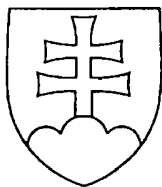


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 10. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **199 51 701.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **27. 10. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP00/10126**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/30327**

(11), (21) Číslo dokumentu:

551-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/415,
A61P 9/10**

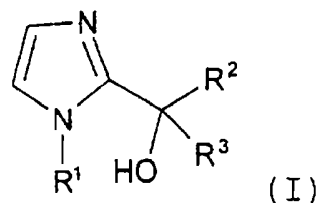
(71) Prihlasovateľ: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt, DE;**

(72) Pôvodca: **Weichert Andreas, Egelsbach, DE;**
Albus Udo, Florstadt, DE;
Jansen Hans-Willi, Niedernhausen, DE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Použitie farmaceutického prípravku obsahujúceho 2-imidazolylsubstituovaných karbinolov na liečenie alebo prevenciu chorôb vyvolaných ischemickými stavmi**

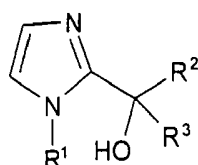
(57) Anotácia:
Použitie 2-imidazolylsubstituovaných karbinolov všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu ischemických stavov. V nich majú R¹, R² a R³ význam uvedený v patentových nárokoch.



Použitie farmaceutického prípravku s obsahom 2-imidazolyl-substituovaných karbinolov na liečenie alebo prevenciu chorôb vyvolaných ischemickými stavmi

Doterajší stav techniky

Nedávno boli zverejnené patentové prihlášky, ktorých predmetom sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

DE-OS 23 05 212 opisuje zlúčeniny podobného zloženia s analgetickou, anorektickou, antiflogistickou a antipyretickou aktivitou. DE-OS 2164919 požaduje ochranu pre anticholesterolový účinok týchto zlúčenín. WO 97 49 704 opisuje zástupcov tejto skupiny zlúčenín s indikáciou rakovinových ochorení, pričom zasahujú do vzťahu vitamínu A a metabolizmu kyselín. JP 63270665 opisuje ich aktivitu proti žalúdočným vredom.

Ani jedno z týchto preduverejnení nepoukazuje na účinok týchto zlúčenín pri ischemických stavoch.

Podstata vynálezu

Vynález opisuje použitie 2-imidazolylsubstituovaných karbinolov všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí v ktorých znamená:

R¹ alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 8 atómov uhlíka, alebo skupinu fenyl-(CH₂)_m-, kde m je 0, 1 alebo 2,

pričom fenylové jadro je nesubstituované alebo obsahuje jeden až tri substituenty zo skupín F, Cl, CH₃ alebo CH₃O,

R^2 a R^3

alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alebo fenylovú skupinu,

pričom fenylové jadro je nesubstituované alebo obsahuje jeden až tri substituenty zo skupín F, Cl, CH_3 alebo CH_3O ,

alebo môžu

R^2 a R^3

tvoriť spoločne kruh, ktorý obsahuje 5 až 6 atómov uhlíka, ktorý je nesubstituovaný alebo na ktorý sú anelované fenylové kruhy,

na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu ischemických stavov.

Výhodne sa používajú zlúčeniny všeobecného vzorca I v ktorých označuje :

R^1 alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje 4 až 6 atómov uhlíka, fenyl alebo benzyl,

pričom fenylové jadro je nesubstituované alebo obsahuje jeden až tri substituenty zo skupín F, Cl, CH_3 alebo CH_3O ,

R^2 a R^3

alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktorá obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka alebo fenyl,

pričom fenylové jadro je nesubstituované alebo obsahuje jeden až tri substituenty zo skupín F, Cl, CH_3 alebo CH_3O ,

alebo

R^2 a R^3

tvoria spoločne s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, fluorén.

Ak obsahuje jeden zo substituentov R^1 , R^2 alebo R^3 stred asymetrie, rozsah vynálezu zahŕňa tak zlúčeniny s konfiguráciou S, ako aj R. Zlúčeniny, ktoré sa používajú podľa vynálezu, môžu byť tak vo forme optických izomérov, ako aj diastereoizomérov, racemátov alebo ich zmesí.

Tieto už známe zlúčeniny sa neočakávane vyznačujú inhibíciou výmeny Na^+/H^+ . Preto sú v dôsledku svojich farmakologických vlastností veľmi vhodné ako antiarytmické liečivá s kardio-protéktívnou zložkou na prevenciu infarktu a na liečenie infarktu, ako aj na liečenie *angina pectoris*, pričom tiež preventívne potláčajú alebo výrazne oslabujú patofyziologické procesy pri vzniku ischemicky vyvolaných poškodení, najmä pri vzniku ischemicky vyvolaných srdcových arytmií. Vzhľadom na svoje ochranné účinky proti patologickým hypoxickým a ischemickým situáciám môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I v dôsledku inhibície bunkového výmenného mechanizmu Na^+/H^+ používané ako liečivá na liečenie poškodení vyvolaných akútnymi alebo chronickými ischemiami alebo takto primárne alebo sekundárne vzniknutých ochorení. To sa týka ich použitia ako liečiv pre operačné výkony, napr. pri transplantáciách orgánov, pričom tieto zlúčeniny sa môžu použiť na ochranu orgánov darcu pred a počas odberu, na ochranu odobratých orgánov, napríklad pri ich úprave fyziologickými kvapalnými kúpeľmi alebo na ich uloženie do týchto kúpeľov, ako aj pri prenose do organizmu príjemcu. Tieto zlúčeniny sú tiež cenné ochranné pôsobiace liečivá pri uskutočňovaní angioplastických operačných výkonov napríklad na srdci, ako aj na periférnych cievach. V zhode so svojím ochranným účinkom proti ischemicky vyvolaným ochoreniam sú zlúčeniny použité podľa vynálezu vhodné aj ako liečivá na liečbu ischemií nervového systému, najmä centrálného nervového

systému, pričom sú napr. vhodné na liečbu náhlej mozgovej príhody alebo edému mozgu. Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca I hodia tiež na liečbu foriem šoku, napríklad alergického, kardiogénneho, hypovolemického a bakteriálneho šoku.

Zlúčeniny používané podľa vynálezu sú účinnými inhibítormi bunkového antiportu sodík - protóny (Na^+/H^+ - exchanger), ktorý je pri mnohých chorobách (esenciálna hypertónia, ateroskleróza, diabetes atď.) zvýšený aj v takých bunkách, ktoré sú ľahko prístupné meraniam, ako napríklad v erytrocytoch, trombocytoch alebo leukocytoch. Zlúčeniny podľa vynálezu sú preto vhodné na použitie ako vynikajúce a jednoduché vedecké nástroje, napríklad ako diagnostiká na stanovenie a rozlíšenie určitých foriem hypertónie, ale tiež aterosklerózy, diabetu atď. Okrem toho sú zlúčeniny všeobecného vzorca I vhodné na preventívnu liečbu na zamedzenie vzniku vysokého tlaku krvi, napríklad esenciálnej hypertónie.

Liečivá, ktoré obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, sa môžu podávať orálne, parenterálne, intravenózne, rektálne alebo inhalačne, pričom výhodný spôsob podávania je závislý od daného stavu ochorenia. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podávať samotné alebo spoločne s galenickými pomocnými látkami tak vo veterinárnej, ako aj v humánnej medicíne.

To, aké pomocné látky sú vhodné pre požadovanú formu liečiva, je odborníkom na základe ich odborných znalostí bežne známe. Okrem rozpúšťadiel, gélotvorných látok, základov pre čapíky, pomocných látok pre tablety a iných nosičov účinných látok sa môžu použiť napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, odpeňovače, látky na úpravu chuti, konzervačné činidlá, činidlá sprostredkujúce rozpúšťanie alebo farbivá.

Na orálnu formu použitia sa aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca I zmiešavajú s vhodnými pomocnými látkami ako sú nosiče, stabilizátory alebo inertné riedidlá a bežnými metódami sa

upravujú do aplikačnej formy ako tablety, dražé, tobolky, vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertný nosič sa môže použiť napr. arabská guma, magnézium, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, mliečny cukor, glukóza alebo škrob, najmä kukuričný škrob. Pri tom môže byť vo forme tak suchého, ako aj vlhkého granulátu. Ako olejové nosiče alebo rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako je slnečnicový olej alebo rybí tuk.

Na subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sa aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca I, prípadne s na tento účel obvyklými látkami ako činidlami spostredkujúcimi rozpúšťanie, emulgátormi alebo ďalšími pomocnými látkami, privedú do roztoku, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napr. voda, fyziologický roztok kuchynskej soli alebo alkoholu napr. etanol, propanol, glycerol, okrem toho roztoky cukrov ako sú roztoky glukózy alebo manitolu alebo aj zmesi rôznych menovaných rozpúšťadiel.

Ako farmaceutické prípravky na podávanie vo forme aerosólov alebo sprejov sú vhodné napríklad roztoky, suspenzie alebo emulzie účinnej látky všeobecného vzorca I použité podľa vynálezu, vo farmaceuticky nezávadnom rozpúšťadle, najmä v etanole alebo vo vode alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel.

Prípravok môže obsahovať podľa potreby ešte aj iné farmaceutické pomocné látky ako tenzidy, emulgátory a stabilizátory, ako aj hnací plyn. Jeden taký prípravok obsahuje účinnú látku zvyčajne v koncentrácii 0,1 až 10, prednostne 0,3 až 3 hmotnostné percentá.

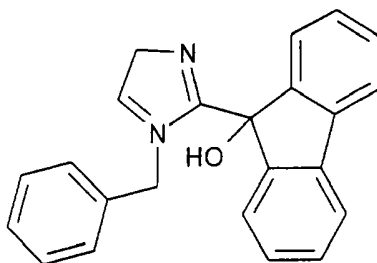
Dávkovanie účinnej látky všeobecného vzorca I, ktorá má byť podávaná, a početnosť podávania závisí od účinnosti a trvania účinku použitých zlúčenín, od druhu a závažnosti liečenej choroby, ako aj pohlavia, veku, hmotnosti a individuálnej vnímavosti liečeného cicavca.

Priemerná denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I pre pacienta s hmotnosťou asi 75 kg je najmenej 0,001 mg/kg, výhodne 0,01 mg/kg, najviac 1 g/kg, výhodne 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri akútnom prepuknutí choroby, napríklad po vzniku srdcového infarktu, môže byť potrebné ešte vyššie a predovšetkým častejšie dávkovanie, napr. až 4 jednotlivé dávky za deň. Najmä, pri i.v. použití, ako aj v prípade pacienta s infarktom na jednotke intenzívnej starostlivosti môže byť potreba až 200 mg za deň.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

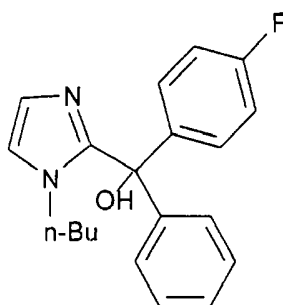
9-(1-benzyl-1*H*-imidazol-2-yl)-9*H*-fluorén-9-ol, bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 149° C, $M^+ + H = 339$



K benzyylimidazolu v tetrahydrofuráne sa pridá pri -70° C 1,2 ekvivalentu *n*-butyllítia. Počas jednej hodiny sa nechá teplota vystúpiť na -20° C a potom sa znovu ochladí na -70° C. Po pridaní 1 ekvivalentu fluorenónu v tetrahydrofuráne sa počas 5 hodín nechá ohriať na teplotu miestnosti. Po spracovaní vodou, extrakcii etylacetátom, nasledujúcim vysušením organických fáz síranom horečnatým a odparením rozpúšťadiel sa získa tuhý žltastý zvyšok. Rozotretím s dietyléterom sa získa tuhá látka, ktorá sa odsaje.

Príklad 2

(1-butyl-1*H*-imidazol-2-yl)-fenyl-4-fluorfenylkarbinol,
 bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 138° C, $M^+ + H = 325$



Pripravuje sa tak, ako je opísané v 1) avšak s použitím *N*-*n*-butylimidazolu a 4-fluorfenylfenylketónu.

Farmakologické údaje

Inhibícia Na^+/H^+ -výmenného mechanizmu králičích erytrocytov

Biele novozélandské králiky (Ivanova) dostávali počas šiestich týždňov štandardnú stravu s 2% cholesterolu, aby bola aktivovaná Na^+/H^+ výmena a mohol sa tak stanoviť plameňovou fotometriou Na^+ -influx do erytrocytov cestou výmeny Na^+/H^+ . Z ušných artérií sa odobrala krv, ku ktorej sa pridalo 25 IU kálium-heparínu, aby nebola zrážanlivá. Časť každej vzorky sa použila na dvojité stanovenie hematokrytu odstredením. Alikvótne podiely vždy po 100 μ l slúžili na meranie východiskového obsahu Na^+ v erytrocytoch.

Na stanovenie influxu sodíka senzitívneho na amilorid sa inkubovalo 100 μ l každej vzorky krvi vždy v 5 ml hyperosmolárneho média obsahujúceho soľ a sacharózu (mmol/l : 140 NaCl, 3 KCl, 150 sacharózy, 0,1 ouabainu, 20 tris-hydroxymetylaminometánu) pri pH 7,4 a 37 °C. Erytrocyty sa potom premyli trikrát ľadovým roztokom $MgCl_2$ -ouabainu (mmol/l : 112 $MgCl_2$, 0,1 ouabainu) a hemolyzovali v 2,0 ml destilovanej vody. Obsah vnútrobunkového sodíka sa stanovil plameňovou fotometriou.

Netto-influx Na^+ sa vypočítal z rozdielu medzi východiskovými hodnotami sodíka a obsahom sodíka v erytrocytoch. Influx sodíka, ktorý môže byť potlačený amiloridom zodpovedal rozdielu obsahu sodíka v erytrocytoch po inkubácii s a bez amiloridu $3 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$. Týmto spôsobom sa tiež postupovalo v prípade zlúčenín podľa vynálezu.

Inhibícia Na^+/H^+ výmenného mechanizmu:

Príklad	$\text{IC}_{50} (\mu\text{mol/l})$
1:	9,3
2:	< 50

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1 alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 8 atómov uhlíka, alebo skupinu fenylo- $(CH_2)_m$ -, kde m je 0, 1 alebo 2,

pričom fenylové jadro je nesubstituované alebo obsahuje jeden až tri substituenty zo skupín F, Cl, CH_3 alebo CH_3O ,

R^2 a R^3

alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, alebo fenylovú skupinu,

pričom fenylové jadro je nesubstituované alebo obsahuje jeden až tri substituenty zo skupín F, Cl, CH_3 alebo CH_3O ,

alebo môžu

R^2 a R^3

tvoriť spoločne kruh, ktorý obsahuje 5 až 6 atómov uhlíka,

ktorý je nesubstituovaný alebo na ktorý sú anelované fenylové kruhy

a ich farmaceuticky prijateľných solí na výrobu liečiva na

liečbu alebo prevenciu chorôb ovplyvnených ischemickými stavmi.

2. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu srdcového infarktu.

3. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu choroby *angina pectoris*.

4. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu ischemických stavov srdca.

5. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu ischemických stavov periférneho a centrálného nervového systému a náhlej mozgovej príhody.

6. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu ischemických stavov periférnych orgánov a končatín.

7. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie šokových stavov.

8. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na použitie pri chirurgických operáciách a transplantáciách orgánov.

9. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na konzervovanie a uloženie transplantátov pre chirurgické výkony.