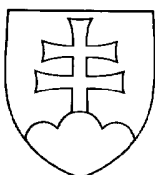


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **3471-91**
(22) Dátum podania: **15.11.91**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 40 36 706.1**
(32) Dátum priority: **17.11.90**
(33) Krajina priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia: **17.06.92**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **08.11.99**
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 304

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶

A 61K 31/415
A 61K 31/41

(73) Majiteľ patentu: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Heitsch Holger, Dr., Hofheim am Taunus, DE;**
Henning Rainer, Dr., Hattersheim am Main, DE;
Linz Wolfgang, Dr., Mainz, DE;
Schölkens Bernward, prof. Dr., Kelkheim/Taunus, DE;
Urbach Hansjörg, Kronberg/Taunus, DE;

(54) Názov vynálezu: **Liečivo na kardiálnu, ako i vaskulárnu hypertrofiu a/alebo hyperpláziu**

(57) Anotácia:
Použitie zlúčenín zo skupiny zahŕňajúcej 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]imidazol, 2-n-butyl-5-karboxy-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazol, 2-n-butyl-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloro-5-hydroxymetyl-imidazol a 2-n-butyl-5-karboxy-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloroimidazol, alebo ich fyziologicky prijateľných solí na výrobu liečiva na liečenie kardiálnej a vaskulárnej hypertrofie a/alebo hyperplázie.

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia blokátorov angiotenzín-II-receptorov na výrobu liekov na liečenie kardiálnej, ako i vaskulárnej hypertrofie a/alebo hyperplázie.

Doterajší stav techniky

Z EP-A 028 833, EP-A 028 834, EP-A 323 841, EP-A 324 377, EP-A 291 969, US-A 4 355 040, US-A 4 880 804 a US-A 4 916 129 ako i z J. Med. Chem., zv. 33, 1312 (1990), Hypertension, zv. 13, 489 (1989), Hypertension, zv. 14, 348, Rev., zv. 7, 285 (1989), Mol. Pharmacol., zv. 37, 347 (1990), Exp. Ther., zv. 250, 867 (1989), J. Pharmacol. Exp. Ther., zv. 252, 711 (1990), J. Pharmacol. Exp. Ther., zv. 252, 719 (1990) a J. Pharmacol. Exp. Ther., zv. 252, 726 (1990) sú známe ako antihypertenzíva a prostriedky na liečenie srdcovej nedostatočnosti substituované imidazoly, pyroly a triazoly.

Podstata vynálezu

S prekvapením sa zistilo, že zlúčeniny typov týchto štruktúr sú okrem toho vysoko účinné a vysoko špecifické kardioprotektíva, ktoré sú schopné odstrániť hypertrofiu a hyperpláziu hladkého svalstva ciev a srdcového svalu.

Predmetom predloženého vynálezu je použitie zlúčenín zo skupiny zahŕňajúcej:

2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]imidazol,

2-n-butyl-5-karboxy-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]imidazol,

2-n-butyl-1-[(2'-karboxy-bifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloro-5-hydroxymetyl-imidazol a

2-n-butyl-5-karboxy-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloroimidazol,

alebo ich fyziologicky prijateľných solí na výrobu liekov na liečenie kardiálnej a vaskulárnej hypertrofie a/alebo hyperplázie.

Pod pojmom fyziologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa chápu tak ich organické, ako i anorganické soli, ktoré sú opísané napríklad v Remington Pharmaceutical Sciences, 17, vyd., str. 1418 (1985). Na základe fyzikálnej a chemickej stálosti a rozpustnosti sú pre kyslé skupiny výhodné okrem iného sodné soli, draselné soli, vápenaté soli a amonné soli; pre bázičné skupiny sú okrem iného vhodné soli s kyselinou soľnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou uhličitou alebo sulfónovými kyselinami, ako i kyselinou octovou, kyselinou citrónovou, kyselinou benzoovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou vínou, kyselinou p-toluénsulfónovou.

Opísané antagonisty angiotenzín-II-receptorov sa môžu použiť u cicavcov ako opíc, psův, mačiek, krýs, ľudí atď. Zlúčeniny vhodné na použitie podľa vynálezu sa upravujú podľa účelu použitia bežným spôsobom na farmaceutické preparáty. Môžu sa používať vo zvyčajných formách na podávanie ako napríklad kapsuly, tabletky, dražé, roztoky, masti, emulzie, ale i v depotnej forme. Účinná látka môže prípadne existovať i vo forme mikrokapsúl. Preparáty môžu obsahovať fyziologicky znesiteľné organické, prípadne anorganické pomocné prostriedky, prípadne prísady, ako napríklad prostriedky napomáhajúce granulovaniu, lepidlá, spojivá, klzné prostriedky, prostriedky napomáhajúce vy-

tvoreniu suspenzií, rozpúšťadlá, antibakteriálne prostriedky, zmäčadlá a konzervačné prostriedky.

Liečenie sa môže vykonávať tak cez sliznicu, ako i parenterálne. Výhodné sú perorálne a parenterálne formy použitia (ako i. v. alebo i. m.).

Pre perorálnu formu použitia sa účinné zlúčeniny zmiešavajú so zvyčajnými prísadami, ako nosičmi, stabilizátormi alebo inertnými zriedčivami a bežnými metódami sa spracovávajú na formy vhodné na podávanie, ako tabletky, dražé, zasúvacie kapsuly, vodné, alkoholické alebo olejové suspenzie alebo vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče sa môžu používať napríklad arabská guma, uhličitán horečnatý, fosforečnan draselný, mliečny oker, glukóza alebo škrob, hlavne kukuričný škrob. Pritom sa príprava môže vykonávať vo forme suchého alebo vlhkého granulátu. Ako olejové nosiče alebo rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo zvieracie oleje, ako napríklad slnečnicový olej alebo rybí tuk.

Na subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sa aktívne zlúčeniny alebo ich fyziologicky znesiteľné soli prevádzajú, prípadne s látkami, bežnými na tento účel, ako prostriedky na prevádzanie do roztoku, emulgátormi alebo ďalšími pomocnými látkami, na roztoky, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlá pre aktívne kombinácie a zodpovedajúce znesiteľné soli prichádzajú do úvahy: voda, fyziologické roztoky kuchynskej soli alebo alkoholy, napríklad etanol, propándiol alebo glycerol, okrem týchto i roztoky cukru ako roztoky glukózy alebo manitu, alebo i zmesi rôznych uvedených rozpúšťadiel.

Zlúčeniny sa podávajú výhodne v dávkach 0,1 až 100 mg/kg, pričom jednotlivé dávky sa podávajú výhodne v množstve 0,1 až 50 mg, hlavne potom 1 až 30 mg, a to naraz až trikrát denne.

Pokus

Účinok drasenej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl) bifenyl-4-yl)-metyl]imidazolu (zlúčenina III) na vývoj a regresiu kardiálnej hypertrofie krýs

Metóda

Pri bdelych krýsach bola vyvolaná záťažou abdominálnej aorty (brušnej aorty) hypertrofia srdca (zväčšenie srdca). Po tom, čo sa táto plne rozvinula, dostali skupiny zvierat za 6 týždňov 3 mg/kg zlúčeniny III, ktorá im bola podaná v pitnej vode. Pri preventívnom pokuse začala dávka antagonistov pôsobiť ihneď, pri regresnom pokuse oproti tomu až za 6 týždňov po vzniku stenózy aorty. Kontrolné skupiny bez podania látky (CON) a zdanlivo operované zvieratá (SHAM) boli posudzované spoločne. Po skončení času určeného na pozorovanie boli zvieratá usmrtené a zisťovala sa hmotnosť srdca, hrúbka steny ľavej srdcovej komory a obsah proteínu v myokarde (srdcovej svalovine).

Výsledky pokusu

	Prevencia (n : 17)			Regresia (n : 18)		
	SHAM	CON	III	SHAM	CON	III
MAB	92 ± 2*	153 ± 4 #	118 ± 3 #*	97 ± 3*	134 ± 4	111 ± 3*
HG	316 ± 9*	426 ± 15 #	392 ± 10 #*	303 ± 10*	398 ± 11 #	353 ± 15 #
Δ HG %	-	+35 % #	+24 % #*	-	+31 % #	+17 % *

P < 0,05 = oproti kontrolnej skupine; oproti zdanlivej kontrole

ΔHG = hmotnosť srdca (mg/100g telesnej hmotnosti); MAB = stredný arteriálny tlak krvi (mm Hg).

V tejto tabuľke uvedené signifikantné zmeny v percentuálnych hodnotách δ HG 24 %, prípadne 17 %, dokladajú preventívny, ako i regresívny účinok zlúčeniny III vzhľadom na kardiálnu hypertrofiu.

Nasledujúce príklady uvádzajú formy použitia na liečenie kardiálnej a vaskulárnej hypertrofie a hyperplázie. Zlúčeniny sa môžu podávať v zodpovedajúcich aplikačných formách.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Výroba prostriedku používaného podľa vynálezu na perorálne použitie pri liečení kardiálnej, ako i vaskulárnej hypertrofie a hyperplázie.

Vyrobí sa 1 000 tabletiiek, ktoré obsahujú po 20 mg draselskej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-metyl)]-imidazolu s nasledujúcimi pomocnými prostriedkami:

draselná soľ 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu	20,0 g
kukurický škrob	140,0 g
želatína	7,5 g
mikrokryštalická celulóza	2,5 g
magnéziumstearát	2,5 g

Draselná soľ 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu a kukuričný škrob sa zmiešajú s roztokom želatíny. Zmes sa usuší a rozomelie na granulát. S granulátom sa zmieša mikrokryštalická celulóza a magnéziumstearát. Vzniknutý granulát sa zlisuje na 1 000 tabletiiek, pričom každá tabletká obsahuje 20 mg antagonistu angiotenzín-II-receptora. Tieto tabletky sa môžu používať na liečenie kardiálnej, ako i vaskulárnej hypertrofie a hyperplázie.

Príklad 2

Analogicky ako v príklade 1 sa vyrobí 1 000 tabletiiek, ktoré obsahujú po 3 mg draselskej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu tým, že sa použijú 3 g tejto zlúčeniny vo várke opisanej v príklade 1.

Príklad 3

Želatinové kapsuly, ktoré obsahujú po 20 mg draselskej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu sa plnia nasledujúcou zmesou:

draselná soľ 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu	20 g
káliumstearát	1 mg
laktóza	214 mg

Tieto kapsuly sa môžu používať na liečenie kardiálnej, ako i vaskulárnej hypertrofie a hyperplázie.

Príklad 4

Analogicky ako v príklade 3 sa s použitím 3 g účinnej látky vyrobí želatinové kapsuly, ktoré obsahujú po 3 mg draselskej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu.

Príklad 5

Ďalej sa opisuje výroba injekčného roztoku na liečenie kardiálnej, ako i vaskulárnej hypertrofie a hyperplázie:

draselná soľ 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu	1 g
--	-----

metylparabén	5 g
propylparabén	5 g
nátriumchlorid	25 g
voda na injekcie	5 l

Draselná soľ 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu, konzervačnej látky a nátriumchlorid sa rozpustia v 3 l vody na injekcie a doplní sa na 5 l vodou na injekcie. Roztok sa sterilne sfiltruje a naplní sa do vopred asepticky vystერი- zovaných fľaštičiek, ktoré sa uzatvoria sterilizovanými gumovými zátkami. Každá fľaštička obsahuje 5 ml roztoku.

Príklad 6

Tabletky, ktoré sa môžu používať na liečenie kardiálnej, ako i vaskulárnej hypertrofie a hyperplázie, sa vyrábajú tak, ako je to opísané v príklade 1, s tou výnimkou, že sa namiesto draselskej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu alebo draselskej soli 2-n-butyl-1-(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloro-5-hydroxymetylimidazolu použije draselná soľ 2-n-butyl-5-karboxy-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloroimidazolu alebo zodpovedajúcej sodnej soli.

Príklad 7

Injekčný roztok sa vyrobí analogicky, ako to bolo opísané v predpise podľa príkladu 5 s výnimkou, že sa namiesto draselskej soli 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu, draselskej soli 2-n-butyl-5-karboxy-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu alebo draselskej soli 2-n-butyl-1-(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloro-5-hydroxymetylimidazolu použije draselná soľ 2-n-butyl-5-karboxy-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloroimidazolu alebo zodpovedajúce sodné soli.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie blokátorov angiotenzín-II-receptorov zo skupiny zahŕňajúcej 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]imidazol, 2-n-butyl-5-karboxy-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazol, 2-n-butyl-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloro-5-hydroxymetyl-imidazol a 2-n-butyl-5-karboxy-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloroimidazol, alebo ich fyziologicky prijateľných solí na výrobu liečiva na liečenie kardiálnej a vaskulárnej hypertrofie a/alebo hyperplázie.

2. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa použije 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazol alebo 2-n-butyl-5-karboxy-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazol alebo ich fyziologicky prijateľné soli.

3. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa použije 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazol alebo jeho fyziologicky prijateľné soli.

4. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa použije draselná soľ 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl]-imidazolu.

5. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že sa použije draselná soľ 2-n-butyl-5-

-karboxy-4-chloro-1-[(2'-/1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]-
-metyl]-imidazolu.

6. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c e**
s a t ý m, že sa použije sodná soľ 2-n-butyl-1-[(2'-
-karboxybifenyl-4-yl)-metyl]-4-chloro-5-hydroxymetyli-
imidazolu.

7. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c e**
s a t ý m, že sa použije sodná soľ 2-n-butyl-5-karboxy-
-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)metyl]-4-chloro-imidazolu.

Koniec dokumentu
