populace stále stárne, 400 000 osob každý rok prožívá nový záchvat srdečního selhání, s úmrtností do pěti let blížící se 50 %. V samotném roce 1991 bylo z nefederálních nemocnic v USA propuštěno 2 280 445 pacientů s diagnosou srdečního selhání.

Městnavé srdeční selhání, bez ohledu na jeho etiologii, je charakterizováno sníženou schopností myokardiální tkáně pravé a levé srdeční komory čerpat a cirkulovat krev do systemického a/nebo pulmonárního oběhového systému, což je doprovázeno oběhovými a neurohumorálními změnami. Tyto změny vedou k selhání dodávky dostatečného množství krve a kyslíku při zásobování periferních tkání a životně důležitých orgánů. Bez léčby se zdravotní stav pacienta může zhoršovat až do okamžiku, kdy se choroba stane fatální. Kongestivní srdeční selhání se může projevovat jako námahová a klidová dušnost nebo paroxysmální noční dyspnoe.

22.09.99

Přestože se ukázalo, že inhibitory angiontensin konvertujícího enzymu (ACE) vykazují schopnost významně snížit hospitalizaci a mortalitu u pacientů s městnavým srdečním selháním, častěji předepisovanými činidly zůstala diuretika a digoxin, s nejvyšší pravděpodobností kvůli jejich schopnosti poskytnout účinnou úlevu od symptomů. Použití digoxinu je však omezeno, protože jeho účinek nastupuje pomalu a rozdíl mezi jeho maximální terapeutickou a minimální toxickou dávkou je malý. Kromě toho se zlepšených výsledků v přežití pacientů léčených inhibitory ACE dosahuje především v prvních 12 měsících léčby. Řešení, které by skutečně dramaticky ovlivnilo postup této choroby, je třeba ještě nalézt.

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin a (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin jsou popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/33 750, jako sloučeniny, které vykazují antagonistickou účinnost na faktor uvolňující kortikotropin, jež jsou užitečné při léčbě různých chorob spojených se stresem, jako je deprese, úzkost, bolest hlavy, syndrom dráždivého střeva, zánětlivých chorob, snížené imunity, Alzheimerovy choroby, gastrointestinálních chorob, anorexia nervosa, hemorrhagického stresu, symptomů po odnětí drogy a alkoholu, drogové závislosti, neplodnosti, úrazu hlavy, mrtvice a infekce indukované stresem, u lidí a zvířat.

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin a (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin jsou také v mezinárodní patentové přihlášce WO 95/33 750 popsány jako členy třídy sloučenin, které jsou užitečné při léčbě různých kardiovaskulárních a srdečních chorob, jako je hypertense, tachykardie, městnavé srdeční selhání, mrtvice, osteoporosa, předčasný

porod, psychosociální nanismus, horečka indukovaná stresem, vředy, diarrhea, pooperační ileus a hypersensitivita tračníku spojená s psychopatologickými poruchami a stresem.

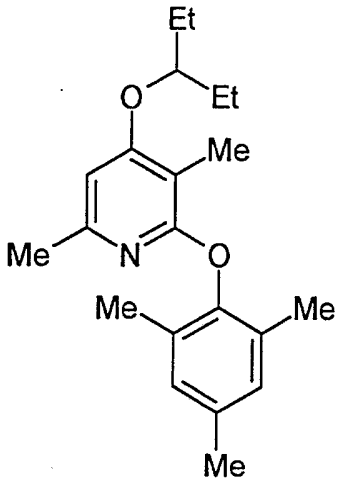
Přes existenci různých způsobů léčení městnavého srdečního selhání, tedy přetrvává potřeba nalézt alternativní způsoby léčení.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob léčení srdečního selhání u živočichů, zejména u savců, při němž se takovému savci podává terapeuticky účinné množství 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu, (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1--ethylpropyl)aminu, proléčiva některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodné soli některé z těchto sloučenin nebo jejich proléčiva.

V přednostním provedení tohoto vynálezu, které je označováno jako způsob A, se podává 4-(1-ethylpropoxy)--3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl.

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin odpovídá vzorci I



(I)

22.09.99

kde Me představuje methylskupinu a Et představuje ethylskupinu.

V přednostním provedení způsobu A se podává 4-(1--ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin.

V jiném přednostním provedení způsobu A je savcem člověk.

V ještě dalším přednostním provedení způsobu A je savcem zvíře doprovázející člověka. Pod pojmem "zvíře doprovázející člověka" se rozumí domácí miláčci nebo další domestikovaná zvířata. Jako neomezující příklady takových zvířat je možno uvést hovězí dobytek, ovce, fretky, vepře, koně, drůbež, ryby, králíky, kozy, psy, kočky apod. Zvláště přednostními zvířaty doprovázejícím člověka jsou psi a kočky.

Podle ještě dalšího přednostního provedení způsobu A, který je označován jako způsob B, je srdečním selháním městnavé srdeční selhání.

V přednostním provedení způsobu B se podává 4-(1--ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin.

V jiném přednostním provedení způsobu B, který se označuje jako způsob C, je savcem člověk.

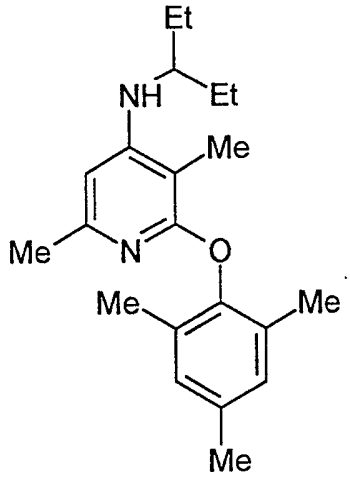
V jiném přednostním provedení způsobu B je savcem zvíře doprovázející člověka.

V přednostním provedení způsobu C se městnavé srdeční selhání nezhoršuje.

22.09.99

V jiném přednostním provedení způsobu podle vynálezu, které je označeno jak způsob D, se podává (3,6--dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl.

(3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4--yl)-(1-ethylpropyl)amin odpovídá vzorci II



(II)

kde Me představuje methylskupinu a Et představuje ethylskupinu.

V přednostním provedení způsobu D se podává (3,6--dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin.

V jiném přednostním provedení způsobu D je savcem člověk.

V ještě dalším přednostním provedení způsobu D je savcem zvíře doprovázející člověka.

Podle ještě dalšího přednostního provedení způsobu D, které je označováno jako způsob E, je srdečním selháním městnavé srdeční selhání.

22.09.99

V přednostním provedení způsobu E, které je označováno jako způsob F, se podává (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethyl- propyl)amin.

V přednostním provedení způsobu F, které se označuje jako způsob G, je savcem člověk.

V jiném přednostním provedení způsobu F, je savcem zvíře doprovázející člověka.

V přednostním provedení způsobu G se městnavé srdeční selhání nezhoršuje.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že zahrnuje (a) 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)--(1-ethylpropoxy)amin, proléčivo některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodnou sůl některé z těchto sloučenin nebo proléčiv, (b) činidlo pro léčbu městnavého srdečního selhání a (c) farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice popsaná v bezprostředně předcházejícím odstavci, kde činidlem pro léčbu městnavého srdečního selhání je srdeční glykosid, kličkové diuretikum, thiazidové diuretikum, diuretikum šetřící draslík, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, antagonista receptoru angiotensinu, nitrovasodilatancium, inhibitor fosfodiesterasy, přímé vasodilatancium, antagonista α_1-adrenergického receptoru, blokátor vápníkového kanálu nebo sympatomimetické činidlo.

V přednostním provedení farmaceutická kompozice podle vynálezu, která se označuje jako kompozice A, obsahuje

22.09.99

4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin.

Ve výhodnějším provedení kompozice A, označovaném jako kompozice B, kompozice zahrnuje methansulfonátovou sůl 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridinu.

V přednostním provedení kompozice B je blokátorem vápníkového kanálu amlodipin.

V jiném přednostním provedení označovaném jako kompozice C, kompozice podle vynálezu zahrnuje (3,6-dimethyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

V přednostním provedení kompozice C, které je označováno jako kompozice D, kompozice obsahuje (3,6-dimethyl-2--(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin.

V přednostním provedení D je blokátorem vápníkového kanálu amlodipin.

Předmětem vynálezu je také způsob, dále označovaný jako způsob H, léčby srdečního selhání u savců, při němž se takovému savci podává farmaceutická kompozice, která obsahuje (a) 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin, proléčivo některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodnou sůl některé z těchto sloučenin nebo proléčiv, (b) činidlo pro léčbu městnavého srdečního selhání a (c) farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

22.09.99

V přednostním provedení způsobu H, které je označováno jako způsob I, je činidlem pro léčbu městnavého srdečního selhání srdeční glykosid, kličkové diuretikum, thiazidové diuretikum, diuretikum šetřící draslík, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, antagonista receptoru angiotensinu, nitrovasodilatancium, inhibitor fosfodiesterasy, přímé vasodilatancium, antagonista α_1-adrenergického receptoru, blokátor vápníkového kanálu nebo sympatomimetické činidlo.

V přednostním provedení způsobu I, které je označováno jako způsob J, farmaceutická kompozice obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

V přednostním provedení způsobu J, které je označováno jako způsob K, se podává methansulfonátová sůl 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridinu.

V přednostním provedení způsobu K je blokátorem vápníkového kanálu amlodipin.

V jiném přednostním provedení způsobu H, které je označováno jako způsob L, se podává (3,6-dimethyl-2-(2,4,6--trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin nebo jeho sůl.

Přednostním aspektem způsobu L, označovaným jako způsob L, je způsob při němž se podává (3,6-dimethyl-2--(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin.

V přednostním provedení způsobu M je blokátorem vápníkového kanálu amlodipin.

22.09.99

Předmětem vynálezu je také kit, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje

a) dávku sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu, (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)aminu, jejich proléčiv a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin a proléčiv, v první jednotkové dávkovací formě;

b) dávku činidla pro léčbu srdečního selhání; a

c) konteiner.

Činidlem pro léčbu srdečního selhání, které tvoří součást uvedeného kitu, je s výhodou srdeční glykosid, kličkové diuretikum, thiazidové diuretikum, diuretikum šetřící draslík, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, antagonista receptoru angiotensinu, nitrovasodilatancium, inhibitor fosfodiesterasy, přímé vasodilatancium, antagonista α_1-adrenergického receptoru, blokátor vápníkového kanálu nebo sympatomimetické činidlo.

Ve zvláště výhodném provedení tento kit obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

V ještě výhodnějším provedení tento kit obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin.

V ještě výhodnějším provedení tento kit obsahuje amlodipin, jako blokátor vápníkového kanálu.

V jiném zvláště výhodném provedení tento kit obsahuje (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)--(1-ethylpropoxy)amin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

V jiném zvláště výhodném provedení tento kit obsahuje (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)--(1-ethylpropoxy)amin.

V ještě výhodnějším provedení tento kit obsahuje amlodipin, jako blokátor vápníkového kanálu.

Pod pojmem "srdeční selhání" se rozumí stavy, při nichž srdce již není dále schopno čerpat odpovídající množství krve vzhledem k žilnímu návratu a vzhledem k metabolickým potřebám tělesných tkání v konkrétní době.

Pod pojmem "městnavé srdeční selhání" se rozumí abnormální oběhové městnání, k němuž dochází následkem srdečního selhání. Jako neomezující příklady je možno uvést selhání oběhu vlivem mechanických abnormalit, selhání myokardu (svalu), selhání periferního oběhu a přetížení kardiálního nebo nekardiálního oběhu.

Pod pojmem "léčení", "léčba" apod. se rozumí kurativní, preventivní (tj. profylaktické) a paliativní léčení.

Pod pojmem "farmaceuticky vhodný", který se vztahuje k nosičům, ředidlům, excipientům a/nebo solím, se rozumí, že tyto látky musí být kompatibilní s ostatními složkami a nesmí mít škodlivé účinky na recipienta.

Pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli" se rozumí netoxické soli s anionty. Jako neomezující příklady takových solí je možno uvést chloridy, bromidy, jodidy, sulfáty,

22.09.99

hydrogensulfáty, fosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, oxaláty, laktáty, tartráty, citráty, glukonáty, methansulfonáty a 4-toluensulfonáty. Do tohoto pojmu také spadají netoxické soli s kationty. Jako příklady takových solí je možno uvést soli se sodíkem, draslíkem, vápníkem, hořčíkem, amoniové soli nebo soli protonovaného benzathinu (N,N'--dibenzylethylendiaminu), cholinu, ethanolaminu, diethanolaminu, ethylendiaminu, megluminu (N-methylglukaminu), benethaminu (N-benzylfenethylaminu), piperazinu nebo tromethaminu (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolu).

Pod pojmem "rozpouštědlo inertní vůči reakci" nebo "inertní rozpouštědlo" se rozumí rozpouštědlo nebo rozpouštědlová směs, které nereagují s výchozími látkami, reakčními činidly, meziprodukty nebo produkty, způsobem, který by nepříznivě ovlivňovat výtěžek požadovaného produktu.

Další znaky a výhody tohoto vynálezu budou zřejmé z následujícího podrobného popisu a přiložených patentových nároků.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Jak již bylo uvedeno výše, 4-(1-ethylpropoxy)-3,6--dimethyl-2-(2,4,6-triethylfenoxy)pyridin je známý z dosavadního stavu techniky. 4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin je předmětem mezinárodní patentové přihlášky WO95/33 750, v níž je také popsán způsob jeho výroby. Způsob výroby 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu uveden v příkladech provedení, které následují.

Obecně je tento způsob možno popsat takto: 3-Pentanol se rozpustí v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako dimethylsulfoxidu nebo 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Vzniklý

roztok se nechá reagovat s vhodnou bází, jako terc.butoxidem draselným, hydridem draselným nebo hydridem sodným. Reakční směs se míchá při 0°C až asi teplotě místnosti, přednostně při teplotě místnosti, po dobu asi 0 minut až asi 1 hodiny, přednostně asi 15 až asi 30 minut, a přidá se k němu toztok 4-chlor-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu nebo 4-brom-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu nebo 1-methyl-2-pyrrolidinonu, nebo směsi tetrahydrofuranu a dimethylsulfoxidu nebo 1-methyl-2-pyrrolidinonu. Alternativně se směs 3-pentanolu a 4-chlor-2,5--dimethyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu nebo 4-brom--2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu v rozpouštědle inertním vůči reakci po částech mísí s vhodnou bází, jako terc.butoxidem draselným, hydridem draselným nebo hydridem sodným při 0°C až teplotě místnosti až do skončení vývoje vodíku. Reakce se přednostně provádí při teplotě místnosti. Výsledná směs se zahřívá na asi 80 až asi 130°C, přednostně na 130°C, po dobu asi 1 až asi 16 hodin, přednostně po dobu 3 hodin. Produkt se izoluje postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru.

Jak již bylo uvedeno výše, (3,6-dimethyl-2-(2,4,6--trimethylfenoxy)pyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin je také známý z dosavadního stavu techniky. (3,6-Dimethyl-2-(2,4,6--trimethylfenoxy)pyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin je předmětem mezinárodní patentové přihlášky WO95/33 750, v níž je také popsán způsob jeho výroby. Tento způsob je popsán dále.

(3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4--yl)-(1-ethylpropyl)amin se připravuje reakcí methylesteru 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-nikotinové kyseliny s vhodným redukčním činidlem v rozpouštědle inertním vůči reakci. Zvláště přednostním redukčním

22.09.99

činidlem je lithiumaluminiumhydrid za přítomnosti chloridu hlinitého. Jako rozpouštědlu se zvláštní přednost dává suchému tetrahydrofuranu. Produkt se z reakční směsi izoluje postupy známými v oboru organické chemie.

Alternativně je (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin možno připravovat reakcí 4-brom-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxypyridinu s 1-ethylpropylaminem za přítomnosti 2 % molárních až 1 ekvivalentu směsi (S)- nebo (R)-BINAP (2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu) a octanu palladnatého v poměru 1 : 1 a jednoho až dvou ekvivalentů (přednostně jednoho ekvivalentu) terc.butoxidu draselného v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako toluenu, při teplotě od 80 do asi 140°C, přednostně při teplotě zpětného toku reakční směsi.

Methylester 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2--(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny se připravuje postupy známými z dosavadního stavu techniky. Jeden z příkladů tohoto postupu je uveden dále v preparativních postupech.

Výchozí látky, meziprodukty a reakční činidla, jichž se používá při přípravě výše popsaných sloučenin jsou snadno dostupné nebo je možno je snadno syntetizovat obvyklými postupy syntézy organických sloučenin známými odborníkům v tomto oboru. Příprava určitých reakčních činidel a meziproduktů je popsána v preparativních postupech.

Do rozsahu vynálezu také spadají farmaceuticky vhodné adiční soli sloučenin vzorce I a II s kyselinami. Takové farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami se vyrábějí konvenčním způsobem tak, že se na roztok nebo suspenzi volné báze sloučeniny vzorce I nebo II působí

22.09.99

jedním chemickým ekvivalentem farmaceuticky vhodné kyseliny. Pro izolaci solí se používá běžných koncentračních nebo krystalizačních technik. Jako ilustrativní příklady farmaceuticky vhodných kyselin je možno uvést kyselinu octovou, kyselinu mléčnou, kyselinu jantarovou, kyselinu maleinovou, kyselinu vinnou, kyselinu citronovou, kyselinu glukonovou, kyselinu askorbovou, kyselinu benzoovou, kyselinu skořicovou, kyselinu fumarovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu amidosulfonovou, sulfonové kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová a kyselina p-toluensulfonová a podobné kyseliny.

Druhá sloučenina podle tohoto vynálezu může být bázická nebo kyselá, a jako taková může tvořit soli s farmaceuticky vhodnými anionty nebo kationty. Všechny takové soli, které jsou rovněž předmětem vynálezu, je možno připravovat obvyklými postupy. Jednoduše je možno je připravovat například tak, že se tato sloučenina uvede do styku s kyselou nebo bázickou sloučeninou, obvykle ve stechiometrickém poměru, ve vodném, nevodném nebo částečně vodném médiu, podle toho, jak je to vhodné. Soli je možno účelně izolovat filtrací, srážením nerozpouštědlem, odpařením rozpouštědla a v případě, že se jedná o vodný roztok, lyofilizací.

Užitečnost sloučenin podle vynálezu, jako terapeutických činidel pro léčbu srdečního selhání u savců (například lidí) je možno demonstrovat účinností sloučenin podle vynálezu při obvyklých zkouškách popsaných dále. Tyto zkoušky také umožňují porovnat účinnost sloučenin podle vynálezu s účinností jiných známých sloučenin. Výsledky těchto srovnání jsou užitečné pro stanovení úrovní dávek u savců, například člověka, při léčbě výše uvedených chorob.

22.09.99

Vazba k receptoru

Připraví se membrány P2 (1 mg vlhké hmotnosti/1 ml) z buněk lidského neuroblastomu IMR32 v purfu (20mM 1,4-piperazindiethansulfonová kyselina (Pipes, pH 7,0), 10nM chlorid hořečnatý, 2mM EGTA, 0,04% BSA, 0,015% bacitracin, 100 jednotek/ml aprotininu). 100µl alikvot se přidá ke zkoušenému vzorku, který obsahuje ^{125}I značený ovčí CRF (^{125}I-oCRF, 40pM) a zkoušenou sloučeninu nebo pufr v konečném objemu 200 µl. Za použití 1µM potkaního/lidského CRF se stanoví nespecifická vazba. Po dvouhodinové inkubaci při teplotě místnosti se zkoušené vzorky centrifugují 10 minut při 1300 x g. Supernatant se zahodí. Vzorky se opláchnou 100 µl ledově chladného pufru a znovu centrifuguji. Pelety se odfiltrují přes filtrační podložku Betaplate za použití zařízení pro sklizeň buněk Skatron (nastavení 222). Radioaktivita se kvantifikuje za použití čítače rozpadů Betaplate (LKB).

Další způsoby stanovení antagonistické účinnosti proti CRF sloučenin a kombinací podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí jsou popsány v Endocrinology 116, 1653 až 1659 (1985) a Peptides 10, 179 až 188 (1985). Při tomto zkoušení se zjišťuje vazebná aktivita zkoušené sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí. Hodnoty vazebné aktivity, vyjádřené jako hodnoty IC_{50}, obvykle leží v rozmezí od asi 0,5nM do asi 10µM koncentrace.

Sloučeniny podle vynálezu je možno snadno přizpůsobit pro klinické použití ve formě činidel pro léčbu srdečního selhání.

Pro léčbu srdečního selhání se používá 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu, (3,6-

22.09.99

-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)aminu, proléčiva některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodné soli některé z těchto sloučenin nebo jejich proléčiv, v množství, které je účinné pro léčbu srdečního selhání, například městnavého srdečního selhání. Obvyklé účinné množství 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6--trimethylfenoxy)pyridinu nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)aminu pro člověka o hmotnosti 50 až 100 kg bude v rozmezí od asi 0,1 mg do 3000 mg na den, a může být podáno ve formě jediné nebo několika dílčích dávek. Přednostní denní dávka těchto sloučenin je asi 1 až asi 1000 mg, podávaná rovněž ve formě jediné nebo několika dílčích dávek. Zvláštní přednost se dává denní dávce 10 až 100 mg, která může být podána ve formě jediné nebo několika dílčích dávek v průběhu dne. Odborníkům v tomto oboru je zřejmé, že účinné sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat ve formě farmaceuticky vhodných solí. V případě farmaceuticky vhodných solí sloučenin podle vynálezu bude odborník v tomto oboru moci stanovit jejich dávkování na základě tohoto vynálezu a za použití jednoduchých matematických a chemických pravidel.

Množství a doba podávání sloučenin bude záviset na léčeném subjektu, závažnosti choroby, způsobu podávání a posouzení předepisujícího lékaře. Vzhledem k odlišnostem mezi pacienty jsou výše uvedené dávky chápány pouze jako vodítko. Ošetřující lékař za účelem léčby srdečního selhání může nastavit dávky 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2--(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu nebo (3,6-dimethyl-2--(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)aminu na takovou úroveň, kterou bude považovat za vhodnou pro konkrétního pacienta, například pro dosažení zlepšení v případě městnavého srdečního selhání. Při úvahách o tom, jaký stupeň léčení je potřebný, musí vzít v potaz interakci

22.09.99

takových faktorů, jako je věk pacienta, dříve prodělaná onemocnění, jakož i přítomnost dalších chorob.

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin je možno podávat samotný nebo v kombinaci s digitalis, thiazidovými diuretiky, jinými diuretiky nebo inhibitory ACE.

Sloučeniny podle vynálezu se obvykle podávají ve formě farmaceutické kompozice, která obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)--(1-ethylpropyl)amin, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem nebo ředidlem. 4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6--trimethylfenoxy)pyridin nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin je tedy možno podávat samotné nebo ve formě jakékoliv obvyklé dávkovací formy pro orální, parenterální, rektální nebo transdermální podávání.

Účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli je možno podávat samotné nebo v kombinacích s farmaceuticky vhodnými nosiči buď ve formě jednorázových nebo několikanásobných dávek. Jako vhodné farmaceutické nosiče je možno uvést interní pevná ředidla nebo plniva, sterilní vodné roztoky, oleje (například sezamový olej nebo arašídový olej) a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky (kompozice) vyrobené smísením sloučenin podle vynálezu s farmaceuticky vhodnými nosiči mohou mít různou podobu, například podobu tablet, prášků, pastilek, emulzí, olejovitých měkkých gelů, sirupů, injekčních roztoků apod. Tyto farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat přídavné složky, jako jsou příchutě, pojiva, excipienty apod. Pro orální podávání se například

22.09.99

může použít tablet, které jako různé excipienty mohou obsahovat citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý. Dále mohou tablety obsahovat různá rozvolňovadla, jako je škrob, methylcelulosa, kyselina alginová a některé komplexní silikáty a pojiva, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a klovatina. Výrobu tablet je možno často usnadnit také přídavkem lubrikantů, jako je stearan hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevných prostředků podobného typu se také může použít jako náplně tobolek z měkké a tvrdé želatiny. Pro tuto aplikaci se přednostně používá laktosy a vysokomolekulárních polyethylenglykolů. Ve vodných suspenzích nebo elixírech, které jsou určeny pro orální podávání, může být hlavní účinná sloučenina smíchána s různými sladidly nebo ochucovadly, barvicími činidly a popřípadě emulgátory nebo suspenzními činidly a dále též ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerol a jejich směsi.

Pro patenterální podávání se může používat roztoků sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky vhodné soli v sezamovém nebo arašídovém oleji, vodném propylenglykolu nebo sterilních vodných roztoků. Takové vodné roztoky by měly být účelně pufrovány a kapalné ředidlo by mělo být isotonizováno dostatečným množstvím roztoku chloridu sodného nebo glukosy. Takové vodné roztoky se hodí zejména pro intravenosní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podávání. Sterilní vodná média potřebná pro výrobu těchto prostředků jsou snadno dostupná standardními technologiemi známými z dosavadního stavu techniky.

Za účelem transdermálního (například topického) podávání se připravují zředěné sterilní, vodné nebo částečně vodné roztoky (obvykle o koncenetraci 0,1 až 5%), které jsou jinak podobné parenterálním roztokům.

22.09.99

Způsoby přípravy různých farmaceutických kompozic obsahujících určité množství účinné složky jsou známé nebo jsou odborníku v tomto oboru zřejmé z tohoto popisu. Způsoby přípravy farmaceutických kompozic jsou například popsány v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, 18. vydání (1990).

Farmaceutické kompozice podle vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 95 %, přednostně 1 až 70 %, sloučeniny podle vynálezu. V každém případě však bude kompozice nebo přípravek, který má být podáván, obsahovat sloučeninu podle vynálezu v množství účinném pro léčbu choroby/stavu, kterou je postižen léčený subjekt, například pro léčbu městnavého srdečního selhání.

Jelikož se vynález týká způsobu léčení chorob a stavů za použití kombinace účinných složek, které lze podávat odděleně, je předmětem vynálezu také kombinace oddělených farmaceutických kompozic ve formě kitu. Kit podle vynálezu obsahuje dvě oddělené farmaceutické kompozice: 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin, (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)--(1-ethylpropoxy)amin, jejich proléčivo nebo farmaceuticky vhodnou sůl některé z těchto sloučenin a proléčiv; a činidlo pro léčbu srdečního selhání. Kit rovněž zahrnuje obalový prostředek pro umístění oddělených kompozic. Jako příklad takového obalu je možno uvést rozdělenou lahvičku nebo rozdělené foliové balení, ačkoliv oddělené kompozice mohou být také baleny v jediném nerozděleném obalu. Obvykle kit také obsahuje pokyny pro podávání oddělených složek. Forma kitu je zvláště výhodná, když se oddělené složky přednostně podávají v různých dávkovacích formách (například ve formě pro orální a parenterální podávání), když se oddělené složky podávají v různých intervalech nebo když je předepisujícím

22.09.99

lékařem požadována úprava dávkování jednotlivých složek kombinace.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin

K roztoku 3-pentanolu (56 ml, 0,5205 mol) v dimethylsulfoxidu (760 ml) se po částech přidá hydrid sodný (60% olejová disperse, 7,64 g, 0,191 mol). Vzniklá směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní roztok 4-chlor-2,5-dimethyl-6-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu (připraveného způsobem popsaným v preparativním postupu D, 47,80 g, 0,1735 mol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 130°C, rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, vysuší a zkoncentruje na 68,21 g žluté pevné látky. Tato pevná látka se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití 10% chloroformu v hexanu až 100% chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 52,2064 g (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 72,5 až 74°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,04 (s, 6H), 1,69 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

22.09.99

P ř í k l a d 2

4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridiniummethansulfonát

4-(1-Ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin (připravený způsobem popsaným v příkladu 1) se smísí s 1 ekvivalentem methansulfonové kyseliny v ethylacetátu. Z ethylacetátu se vyloučí bílé krystaly o teplotě tání 117 až 119°C.

P ř í k l a d 3

[3,6-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)amin

Ke směsi methylesteru 4-(1-ethylpropylamino)-6--methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny (připravené způsobem popsaným v preparativním postupu F, 29 mg, 0,078 mmol) a chloridu hlinitého (10 mg, 0,078 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 1M lithiumaluminiumhydrid v diethyletheru (0,31 ml, 0,31 mmol). Reakční směs se 10 minut míchá, poté 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, rozloží 0,2 ml vody, 0,2 ml 1M hydroxidu sodného a 0,4 ml vody a 10 ml suchého tetrahydrofuranu a 15 minut míchá. Výsledná směs se přefiltruje přes celit a promyje chloroformem. Filtrát se vysuší suchým síranem sodným, přefiltruje a zkoncentruje do sucha. Získá se 26 mg (93 %) bílé pevné látky.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,72 (d, NH, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,30 (s,3H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,45 - 1,75 (m, 4H), 0,98 (t, 6H) ppm.
Vyrobí se odpovídající hydrochloridová sůl a po trituraci s etherem se získá bílá pevná látka o teplotě tání 212 až 215°C.

22.09.99

P r e p a r a t i v n í p o s t u p A

2,4-Dichlor-3,6-dimethylpyridin

Směs 2,4-dihydroxy-3,6-dimethylpyridinu (2,86 g, 20,58 mmol), oxychloridu fosforečného (15 ml) a N,N-diethylanilinu (3,6 ml, 22,64 mmol) se 3 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a nalije do ledové vody. Vodná směs se extrahuje diethyletherem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. 3,02 g surového produktu se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu, jako elučního činidla. Získá se 1,3102 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě žlutého oleje.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,07 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s,3H) ppm.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p B

4-Chlor-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin

Pyridin (250 ml) se předloží do dvoulitrové nádoby vybavené mechanickým míchadlem, zpětným chladičem a přívodem dusíku. Nádoba se ochladí v ledové lázni a přidá se do ní 2,4,6-trimethylfenol (42,5 g, 0,312 mol) a terc.butoxid draselný (35,1 g, 0,313 mol). Nádoba se zahřeje na teplotu místnosti a přidá se do ní 2,4-dichlor-3,6-dimethylpyridin (50,0 g, 0,284 mol) a jodid měďný (13,5 g, 0,071 mol). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na 0°C a zředí hexany (500 ml). Výsledná směs se smísí s nasyceným chloridem amonným (1000 ml), vzniklá směs se zahřeje na teplotu místnosti a přes noc míchá. Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 3 x 125 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a 1 x 250 ml vody a vysuší síranem sodným. Pevná látka se odfiltruje a promyje hexany. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku na hnědý olej. Tento zbytek

22.09.99

se smísí s methanolem (250 ml) a methanolická směs se přes noc míchá. Výsledná suspenze se přefiltruje za sníženého tlaku. Špinavě bílá pevná látka se promyje methanolem a vysuší. Získá se 31,6 g (40,4 %) sloučeniny uvedené v nadpisu preparativního postupu B.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6,88 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 6H)

Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku na olejovitý zbytek, který se smísí s methanolem (50 ml). Methanolická směs se přes noc míchá, ochladí na 0°C a přefiltruje za sníženého tlaku. Pevná látka se promyje v minimálním množství methanolu a vysuší. Získá se dalších 16,1 g (20,5 %) sloučeniny uvedené v nadpisu preparativního postupu B.

P r e p a r a t i v n í p o s t u p C

Methylester 2,4-dichlor-6-methyl-1-oxynikotinové kyseliny

Adiční sloučenina močoviny a peroxidu vodíku (o 98% čistotě) (3,860 g, 40,9 mmol) se pod atmosférou dusíku přidá k míchanému roztoku methylesteru 2,4-dichlor-6-methylnikotinové kyseliny (3,000 g, 13,6 mmol) v trifluoroctové kyselině (15 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, přidá se k ní další adiční sloučenina močoviny a peroxidu vodíku (0,640 g, 6,8 mmol) a v míchání se pokračuje další 3 hodiny. Reakční směs se nalije na směs ledu a vody. Vodná směs se rychle míchá a smísí s thiosíranem sodným. Hodnota pH vzniklé směsi se 2M vodným hydroxidem sodným nastaví na 11 a výsledná směs se extrahuje 3 x chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují. Získá se 2,98 g (93 %) sloučeniny uvedené v nadpisu preparativního postupu C.

22.09.99

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,26 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,54 (s, 3H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p D

Methylester 4-Chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)--1-oxynikotinové kyseliny

Směs methylesteru 2,4-dichlor-6-methyl-1-oxynikotinové kyseliny (připraveného podle preparativního postupu C, 2,240 g, 9,49 mmol) a 2,4,6-trimethylfenolu (1,290 g, 9,49 mmol) v suchém tetrahydrofuranu se ochladí v ledové lázni a po částech během 5 minut se k němu přidá 60% hydrid sodný v oleji (380 mg, 9,49 mmol). Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě místnosti a rozloží vodou a nasyceným chloridem amonným. Vzniklá směs se extrahuje 2x chloroformem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Získá se 3,120 g (97 %) sloučeniny uvedené v nadpisu preparativního postupu D, které se použije přímo v dalším reakčním stupni. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p E

Methylester 4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-nikotinové kyseliny

K roztoku surového methylesteru 4-chlor-6-methyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-1-oxynikotinové kyseliny (připraveného podle preparativního postupu D, 3,100 g) ve 30 ml suchého methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá 2M chlorid fosforitý v methylenchloridu (5,3 ml, 10,6 mmol). Výsledná směs se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku a zkoncentruje do sucha. Zbytek se nalije na směs ledu a vody a extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší a zkon-

22.09.99

centruje, čímž se získá 2,82 g (93 %) surového titulního produktu. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 1,4521 g sloučeniny uvedené v nadpisu preparativního postupu E ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 127 až 128,5°C. Analýza pro $C_{17}H_{18}ClNO_3$ (C,H,N); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) ppm

P r e p a r a t i v n í p o s t u p F

Methylester 4-(1-ethylpropylamino)-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny

Směs methylesteru 4-chlor-6-methyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)nikotinové kyseliny (připraveného podle preparativního postupu E, 3,4343 g, 10,74 mmol) a 1-ethylpropylaminu (10 ml) v 10 ml dimethylsulfoxidu se 15 hodin zahřívá na 120°C. Výsledná směs se rozloží vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší a zkoncentruje. Žlutý pevný zbytek se překrystaluje z hexanu, čímž se získá 2,519 g (63 %) sloučeniny uvedené v nadpisu preparativního postupu F ve formě bílých krystalů o teplotě tání 106 až 107,5°C. Analýza pro $C_{22}H_{30}N_2O_3$ (C,H,N); ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,04 (d, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,62 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm

22.09.99
573-99

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob léčení srdečního selhání u savců, vyznačující se tím, že se savci podává terapeuticky účinné množství 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu nebo (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)aminu, proléčiva některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodné soli některé z těchto sloučenin nebo jejich proléčiva.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se podává 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl.

3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že se podává 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin.

4. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že savcem je člověk.

5. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že savcem je zvíře doprovázející člověka.

6. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že srdečním selháním je městnavé srdeční selhání.

7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že se podává 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin.

8. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že savcem je člověk.

22.09.99

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se městnavé srdeční selhání nezhoršuje.

10. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že savcem je zvíře doprovázející člověka.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin nebo jeho farmaceuticky vhodná sůl.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin.

13. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že savcem je člověk.

14. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že savcem je zvíře doprovázející člověka.

15. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že srdečním selháním je městnavé srdeční selhání.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropyl)amin.

17. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že savcem je člověk.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se městnavé srdeční selhání nezhoršuje.

22.09.99

19. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že savcem je zvíře doprovázející člověka.

20. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje (a) 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo 3,6-dimethyl-2-(2,4,6--trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin, proléčivo některé z těchto sloučenin nebo farmaceuticky vhodnou sůl některé z těchto sloučenin nebo proléčiv, (b) činidlo pro léčbu městnavého srdečního selhání a (c) farmaceuticky vhodný nosič nebo ředidlo.

21. Farmaceutická kompozice podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že činidlem pro léčbu městnavého srdečního selhání je srdeční glykosid, kličkové diuretikum, thiazidové diuretikum, diuretikum šetřící draslík, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, antagonista receptoru angiotensinu, nitrovasodilatancium, inhibitor fosfodiesterasy, přímé vasodilatancium, antagonista α_1-adrenergického receptoru, blokátor vápníkového kanálu nebo sympatomimetické činidlo.

22. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

23. Farmaceutická kompozice podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin.

24. Farmaceutická kompozice podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že blokátorem vápníkového kanálu je amlodipin.

22.09.99

25. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (3,6-dimethyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

26. Farmaceutická kompozice podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (3,6-dimethyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin.

27. Farmaceutická kompozice podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že blokátorem vápníkového kanálu je amlodipin.

28. Způsob léčení srdečního selhání u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci podává farmaceutická kompozice podle nároku 20.

29. Způsob podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že činidlem pro léčbu městnavého srdečního selhání je srdeční glykosid, kličkové diuretikum, thiazidové diuretikum, diuretikum šetřící draslík, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, antagonista receptoru angiotensinu, nitrovasodilatancium, inhibitor fosfodiesterasy, přímé vasodilatancium, antagonista α_1-adrenergického receptoru, blokátor vápníkového kanálu nebo sympatomimetické činidlo.

30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že podávaná farmaceutická kompozice obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)-pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

31. Způsob podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává methansulfonátová sůl 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že blokátorem vápníkového kanálu je amlodipin.

33. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že podávaná farmaceutická kompozice obsahuje (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin nebo jeho sůl.

34. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m , že podávaná farmaceutická kompozice obsahuje (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin.

35. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m , že blokátorem vápníkového kanálu je amlodipin.

36. Kit, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

a) dávku sloučeniny zvolené ze souboru sestávajícího z 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridinu, (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)aminu, jejich proléčiv a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin a proléčiv, v první jednotkové dávkovací formě;

b) dávku činidla pro léčbu srdečního selhání; a

c) konteiner.

37. Kit podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že činidlem pro léčbu srdečního selhání je srdeční glykosid, kličkové diuretikum, thiazidové diuretikum, diuretikum šetřící draslík, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, antagonista receptoru angiotensinu,

22.09.99

nitrovasodilatancium, inhibitor fosfodiesterasy, přímé vasodilatancium, antagonista α_1-adrenergického receptoru, blokátor vápníkového kanálu nebo sympatomimetické činidlo.

38. Kit podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

39. Kit podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 4-(1-ethylpropoxy)-3,6-dimethyl--2-(2,4,6-trimethylfenoxy)pyridin.

40. Kit podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že blokátorem vápníkového kanálu je amlodipin.

41. Kit podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl.

42. Kit podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylfenoxypyridin-4-yl)-(1-ethylpropoxy)amin.

43. Kit podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že blokátorem vápníkového kanálu je amlodipin.