

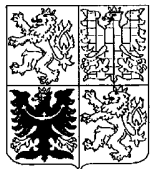
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 -2448

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.01.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.01.1997 28.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/034927 1997/9704197**

(33) Země priority: **US GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/00534**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/30216**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/41
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47
A 61 K 31/505
A 61 K 31/535
A 61 K 38/04
A 61 P 9/04

(71) Přihlašovatel:

MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ,
US;

(72) Původce:

Beere Polly A., Rahway, NJ, US;
Chang Paul I., Rahway, NJ, US;
Pitt Bertram, Rahway, NJ, US;
Rucinska Ewa J., Rahway, NJ, US;
Segal Robert, Rahway, NJ, US;
sharma Divakar, Rahway, NJ, US;
Snaveley Duane B., Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití antagonistů receptorů angiotensinu II

(57) Anotace:

Antagonisté receptoru angiotensinu II se mohou použít pro snížení a prevenci úmrtnosti a náhlé smrti u pacientů se symptomatickou srdeční poruchou. Bylo zjištěno, že losartan ve formě draselné soli snižuje úmrtnost a nutnost hospitalizace pacientů se symptomatickou srdeční poruchou.

CZ 1999 - 2448 A3

Použití antagonistů receptorů angiotensinu II

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu snížení úmrtnosti podáváním terapeuticky účinného množství antagonisty angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce.

Dosavadní stav techniky

Ukázalo se, že inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (angiotensin-converting-enzyme, ACE) snižují nemocnost a úmrtnost u pacientů s chronickým selháním srdce a systolickou dysfunkcí levé komory stejně jako u pacientů po infarktu myokardu, viz The CONSENSUS Trial Study Group, Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure, Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) N. Engl. J. Med. 1987; 316: 1429 - 1435; The SOLVD Investigators, Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure, N. Engl. J. Med. 1991; 325: 293 - 302; The SOLVD Investigators, Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions, N. Engl. J. Med. 1992; 327: 685 - 691; Cohn J. N., Johnson G., Ziesche S., a další, A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure, N. Engl. J. Med. 1991; 325: 303 - 310; Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A., a další, jménem SAVE Investigators, Effect of kaptopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, Results of the Survival a Ventricular Enlargement Trial, N. Engl. J. Med. 1992; 327: 669 - 677; The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators, Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors

of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 812 - 828; Fonarow G. C., Chelimsky-Fallick C., Warner Stevenson L., a další, Effect of direct vasodilation with hydralazin versus angiotensin-converting enzyme inhibition with kaptopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 842 - 850; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115 - 1122; ISIS Collaborative Group OU. ISIS-4: Randomized study of oral isosorbide mononitrate in over 50,000 patients with suspected acute myocardial infarction, Circulation 1993; 88: 1394.)

Přínos inhibitorů ACE byl připisován blokování produkce angiotensinu II a/nebo snížení rozkladu bradykininu, viz Pitt B., Chang P., Timmermans P., Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) Trial, Cardiovascular Drugs and Therapy 1995; 9: 693 - 700; Gavras I., Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition, Kidney Int. 1992; 42: 1020 - 1029. Ukázalo se, že bradykinin má prospěšné účinky spojené s uvolňováním oxidu dusnatého a prostacyklinu, které může přispívat k hemodynamickým účinkům inhibice ACE. Bradykinin však také může být odpovědný za některé nepříznivé účinky spojené s používáním inhibitorů ACE, jako je kašel, žilní otok, ledvinová dysfunkce a snížený krevní tlak, viz Pitt B., Chang P., Timmermans P., Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE), Trial. Cardiovascular Drugs and Therapy 1995; 9: 693 - 700; Gavras I., Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition, Kidney Int. 1992; 42: 1020 - 1029; Israili Z. H., Hall W. D., Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, A review of the literature and pathophysiology, Ann Intern. Med. 1992; 117: 234 - 242; Chalmers D., Dombey S. L., Lawson D. H., Post-

marketing surveillance of kaptopril (for hypertension): a preliminary report., Br. J. Clin. Pharmacol. 1987; 24: 343 - 349; Lacourciere Y., Brunner H., Irwin R., a další, and the Losartan Cough Study Group. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough, J. Hypertension, 1994; 12: 1387 - 1393. Tyto nepříznivé účinky mohou částečně způsobovat skutečnost, že inhibitory ACE se používají u méně než 30 % pacientů se srdečním selháním přes jejich prokázané klinické účinky, viz Stafford R. S., Saglam D., Blumenthal D., Low rates of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure, Circulation 1996; 94: 1-194 (abstrakt).

Vývoj orálně účinných nepeptidových antagonistů receptoru angiotensinu II typ 1 jako je losartan poskytl příležitost blokovat receptor angiotensinu II type 1 specificky bez zvýšení hladin bradykinin, viz Timmermans P., Wong P. C., Chiu A. T., a další, Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists, Pharmacol. Reviews 1993; 45: 205 - 251. Protože angiotensin II může být produkován alternativními biochemickými cestami, losartan může nabídnout další výhody ve srovnání s léčením inhibitory ACE, u nichž může být blokáda účinků angiotensidu II neúplná, viz Miura S., Ideishi M., Sakai T., a další, Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans, J. Hypertension 1994; 12: 1177 - 1181; Urata H., Kinoshita A., Misono K. S., Bumpus F. M., Husain A., Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human chymase, J. Biol. Chem. 1990; 265: 22348 - 22357; Urata H., Strobel F., Ganten D., Widespread tissue distribution of human chymase, J. Hypertension 1994; 12: S17 - S22; Aldigier J. C., Huang H., Dalmay F., a další, Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans, J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 21: 289 - 295. Losartan je indikován pro léčbu hypertenze v mnoha zemích a v dřívějších studiích u pacientů s příznaky selhání srdce poskytoval losartan prospěšné hemodynamické účinky jak při akutním, tak i při

chronickém podávání, viz Crozier I., Ikram H., Awan N., a další, Losartan in heart failure: Hemodynamic effects and tolerability. Circulation 1995; 91: 691 - 697; a Gottlieb S. S., Dickstein K., Fleck E., a další, Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure, Circulation 1993; 88: 1602 -1609.

Pro srovnání vlivu na renální funkci, nemocnost/úmrtnost a snášenlivost při dlouhodobém léčení losartanem ve srovnání s kaptopilem u starších pacientů s příznaky selhání srdce byla provedena studie The Evalution of Losartan In The Elderly (ELITE) Study.

Podstata vynálezu

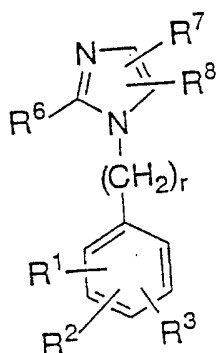
Předkládaný vynález poskytuje snížení úmrtnosti podáváním terapeuticky účinného množství antagonisty angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce. Vynález dále poskytuje způsob snížení náhlé srdeční smrti podáním terapeuticky účinného množství angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce. Vynález dále popisuje způsob snížení úmrtnosti a náhlé srdeční smrti podáváním účinného množství antagonisty angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce. Vynález dále popisuje způsob prevence náhlé srdeční smrti podáváním terapeuticky účinného množství antagonisty angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce. Vynález dále popisuje způsob omezení hospitalizace podáváním terapeuticky účinného množství antagonisty angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce.

Podrobný popis vynálezu

Vynález se týká způsobu snížení úmrtnosti podáváním terapeuticky účinného množství antagonisty angiotensinu II pacientovi s příznaky selhání srdce.

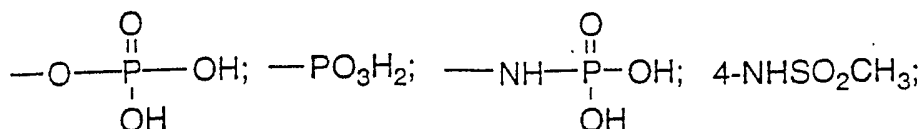
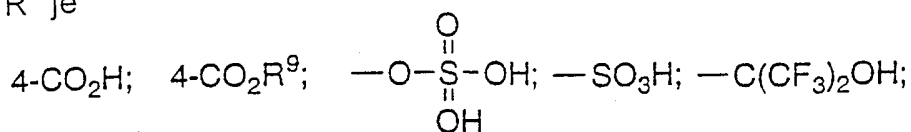
Jedním z provedení vynálezu je způsob snížení úmrtnosti podáváním účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II zvoleného ze skupiny: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, H0E720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRBO57, LY266099, LY301875, PD123177, PD126055, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498, a YM31472 pacientovi s příznaky selhání srdce. Výhodnými antagonisty receptoru angiotensinu II využitelnými v uvedeném způsobu jsou: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

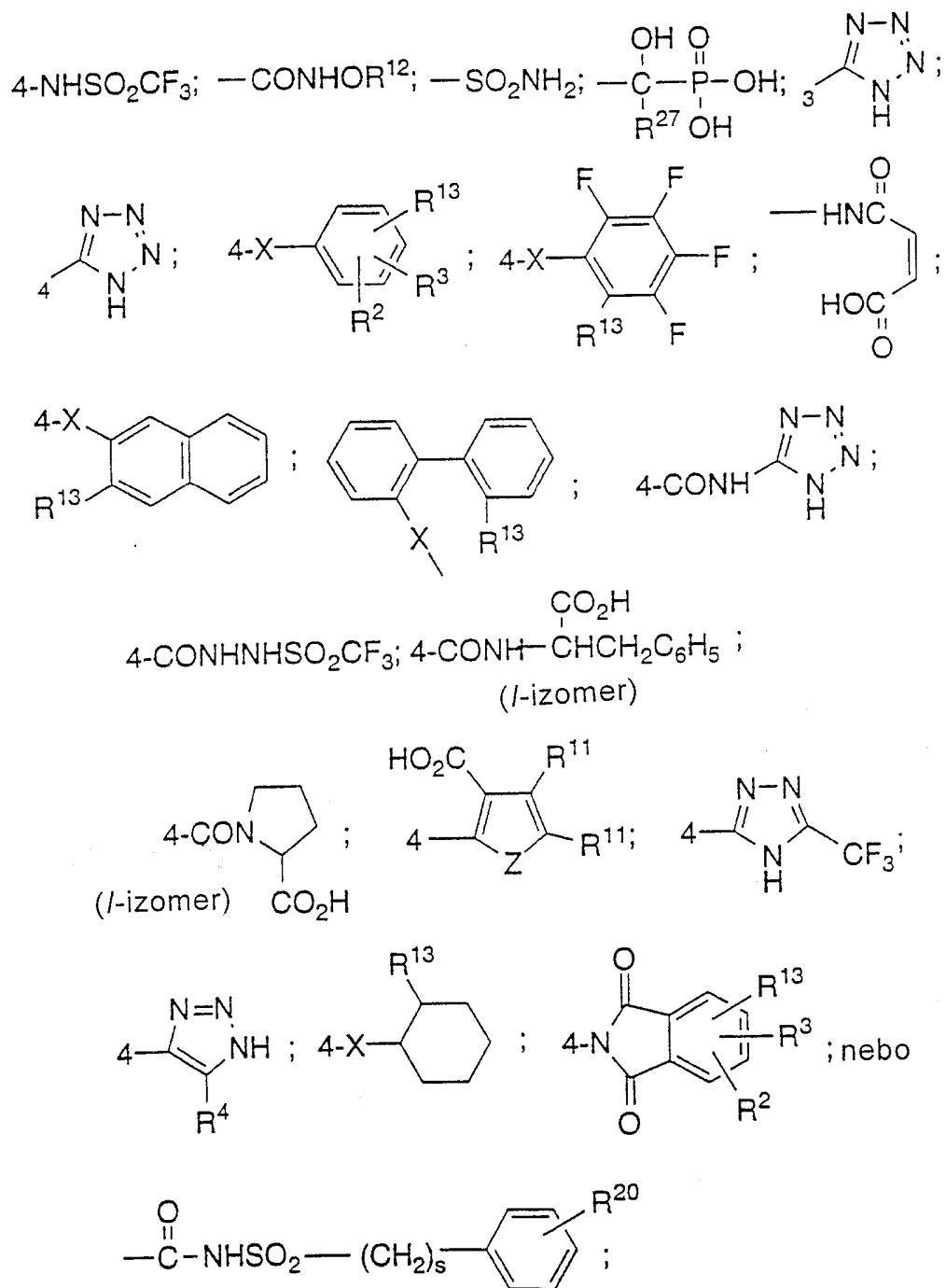
Další provedení vynálezu je způsob snížení úmrtnosti podáváním pacientovi s příznaky selhání srdce terapeuticky účinného množství imidazolového antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I



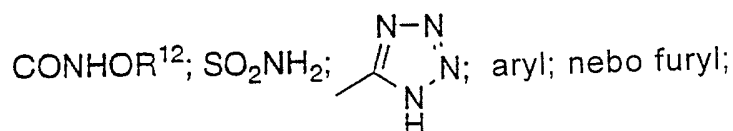
kde

R^1 je





R^2 je H; Cl; Br; I; F; NO_2 ; CN; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;
 acyloxy s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;
 CO_2H ; CO_2R^9 ; HNSO_2CH_3 ; NHSO_2CF_3 ;



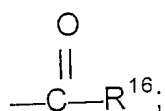
R^3 je H; Cl, Br, I nebo F; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 je CN, NO_2 nebo CO_2R^{11} ;

R^5 je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl s 2 až 4 atomy uhlíku;

R^6 je alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl s 3 až 10 atomy uhlíku nebo stejné skupiny substituované F nebo CO_2R^{14} ; cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl s 4 až 10 atomy uhlíku; cykloalkylalkenyl nebo cykloalkylalkynyl s 5 až 10 atomy uhlíku; $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$ popřípadě substituovaný skupinou F nebo CO_2R^{14} ; benzyl substituovaný na fenylovém kruhu 1 nebo 2 atomy halogenu, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitro;

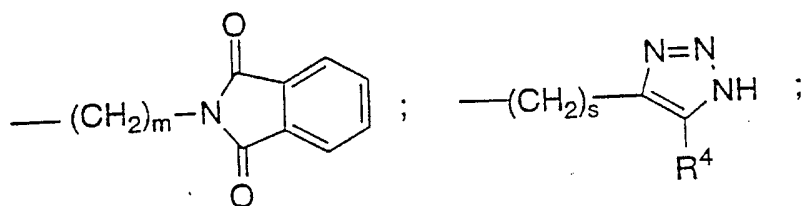
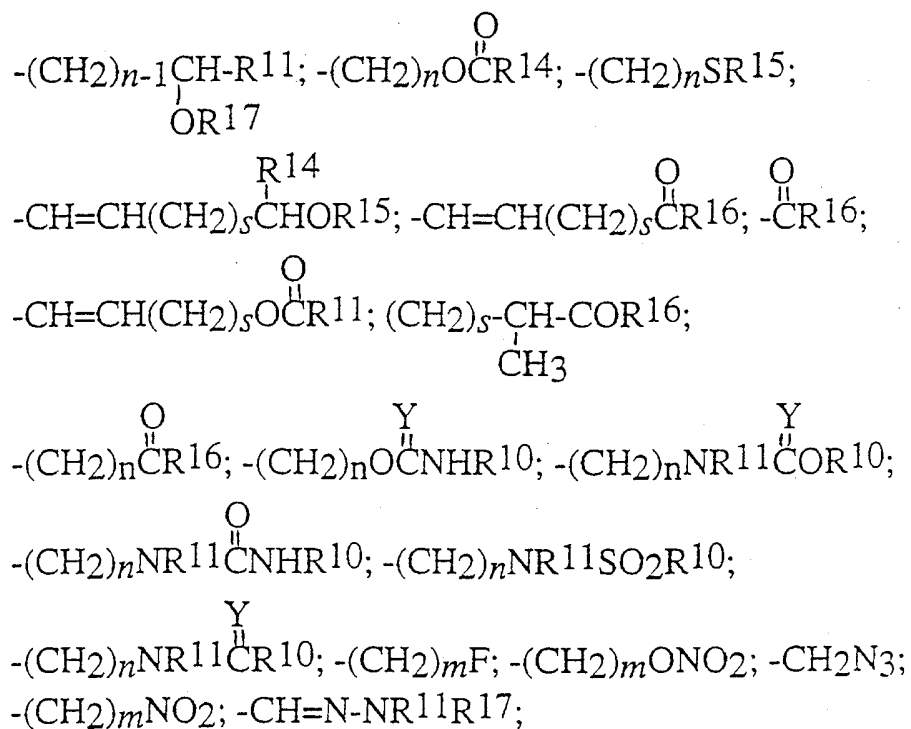
R^7 je H, F, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kde $v = 1 - 6$, C_6F_5 ; CN;

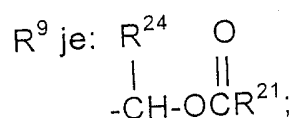
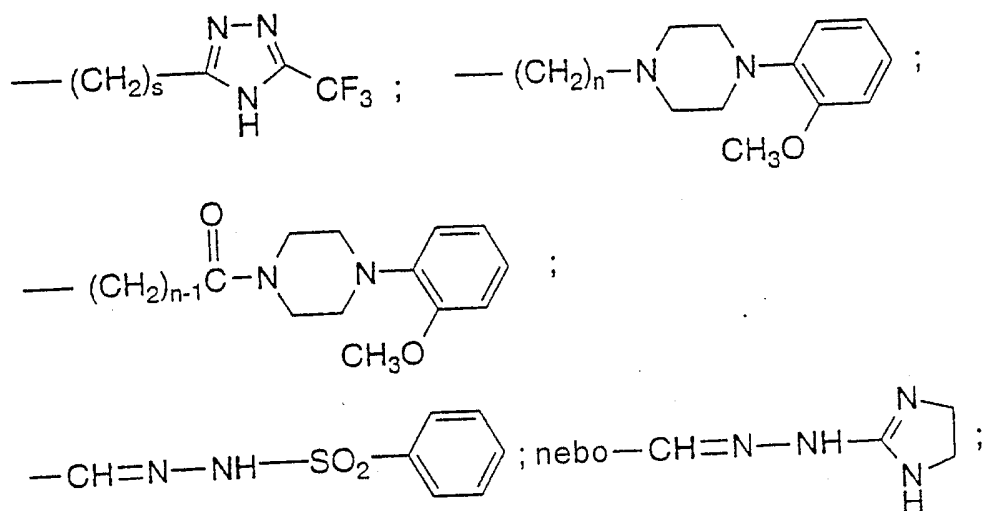


přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; fenyl nebo fenylalkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku; nebo substituovaný fenyl nebo substituovaný fenylalkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, substituované jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CF_3 a COOR , kde R je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

R^8 je H, CN, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 10 atomy uhlíku, nebo stejné skupiny substituované skupinou F; fenylalkenyl, kde alifatická část obsahuje 2 až 6 atomů uhlíku; $-(\text{CH}_2)_m\text{-imidazol-1-yl}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{-1,2,3-triazolyl}$

případně substituovaný jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z CO_2CH_3 nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;
 $-(\text{CH}_2)_s$ tetrazolyl;



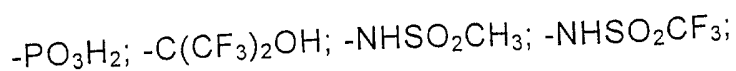
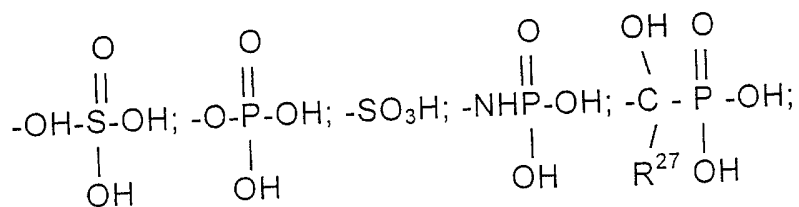


R^{10} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1-adamantyl, 1-naftyl, 1-(1-naftyl)ethyl, nebo $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$;

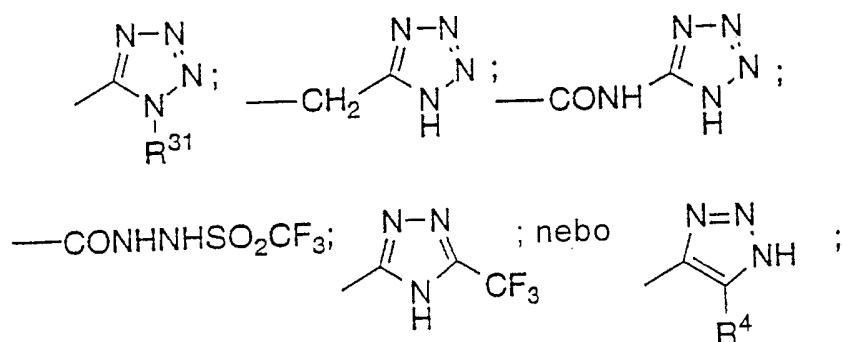
R^{11} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^{12} je H, methyl nebo benzyl;

R^{13} je $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{R}^9$; $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$;



-NHCOCF₃; -CONHOR¹²; -SO₂NH₂;



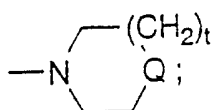
R¹⁴ je H, alkyl nebo perfluoralkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R¹⁵ je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, acyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenacyl;

R¹⁶ je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷, nebo NR¹⁸R¹⁹;

R¹⁷ je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

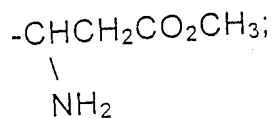
R¹⁸ a R¹⁹ jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, α-methylbenzyl, nebo tvoří spolu s atomem dusíku kruh vzorce



Q je NR²⁰, O nebo CH₂;

R²⁰ je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

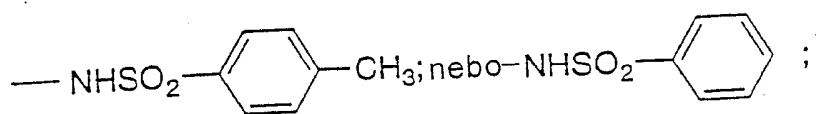
R²¹ je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, -NR²²R²³, nebo



R^{22} a R^{23} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl, nebo mohou spolu tvořit skupinu $(\text{CH}_2)_u$, kde u je 3 - 6;

R^{24} je H, CH_3 nebo $-\text{C}_6\text{H}_5$;

R^{25} je $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, OR^{28} , NHCONH_2 , NHCSNH_2 ,



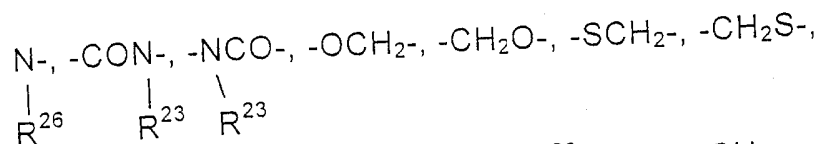
R^{26} je atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl nebo allyl;

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle vodík, alkyl s 1 až 5 atomy vodíku, nebo fenyl;

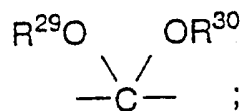
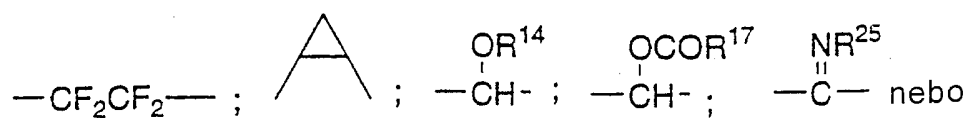
R^{29} a R^{30} jsou nezávisle alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mohou spolu tvořit skupinu $-(\text{CH}_2)_q$;

R^{31} je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^{32}$;

X znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, skupinu $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$,



$-\text{NHC}(\text{R}^{27})(\text{R}^{28})-$, $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CF}=\text{CF}-$,
 $-\text{CH}=\text{CF}-$, $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{27})(\text{R}^{28})\text{NH}-$,



Y je O nebo S;

Z je O, NR^{11} , nebo S;

m je 1 až 5;

n je 1 až 10;

p je 0 až 3;

q je 2 až 3;

r je 0 až 2;

s je 0 až 5;

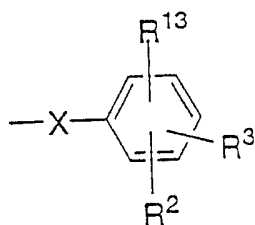
t je 0 nebo 1;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin;

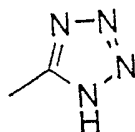
za předpokladu, že:

(1) skupina R^1 není v poloze ortho;

(2) jestliže R^1 je skupina

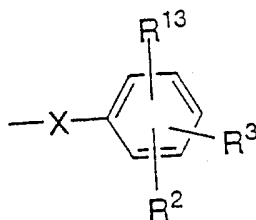


X znamená jednoduchou vazbu, a R^{13} je CO_2H , nebo skupina



potom R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta; nebo jestliže R^1 a X jsou jak bylo uvedeno výše a R^{13} je skupina NHSO_2CF_3 nebo NHSO_2CH_3 , skupina R^{13} musí být v poloze ortho;

(3) jestliže skupina R^1 je

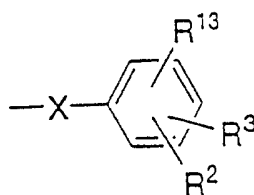


a X není jednoduchá vazba, potom musí být skupina R^{13} v poloze ortho, kromě případu, že $X = \text{NR}^{23}\text{CO}$ a R^{13} je NHSO_2CF_3 nebo NHSO_2CH_3 , kdy R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta;

(4) jestliže R^1 je skupina $4\text{-CO}_2\text{H}$ nebo její sůl, R^6 nemůže být S-alkyl;

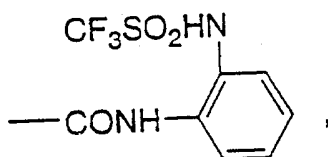
(5) jestliže R^1 je $4\text{-CO}_2\text{H}$ nebo její sůl, substituent v poloze 4 imidazolového kruhu nemůže být CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, nebo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

(6) jestliže R^1 je skupina



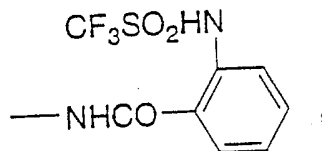
X je skupina $-\text{OCH}_2-$, a R^{13} je skupina $2\text{-CO}_2\text{H}$, a R^7 je H,
potom R^6 není $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$;

(7) jestliže R^1 je skupina



a R^6 je n-hexyl, potom R^7 a R^8 nejsou obě současně atom
vodíku;

(8) jestliže R^1 je skupina

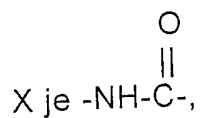
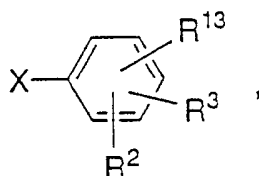


R^6 není methoxybenzyl;

(9) skupina R^6 není $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo CH_2OH ;

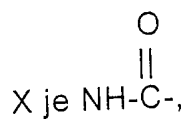
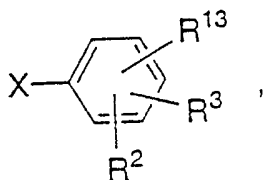


(10) jestliže $r = 0$, skupina R^1 je



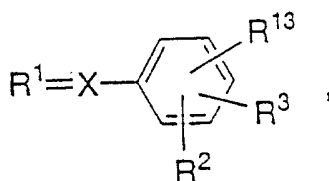
R^{13} je 2- NHSO_2CF_3 , a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

(11) jestliže $r = 0$, R^1 je skupina



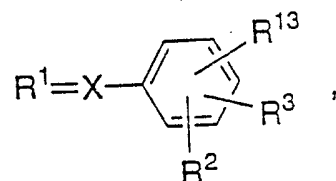
R^{13} je 2- COOH , a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

(12) jestliže $r = 1$,



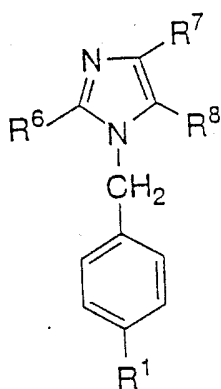
X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



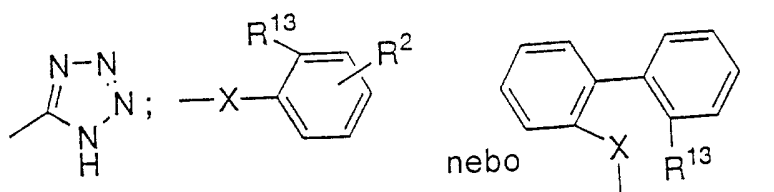
X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

Výhodné provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, který využívá imidazolového antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I:



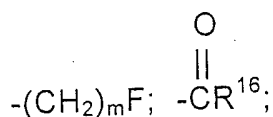
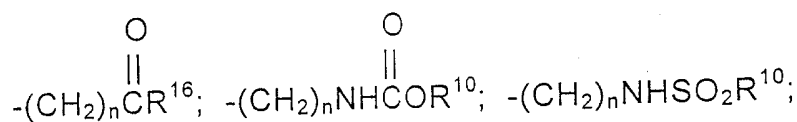
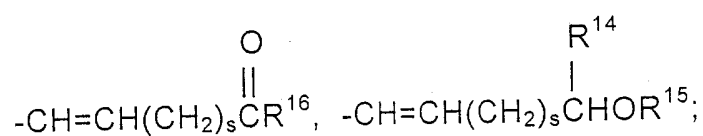
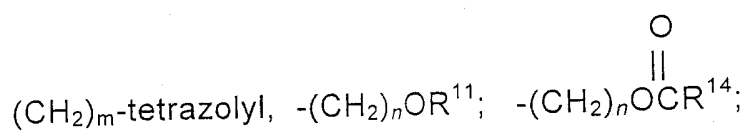
kde:

R^1 je $-CO_2H$; $-NHSO_2CF_3$;

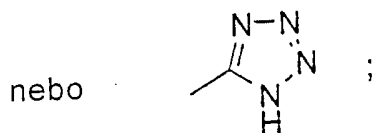


R^6 je alkyl s 3 až 10 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 10 atomy uhlíku, alkinyl s 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, benzyl substituovaný na fenylovém kruhu až dvěma skupinami zvolenými ze skupiny alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a nitro;

R^8 je fenylalkenyl, kde alifatická část je 2 až 4 atomy uhlíku, $-(CH_2)_m$ -imidazol-1-yl, $-(CH_2)_m$ 1,2,3-triazolyl popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z CO_2CH_3 nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

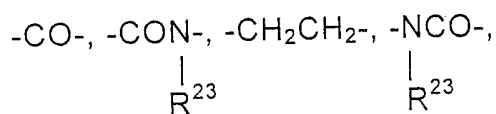


R^{13} je $-CO_2H$, $-CO_2R^9$, $NHSO_2CF_3$; SO_3H ;



R^{16} je H, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, OR^{17} , nebo $NR^{18}R^{19}$;

X je jednoduchá vazba uhlík-uhlík,



$-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ nebo $\text{CH}=\text{CH}-$;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Další výhodné provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, který využívá imidazolového antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I, kde:

R^2 je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, nebo alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

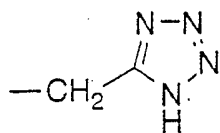
R^6 je alkyl, alkenyl nebo alkynyl s 3 až 7 atomy uhlíku;

R^7 je H, Cl, Br, $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kde $v = 1 - 3$, nebo $-\text{CR}^{16}$;

R^8 je $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{11}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{OCR}^{14}$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOR}^{15}$;

$-(\text{CH}_2)_m\text{CR}^{16}$; $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^{10}$;

$-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$;

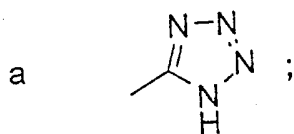


;nebo $-\text{COR}_{16}$;

R^{10} je CF_3 , alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl;

R^{11} je H, nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

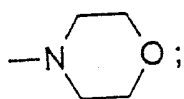
R^{13} je CO_2H ; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; NHSO_2CF_3 ;



R^{14} je H, nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{15} je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo acyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{16} je H, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku; OR^{17} ; nebo



m je 1 až 5;

X je jednoduchá vazba, -O-; -CO-; -NHCO-; nebo -OCH₂-;

a farmaceuticky přijatelné soli.

Další výhodné provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, který využívá imidazolového antagonisty receptoru angiotensinu II zvoleného ze skupiny:

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol.

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)-imidazol.

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-[(methoxykarbonyl)-aminomethyl]imidazol.

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-[(propoxykarbonyl)-aminomethyl]imidazol.

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-karboxaldehyd.

2-butyl-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-imidazol-5-karboxaldehyd.

2-(1E-butenyl)-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol.

2-(1E-butenyl)-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-imidazol-5-karboxaldehyd.

2-propyl-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol.

2-propyl-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-karboxaldehyd.

2-butyl-4-chlor-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-karboxaldehyd.

2-(1E-butenyl)-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-hydroxymethyl)imidazol.

2(1E-butenyl)-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]-imidazol-5-karboxaldehyd.

Kyselina 2-butyl-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-imidazol-5-karboxylová.

Kyselina 2-propyl-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)methyl]-imidazol-5-karboxylová.

Kyselina 2-propyl-4-trifluormethyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]imidazol-5-karboxylová.

2-propyl-4-trifluormethyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]5-(hydroxylmethyl)imidazol.

Kyselina 2-butyl-4-trifluormethyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]imidazol-5-karboxylová.

2-propyl-4-trifluormethyl-1-[(2'-(karboxybifenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-karboxaldehyd.

2-propyl-4-pentafluorethyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol.

Kselina 2-propyl-1-[(2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]imidazol-4,5-dikarboxylová.

Kyselina 2-propyl-4-pentafluorethyl-1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]imidazol-5-karboxylová.

2-propyl-4-pentafluorethyl-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]-imidazol-5-karboxaldehyd,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnější provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, který využívá imidazolového antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I:

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl] methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol (známý též jako losartan); a

kyselina 2-butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methylimidazol-5-karboxylivá (známá také jako EXP-3174)

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

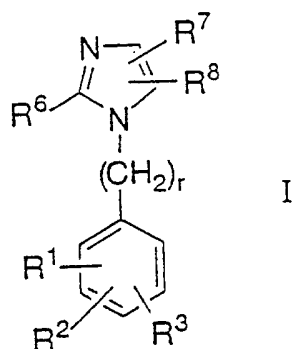
Nejvýhodnějším provedením vynálezu je způsob uvedený výše, kde pacientovi s příznaky srdečního selhání je 65 let nebo je starší.

Vynález se také týká způsobu omezení náhlé srdeční smrti podáváním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinné množství antagonisty receptoru angiotensinu II.

Provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu omezení náhlé srdeční smrti podáváním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinné množství antagonisty receptoru angiotensinu II zvoleného ze skupiny: caesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698,

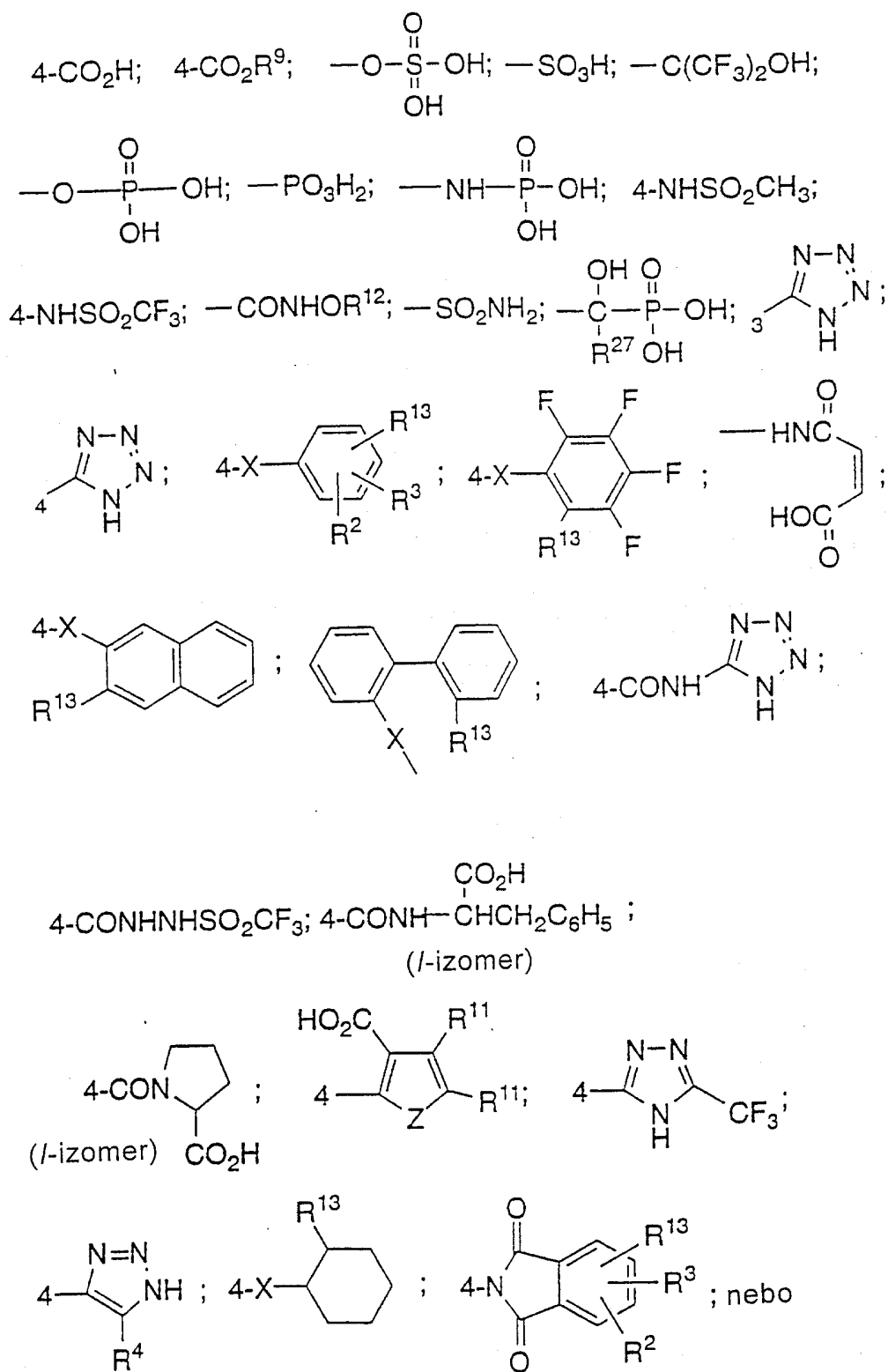
3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, PD123177, PD126055, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498 a YM31472. Výhodnými antagonisty receptoru angiotensinu II použitelnými v předkládaném způsobu jsou: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

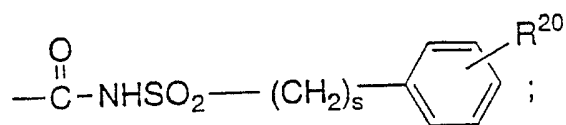
Ještě dalším provedením vynálezu je způsob omezení náhlé srdeční smrti podáním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I



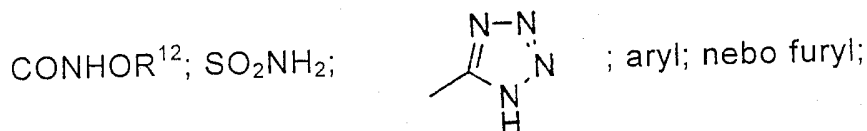
kde:

R^1 je:





R^2 je H; Cl; Br; I; F; NO_2 ; CN; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; acyloxy s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku; CO_2H ; CO_2R^9 ; HNSO_2CH_3 ; NHSO_2CF_3 ;



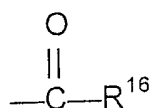
R^3 je H; Cl, Br, I nebo F; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 je CN, NO_2 nebo CO_2R^{11} ;

R^5 je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl s 2 až 4 atomy uhlíku;

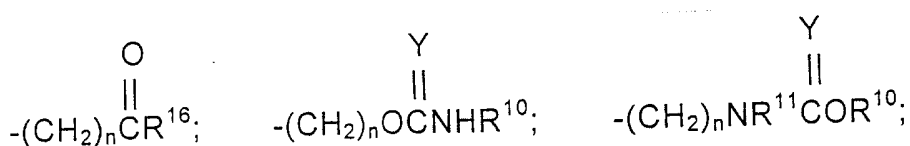
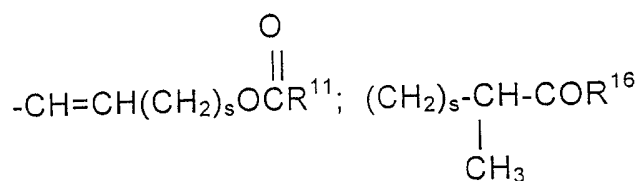
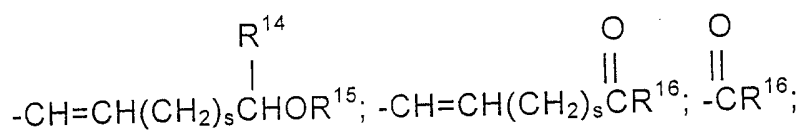
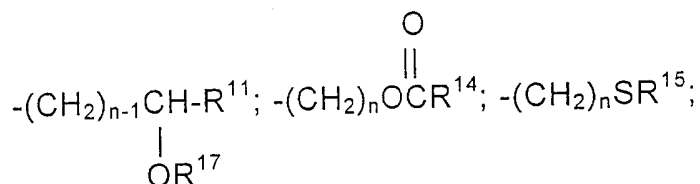
R^6 je alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl s 3 až 10 atomy uhlíku nebo stejné skupiny substituované F nebo CO_2R^{14} ; cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl s 4 až 10 atomy uhlíku; cykloalkylalkenyl nebo cykloalkylalkynyl 5 až 10 atomů uhlíku; $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$ popřípadě substituovaná F nebo CO_2R^{14} ; benzyl substituovaný na fenylovém kruhu 1 nebo 2 atomy halogenu, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo nitro;

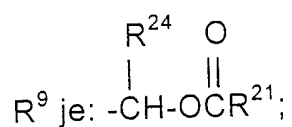
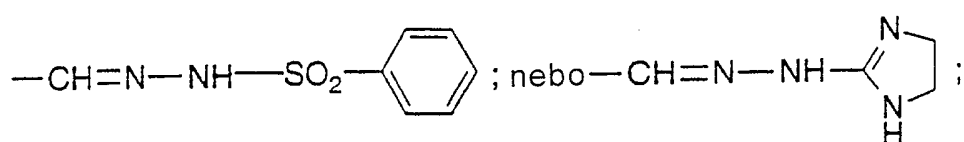
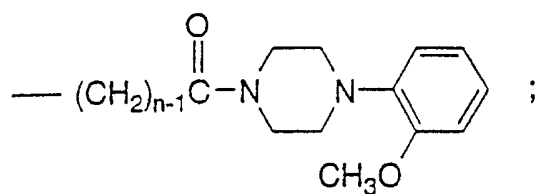
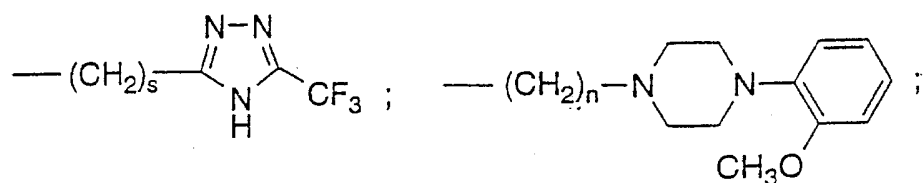
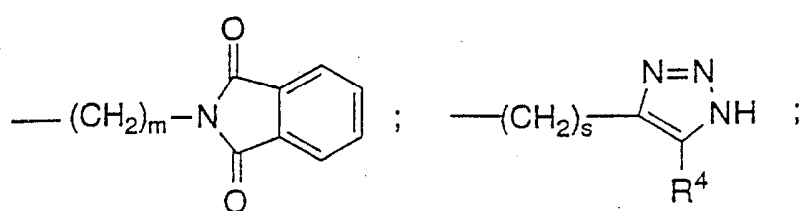
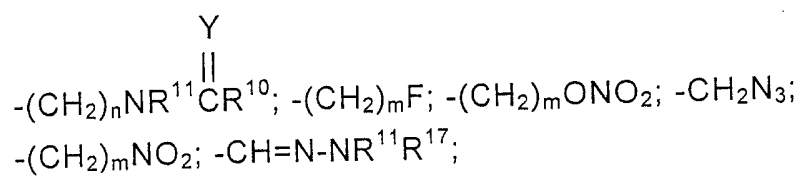
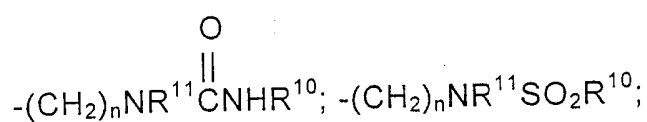
R^7 je H, F, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kde $v = 1 - 6$, C_6F_5 ; CN;



přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; fenyl nebo fenylalkyl, kde alkyl má 1 až 3 atomy uhlíku; nebo substituovaný fenyl nebo substituovaný fenylalkyl, kde alkyl má 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃, a COOR, kde R je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

R⁸ je H, CN, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 10 atomy uhlíku, nebo stejné skupiny substituované skupinami F; fenylalkenyl, kde alifatická část má 2 až 6 atomů uhlíku; -(CH₂)_m-imidazol-1-yl; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolyl popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z CO₂CH₃ nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; -(CH₂)_s tetrazolyl;



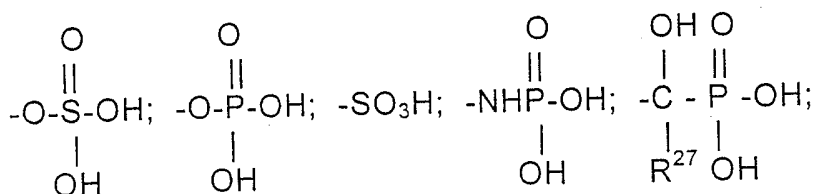


R^{10} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1-adamantyl, 1-naftyl, 1-(1naftyl)ethyl, nebo $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$;

R^{11} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

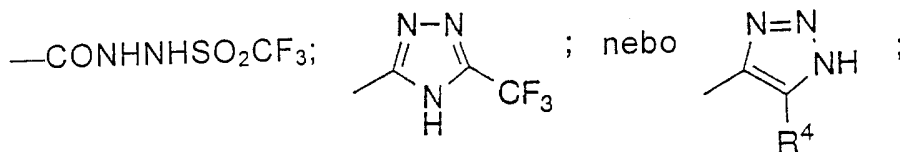
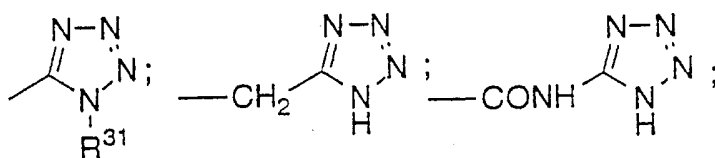
R^{12} je H, methyl nebo benzyl;

R^{13} je $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{R}^9$; $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$;



$-\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$; $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$;

$-\text{NHCOCF}_3$; $-\text{CONHOR}^{12}$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;



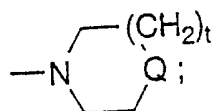
R^{14} je H, alkyl nebo perfluoralkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^{15} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, acyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenacyl;

R^{16} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$, OR^{17} nebo $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{17} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

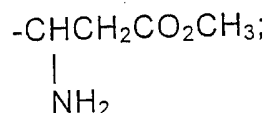
R^{18} a R^{19} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, α -methylbenzyl, nebo spolu s atomem dusíku tvoří kruh vzorce



Q je NR^{20} , O nebo CH_2 ;

R^{20} je H, alkyl s 1 - 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

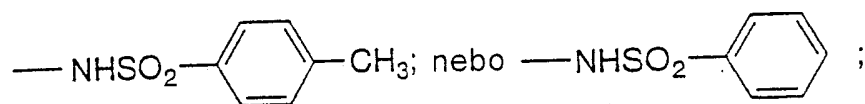
R^{21} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-NR^{22}R^{23}$, nebo



R^{22} a R^{23} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl, nebo spolu tvoří skupinu jako $(CH_2)_u$, kde u je 3 - 6;

R^{24} je H, CH_3 nebo $-C_6H_5$;

R^{25} je $NR^{27}R^{28}$, OR^{28} , $NHCONH_2$, $NHCSNH_2$,



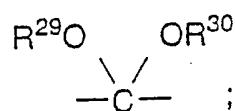
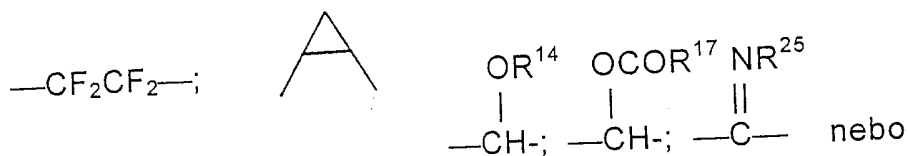
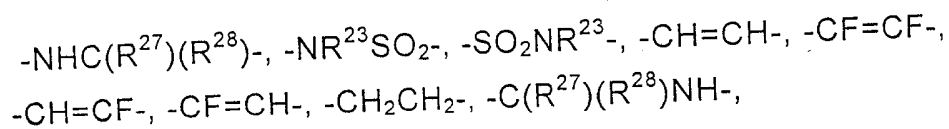
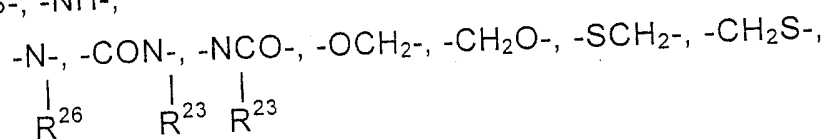
R^{26} je atom vodíku, alkyl s od 1 do 6 atomů uhlíku, benzyl nebo allyl;

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle atom vodíku, alkyl s od 1 do 5 atomů uhlíku, nebo fenyl;

R^{29} a R^{30} jsou nezávisle alkyl s 1 - 4 atomy uhlíku nebo spolu tvoří skupinu $-(CH_2)_q$;

R^{31} je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-CH_2CH=CH_2$ nebo $CH_2C_6H_4R^{32}$;

X znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, -CO-, -CH₂-, -O-,
-S-, -NH-,



Y je O nebo S;

Z je O, NR¹¹ nebo S;

m je 1 až 5;

n je 1 až 10;

p je 0 až 3;

q je 2 až 3;

r je 0 až 2;

s je 0 až 5;

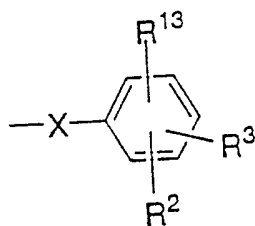
t je 0 až 1;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin;

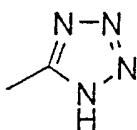
za předpokladu, že:

(1) skupina R¹ není v poloze ortho;

(2) jestliže R¹ je skupina

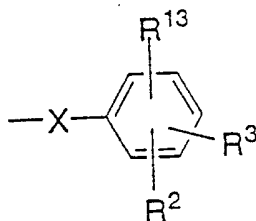


X znamená jednoduchou vazbu, a R^{13} je CO_2H , nebo skupina



potom R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta; nebo jestliže R^1 a X jsou jak bylo uvedeno výše a R^{13} je skupina NHSO_2CF_3 nebo NHSO_2CH_3 , skupina R^{13} musí být v poloze ortho;

(3) jestliže skupina R^1 je

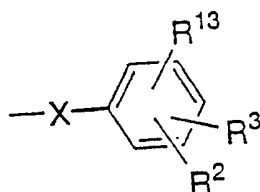


a X není jednoduchá vazba, potom musí být skupina R^{13} v poloze ortho, kromě případu, že $X=\text{NR}^{23}\text{CO}$ a R^{13} je NHSO_2CF_3 nebo NHSO_2CH_3 , kdy R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta;

(4) jestliže R^1 je skupina 4- CO_2H nebo její sůl, R^6 nemůže být S-alkyl;

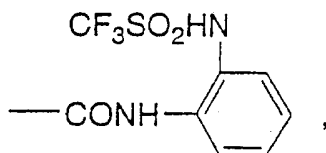
(5) jestliže R^1 je 4-CO₂H nebo její sůl, substituent v poloze 4 imidazolového kruhu nemůže být CH₂OH, CH₂OCOCH₃, nebo CH₂CO₂H;

(6) jestliže R^1 je skupina



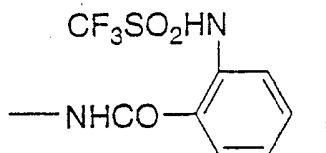
X je skupina -OCH₂-, a R^{13} je skupina 2-CO₂H, a R^7 je H, potom R^6 není C₂H₅S;

(7) jestliže R^1 je skupina



a R^6 je n-hexyl, potom R^7 a R^8 nejsou obě současně atom vodíku;

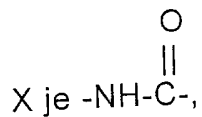
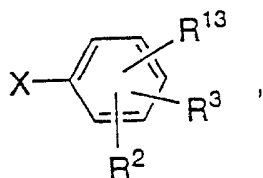
(8) jestliže R^1 je skupina



R^6 není methoxybenzyl;

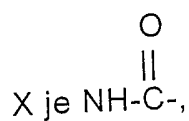
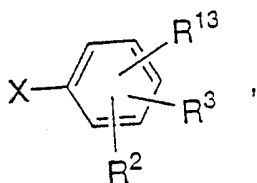
(9) skupina R^6 není $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo CH_2OH ;
 F

(10) jestliže $r = 0$, skupina R^1 je



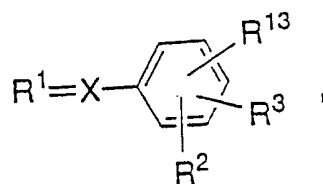
R^{13} je $2\text{-NHSO}_2\text{CF}_3$, a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

(11) jestliže $r = 0$, R^1 je skupina



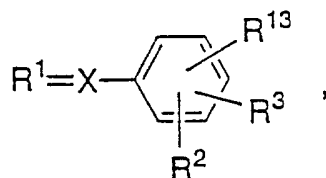
R^{13} je 2-COOH , a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

(12) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

Výhodné provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, kde antagonistou receptoru angiotensinu II vzorce je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

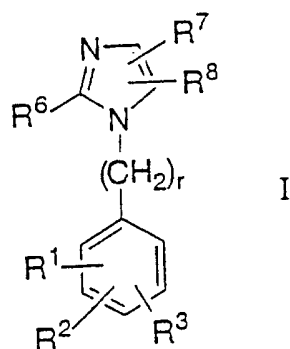
Nejvýhodnějším provedením vynálezu je způsob uvedený výše, kde pacientovi s příznaky srdečního selhání je 65 let nebo je starší.

Vynález se také týká způsobu omezení úmrtnosti a náhlé srdeční smrti podáváním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II.

Provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu omezení úmrtnosti a náhlé srdeční smrti podáváním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II zvoleného ze skupiny: caesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057,

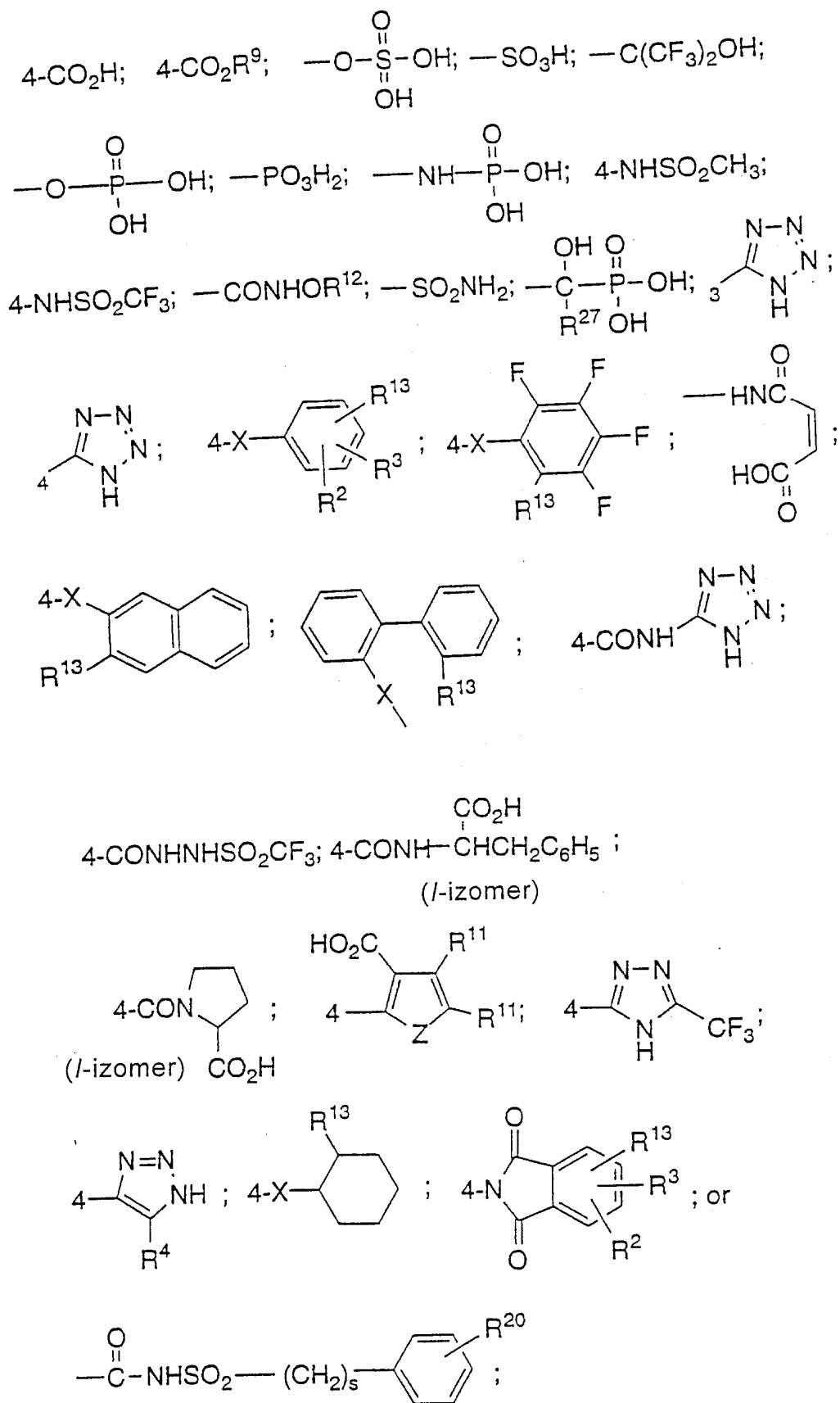
LY266099, LY301875, PD123177, PD126055, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498 a YM31472. Výhodnými antagonisty receptoru angiotensinu II použitelnými v předkládaném způsobu jsou: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

Ještě dalším provedením vynálezu je způsob omezení úmrtnosti a náhlé srdeční smrti podáním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I



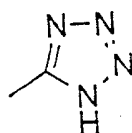
kde:

R¹ je:



R^2 je H; Cl; Br; I; F; NO_2 ; CN; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; acyloxy s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku; CO_2H ; CO_2R^9 ; HNSO_2CH_3 ; NHSO_2CF_3 ;

CONHOR^{12} ; SO_2NH_2 ;



; aryl; nebo furyl;

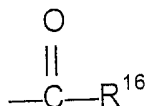
R^3 je H; Cl, Br, I nebo F; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 je CN, NO_2 nebo CO_2R^{11} ;

R^5 je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkinyl s 2 až 4 atomy uhlíku;

R^6 je alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkinyl s 3 až 10 atomy uhlíku nebo stejné skupiny substituované F nebo CO_2R^{14} ; cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl s 4 až 10 atomy uhlíku; cykloalkylalkenyl nebo cykloalkylalkinyl 5 až 10 atomů uhlíku; $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$ popřípadě substituovaná F nebo CO_2R^{14} ; benzyl substituovaný na fenylovém kruhu 1 nebo 2 atomy halogenu, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo nitro;

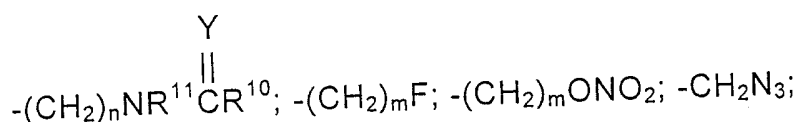
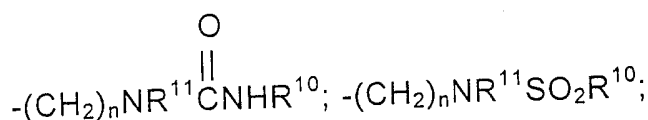
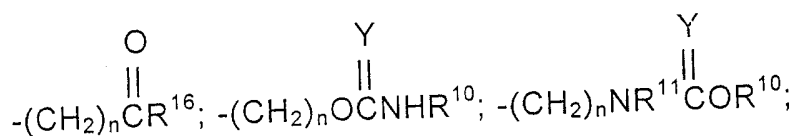
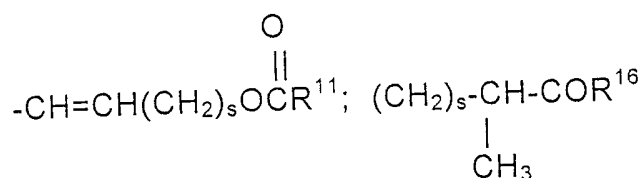
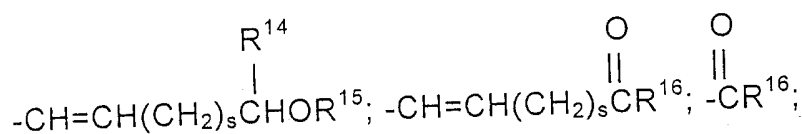
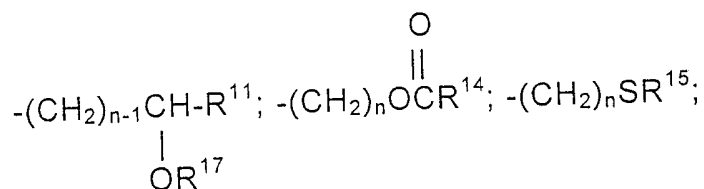
R^7 je H, F, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kde $v = 1 - 6$, C_6F_5 ; CN;



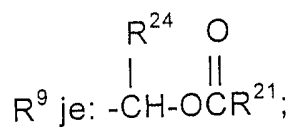
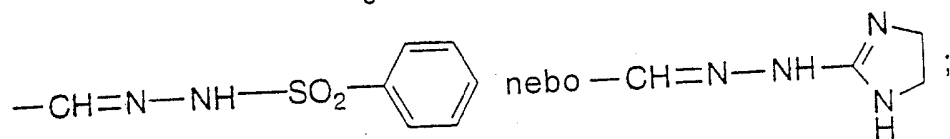
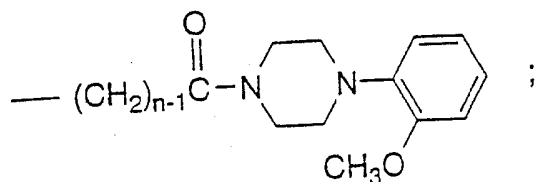
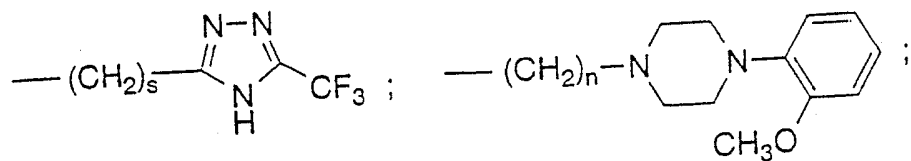
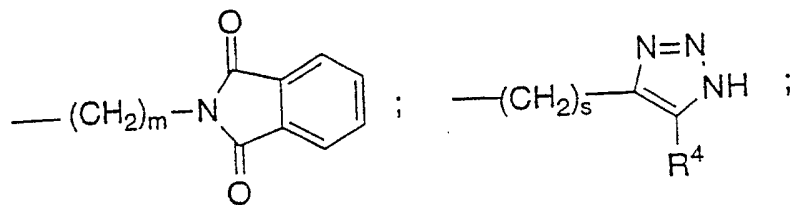
přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; fenyl nebo fenylalkyl, kde alkyl má 1 až 3 atomy uhlíku; nebo substituovaný fenyl nebo substituovaný fenylalkyl, kde alkyl má 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny alkyl s 1 až 4 atomy

uhlíku, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃, a COOR, kde R je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

R⁸ je H, CN, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 10 atomy uhlíku, nebo stejné skupiny substituované skupinami F; fenylalkenyl, kde alifatická část má 2 až 6 atomů uhlíku; -(CH₂)_m-imidazol-1-yl; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolyl popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z CO₂CH₃ nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; -(CH₂)_s tetrazolyl;



$-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{17}$;

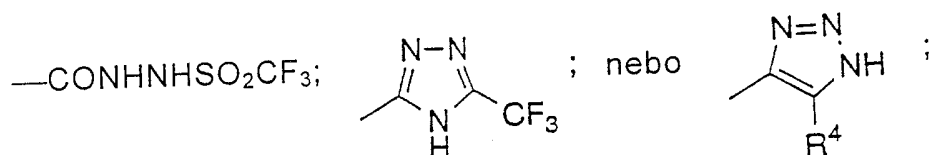
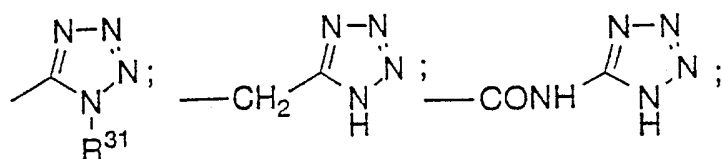
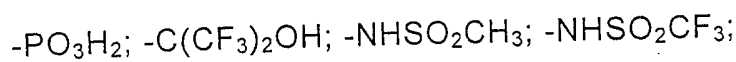
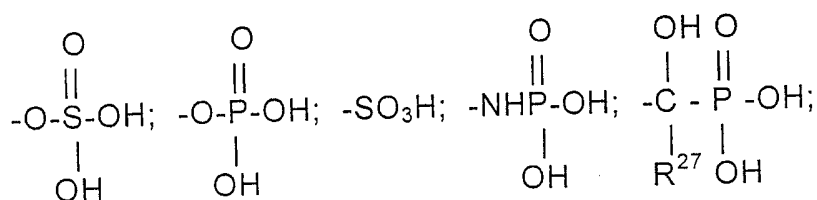


R^{10} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1-adamantyl, 1-naftyl, 1-(1naftyl)ethyl, nebo $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$;

R^{11} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^{12} je H, methyl nebo benzyl;

R^{13} je $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{R}^9$; $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$;



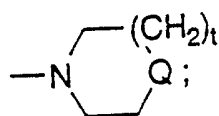
R^{14} je H, alkyl nebo perfluoralkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^{15} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, acyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenacyl;

R^{16} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$, OR^{17} nebo $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{17} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^{18} a R^{19} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, α -methylbenzyl, nebo spolu s atomem dusíku tvoří kruh vzorce



Q je NR^{20} , O nebo CH_2 ;

R^{20} je H, alkyl s 1 - 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

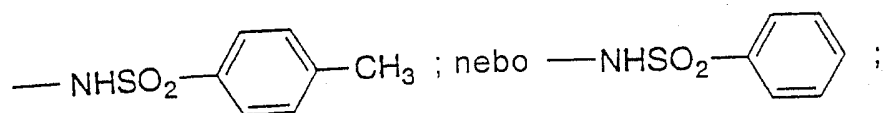
R^{21} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, nebo
 $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$;



R^{22} a R^{23} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl,
 nebo spolu tvoří skupinu jako $(\text{CH}_2)_u$, where u je 3 - 6;

R^{24} je H, CH_3 nebo $-\text{C}_6\text{H}_5$;

R^{25} je $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, OR^{28} , NHCONH_2 , NHCSNH_2 ,



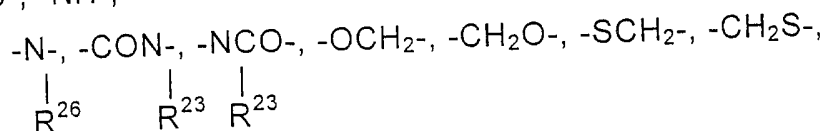
R^{26} je atom vodíku, alkyl s od 1 do 6 atomů uhlíku, benzyl nebo
 allyl;

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle atom vodíku, alkyl s od 1 do 5 atomů
 uhlíku, nebo fenyl;

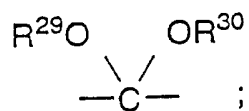
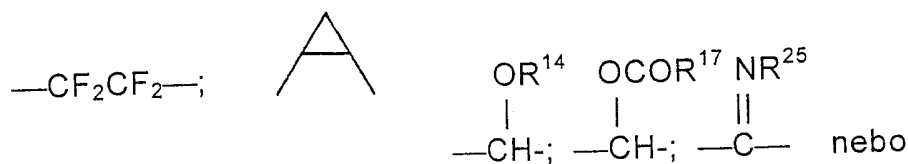
R^{29} a R^{30} jsou nezávisle alkyl s 1 - 4 atomy uhlíku nebo spolu
 tvoří skupinu $-(\text{CH}_2)_q$;

R^{31} je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo
 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^{32}$;

X znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$,
 $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$,



$-\text{NHC}(\text{R}^{27})(\text{R}^{28})-$, $-\text{NR}^{23}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CF}=\text{CF}-$,
 $-\text{CH}=\text{CF}-$, $-\text{CF}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^{27})(\text{R}^{28})\text{NH}-$,



Y je O nebo S;

Z je O, NR^{11} nebo S;

m je 1 až 5;

n je 1 až 10;

p je 0 až 3;

q je 2 až 3;

r je 0 až 2;

s je 0 až 5;

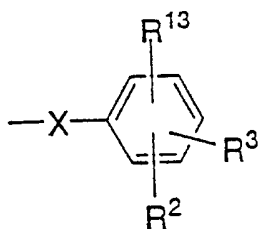
t je 0 až 1;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin;

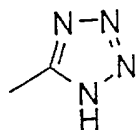
za předpokladu, že:

(1) skupina R^1 není v poloze ortho;

(2) jestliže R^1 je skupina

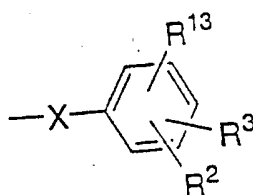


X znamená jednoduchou vazbu, a R^{13} je CO_2H , nebo skupina



potom R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta; nebo jestliže R^1 a X jsou jak bylo uvedeno výše a R^{13} je skupina NHSO_2CF_3 nebo NHSO_2CH_3 , skupina R^{13} musí být v poloze ortho;

(3) jestliže skupina R^1 je

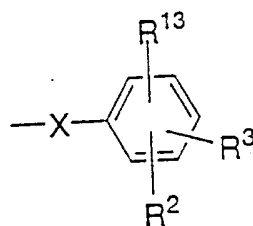


a X není jednoduchá vazba, potom musí být skupina R^{13} v poloze ortho, kromě případu, že $X = \text{NR}^{23}\text{CO}$ a R^{13} je NHSO_2CF_3 nebo NHSO_2CH_3 , kdy R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta;

(4) jestliže R^1 je skupina $4\text{-CO}_2\text{H}$ nebo její sůl, R^6 nemůže být S-alkyl ;

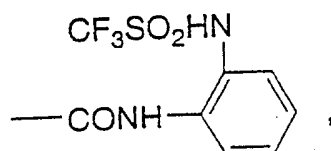
(5) jestliže R^1 je $4\text{-CO}_2\text{H}$ nebo její sůl, substituent v poloze 4 imidazolového kruhu nemůže být CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, nebo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

(6) jestliže R^1 je skupina



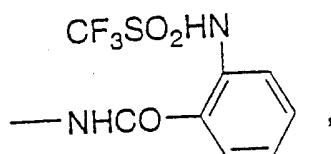
X je skupina $-\text{OCH}_2-$, a R^{13} je skupina $2\text{-CO}_2\text{H}$, a R^7 je H, potom R^6 není $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$;

(7) jestliže R^1 je skupina



a R^6 je n-hexyl, potom R^7 a R^8 nejsou obě současně atom vodíku;

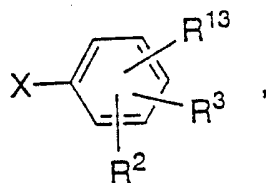
(8) jestliže R^1 je skupina

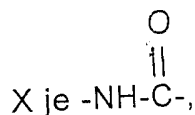


R^6 není methoxybenzyl;

(9) skupina R^6 není $-\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo CH_2OH ;

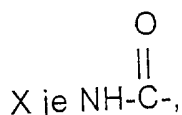
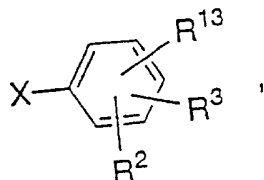
(10) jestliže $r = 0$, skupina R^1 je





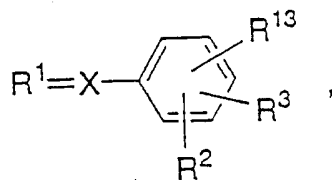
R^{13} je 2-NHSO₂CF₃, a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou -CO₂CH₃;

(11) jestliže $r = 0$, R^1 je skupina



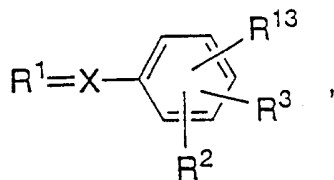
R^{13} je 2-COOH, a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou -CO₂CH₃;

(12) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

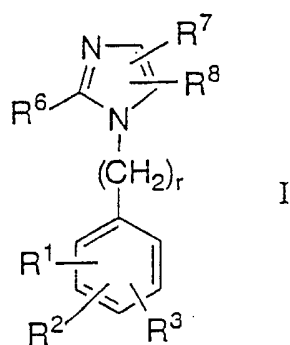
Výhodné provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, kde antagonistou receptoru angiotensinu II vzorce je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Nejvýhodnějším provedením vynálezu je způsob uvedený výše, kde pacientovi s příznaky srdečního selhání je 65 let nebo je starší.

Vynález se také týká způsobu prevence náhlé srdeční smrti podáváním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II.

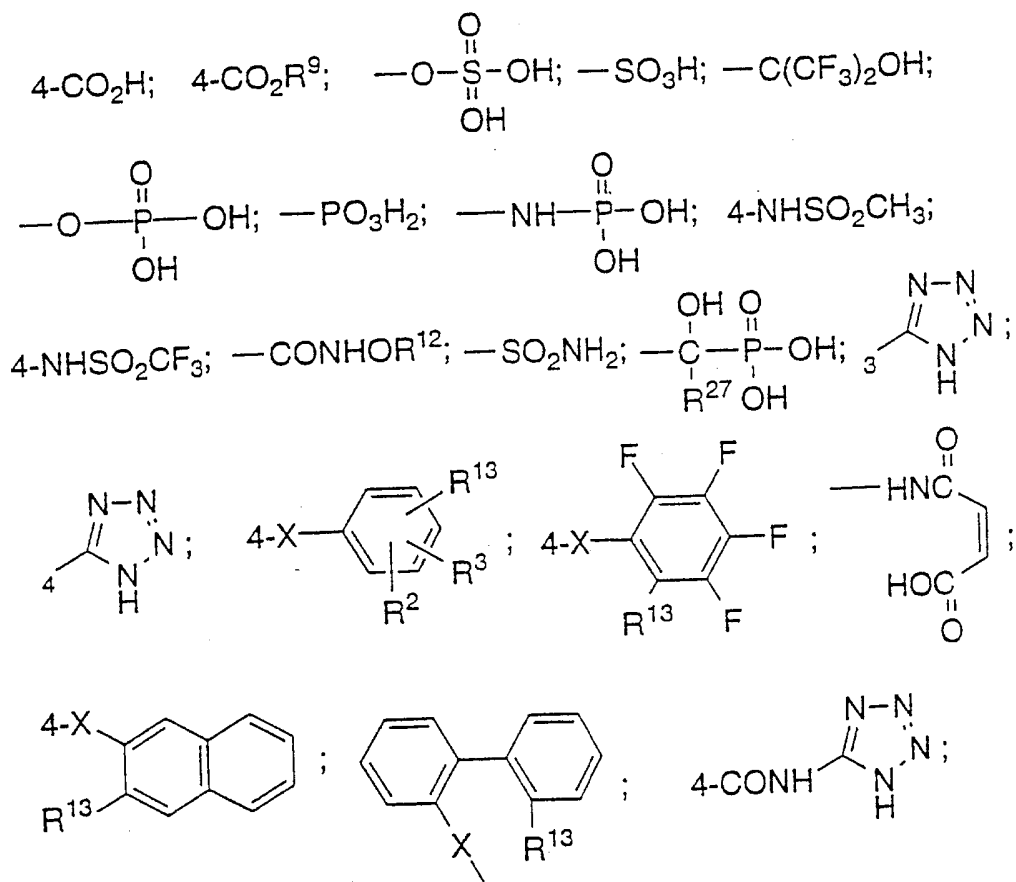
Provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu prevence náhlé srdeční smrti podáváním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II zvoleného ze skupiny: caesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, PD123177, PD126055, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498 a YM31472. Výhodnými antagonisty receptoru angiotensinu II použitelnými v předkládaném způsobu jsou: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

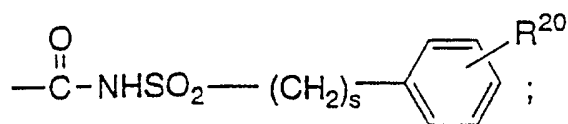
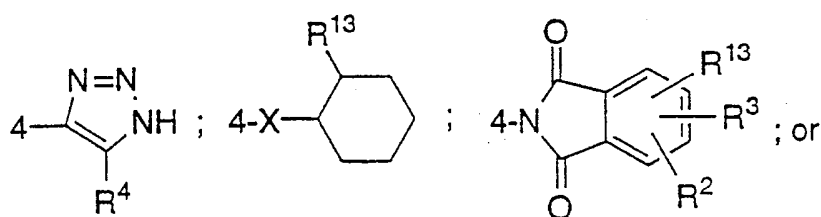
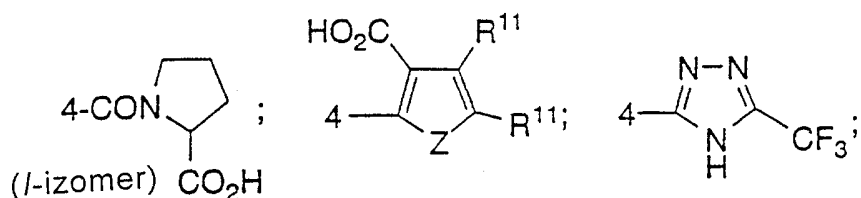
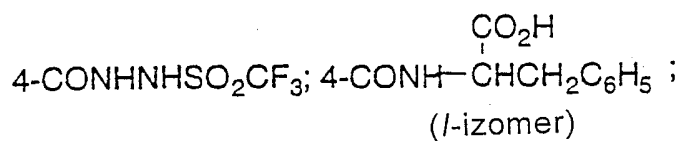
Ještě dalším provedením vynálezu je způsob prevence náhlé srdeční smrti podáním pacientovi s příznaky srdečního selhání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru angiotensinu II vzorce I



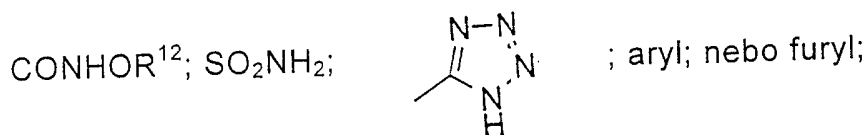
kde:

R¹ je:





R² je H; Cl; Br; I; F; NO₂; CN; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;
acyloxy s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;
CO₂H; CO₂R⁹; HNSO₂CH₃; NHSO₂CF₃;



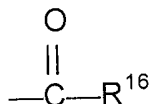
R³ je H; Cl, Br, I nebo F; alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy
s 1 až 4 atomy uhlíku;

R⁴ je CN, NO₂ nebo CO₂R¹¹;

R^5 je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl s 2 až 4 atomy uhlíku;

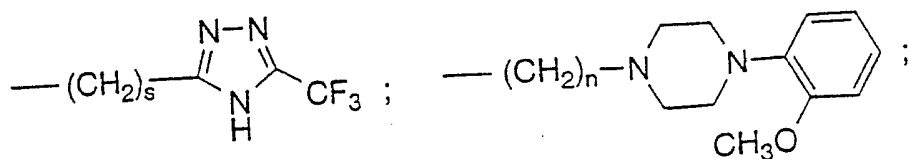
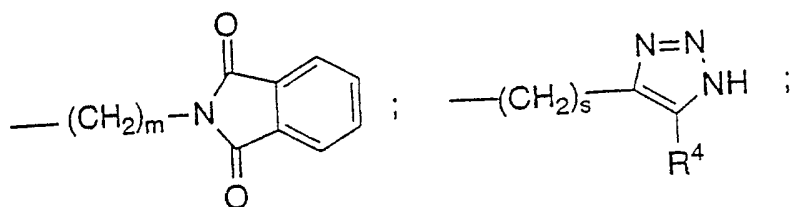
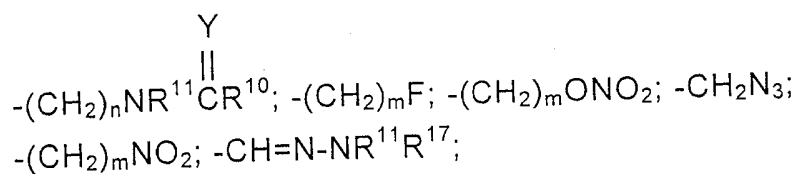
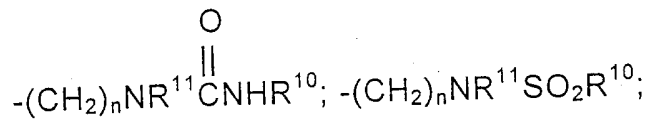
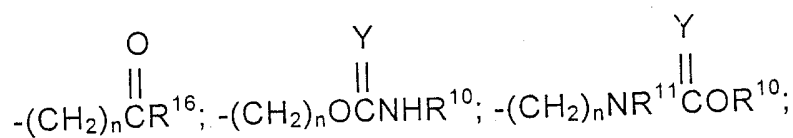
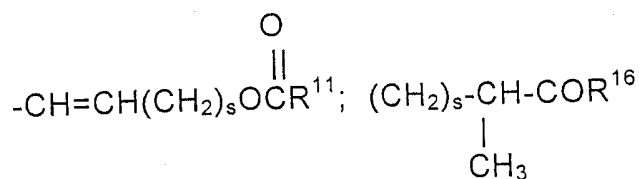
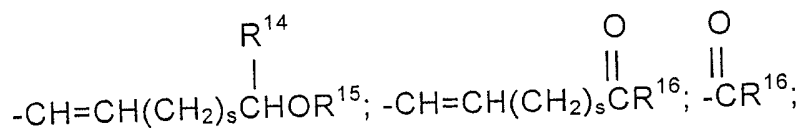
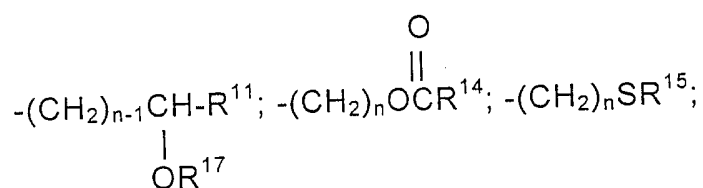
R^6 je alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku, alkenyl nebo alkynyl s 3 až 10 atomy uhlíku nebo stejné skupiny substituované F nebo CO_2R^{14} ; cykloalkyl s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl s 4 až 10 atomy uhlíku; cykloalkylalkenyl nebo cykloalkylalkynyl 5 až 10 atomů uhlíku; $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_mR^5$ popřípadě substituovaná F nebo CO_2R^{14} ; benzyl substituovaný na fenylovém kruhu 1 nebo 2 atomy halogenu, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo nitro;

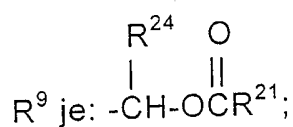
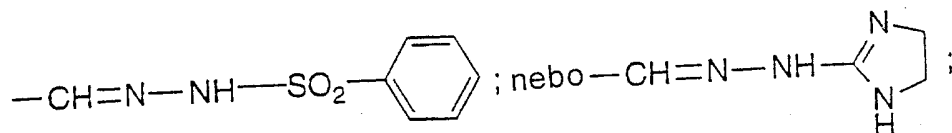
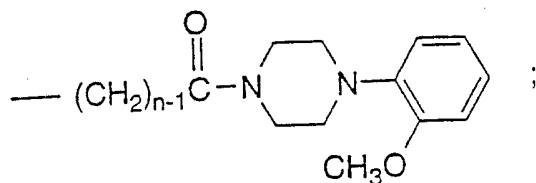
R^7 je H, F, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kde $v = 1 - 6$, C_6F_5 ; CN;



přímý nebo rozvětvený alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku; fenyl nebo fenylalkyl, kde alkyl má 1 až 3 atomy uhlíku; nebo substituovaný fenyl nebo substituovaný fenylalkyl, kde alkyl má 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CF_3 , a COOR , kde R je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

R^8 je H, CN, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 10 atomy uhlíku, nebo stejné skupiny substituované skupinami F; fenylalkenyl, kde alifatická část má 2 až 6 atomů uhlíku; $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-yl; $-(\text{CH}_2)_m$ -1,2,3-triazolyl popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami zvolenými z CO_2CH_3 nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; $-(\text{CH}_2)_s$ tetrazolyl;



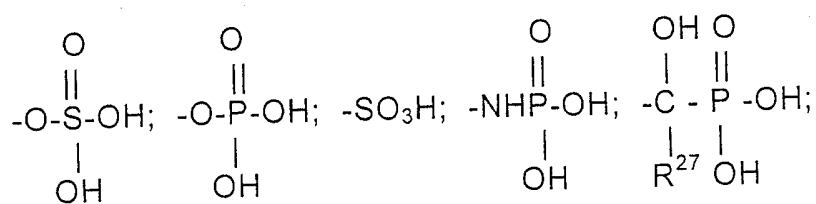


R^{10} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo perfluoralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, 1-adamantyl, 1-naftyl, 1-(1naftyl)ethyl, nebo $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$;

R^{11} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

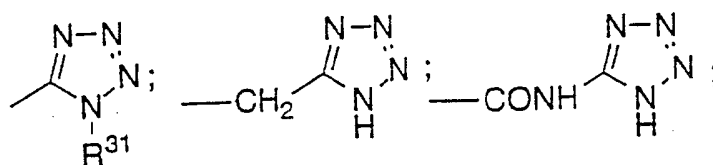
R^{12} je H, methyl nebo benzyl;

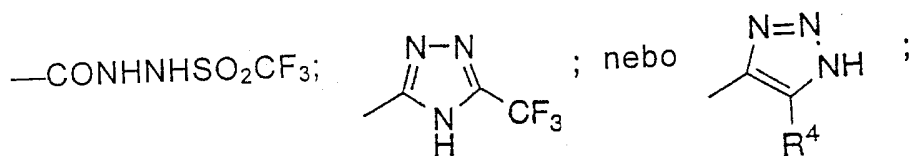
R^{13} je $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{R}^9$; $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$;



$-\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$; $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$;

$-\text{NHCOCF}_3$; $-\text{CONHOR}^{12}$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;





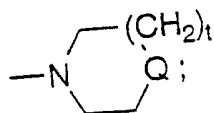
R^{14} je H, alkyl nebo perfluoralkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

R^{15} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, acyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenacyl;

R^{16} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$, OR^{17} nebo $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$;

R^{17} je H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl s 3 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl;

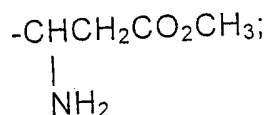
R^{18} a R^{19} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, α -methylbenzyl, nebo spolu s atomem dusíku tvoří kruh vzorce



Q je NR^{20} , O nebo CH_2 ;

R^{20} je H, alkyl s 1 - 4 atomy uhlíku, nebo fenyl;

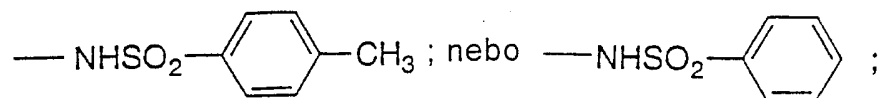
R^{21} je alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, $\text{—NR}^{22}\text{R}^{23}$, nebo



R^{22} a R^{23} jsou nezávisle H, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyl, nebo spolu tvoří skupinu jako $(\text{CH}_2)_u$, where u je 3 - 6;

R^{24} je H, CH_3 nebo $\text{—C}_6\text{H}_5$;

R^{25} je $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, OR^{28} , NHCONH_2 , NHCSNH_2 ,



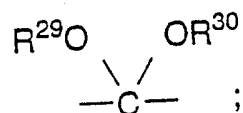
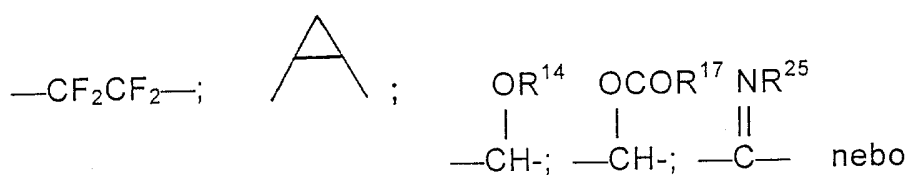
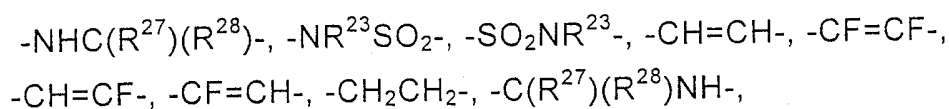
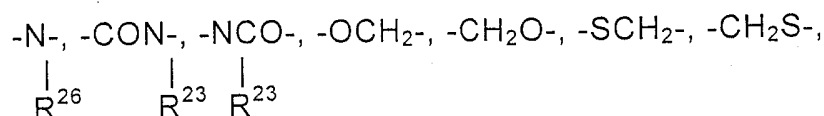
R^{26} je atom vodíku, alkyl s od 1 do 6 atomů uhlíku, benzyl nebo allyl;

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle atom vodíku, alkyl s od 1 do 5 atomů uhlíku, nebo fenyl;

R^{29} a R^{30} jsou nezávisle alkyl s 1 - 4 atomy uhlíku nebo spolu tvoří skupinu $\text{—(CH}_2\text{)}_q\text{—}$;

R^{31} je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $\text{—CH}_2\text{CH=CH}_2$ nebo $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^{32}$;

X znamená jednoduchou vazbu uhlík-uhlík, —CO— , $\text{—CH}_2\text{—}$, —O— , —S— , —NH— ,



Y je O nebo S;

Z je O, NR^{11} nebo S;

m je 1 až 5;

n je 1 až 10;

p je 0 až 3;

q je 2 až 3;

r je 0 až 2;

s je 0 až 5;

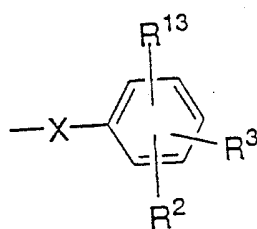
t je 0 až 1;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin;

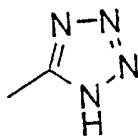
za předpokladu, že:

(1) skupina R^1 není v poloze ortho;

(2) jestliže R^1 je skupina

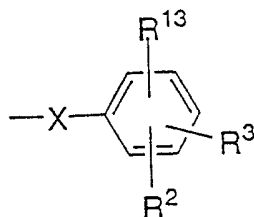


X znamená jednoduchou vazbu, a R^{13} je CO_2H , nebo skupina



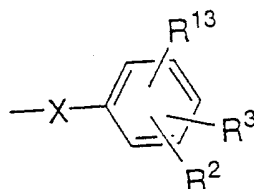
potom R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta; nebo jestliže R^1 a X jsou jak bylo uvedeno výše a R^{13} je skupina $NHSO_2CF_3$ nebo $NHSO_2CH_3$, skupina R^{13} musí být v poloze ortho;

(3) jestliže skupina R^1 je



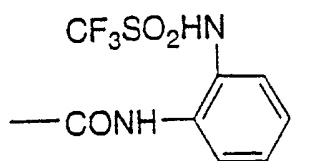
a X není jednoduchá vazba, potom musí být skupina R^{13} v poloze ortho, kromě případu, že $X=NR^{23}CO$ a R^{13} je $NHSO_2CF_3$ nebo $NHSO_2CH_3$, kdy R^{13} musí být v poloze ortho nebo meta;

- (4) jestliže R^1 je skupina 4- CO_2H nebo její sůl, R^6 nemůže být S-alkyl;
- (5) jestliže R^1 je 4- CO_2H nebo její sůl, substituent v poloze 4 imidazolového kruhu nemůže být CH_2OH , CH_2OCOCH_3 , nebo CH_2CO_2H ;
- (6) jestliže R^1 je skupina



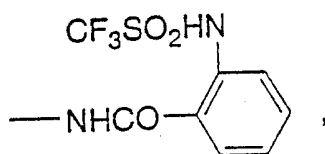
X je skupina $-OCH_2-$, a R^{13} je skupina 2- CO_2H , a R^7 je H , potom R^6 není C_2H_5S ;

- (7) jestliže R^1 je skupina



a R^6 je n-hexyl, potom R^7 a R^8 nejsou obě současně atom vodíku;

(8) jestliže R^1 je skupina

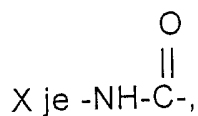
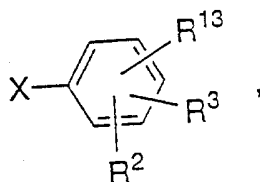


R^6 není methoxybenzyl;

(9) skupina R^6 není $-\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ nebo CH_2OH ;

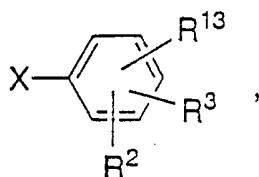


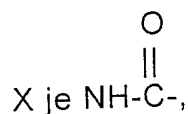
(10) jestliže $r = 0$, skupina R^1 je



R^{13} je 2-NHSO₂CF₃, a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou -CO₂CH₃;

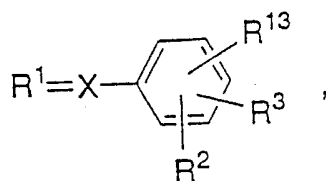
(11) jestliže $r = 0$, R^1 je skupina





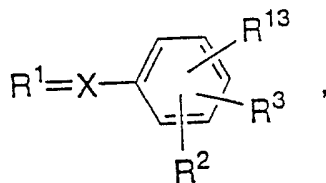
R^{13} je 2-COOH, a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

(12) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je $-\text{CHO}$,
potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je $-\text{CHO}$,
potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

Výhodné provedení podle vynálezu je způsob uvedený výše, kde antagonistou receptoru angiotensinu II vzorce je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Nejvýhodnějším provedením vynálezu je způsob uvedený výše, kde pacientovi s příznaky srdečního selhání je 65 let nebo je starší.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1. Schéma studie ELITE

(* Léčení při prováděné studii; ** Stažení z terapie, ale stále sledování pro analýzu přístupu k léčení sekundárního ukončení léčby).

Obr. 2. Křivky přežití Kaplan-Meier u pacientů s chronickým selháním srdce ve skupinách léčených losartanem a kaptoprilem. (Pacienti ve skupině losartanu měli o 46 % nižší riziko úmrtí (RR = snížení rizika) než pacienti ve skupině kaptoprilu ($P = 0,035$). Pacienti byli sledováni 48 týdnů).

Obr. 3. Vliv losartanu na úmrtí v různých podskupinách.

(⁺ U jednoho pacienta nebyla změřena EF; a ⁺⁺ založeno na anamnéze pacienta. Pro každou podskupinu je vyneseno procento snížení rizika (RR) losartanem (plné čtverečky). Vodorovné čáry představují 95 % intervaly spolehlivosti. Velikost každého čtverečku je úměrná procentu příhod v podskupině. Čtvereček na konci řady znázorňuje celkový výsledek pro úmrtí. Tučná svislá čára odpovídá hladině nulového účinku. Hodnoty snížení rizika v jednotlivých skupinách obecně souhlasí s celkovými hodnotami snížení rizika, což však neplatí u žen. Testy interakce pro účinek losartanu na úmrtnost u jednotlivých pohlaví byly významné s hladinou 10 % ($p = 0,053$). Testy interakce v jiných podskupinách nebyly významné. NYHA označuje New York Heart Association.

Obr. 4. Změny ve funkční třídě New York Heart Association Functional Class. (* $P \leq 0,001$. Procento pacientů se změnou funkční třídy New York Heart Association (NYHA) Functional Class v týdnu 48 proti základní hladině.)

Obr. 5. Srovnání údajů úmrtnosti po 12 týdnech ze studie SOLVD, studií pro losartan (kombinace US a mezinárodních studií a studie ELITE. (pbo = placebo; enal = enalapril; los = losartan; capt = kaptopril).

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Studie ELITE

Pacienti a metody

Studie ELITE byla výzkumná klinická studie prováděná dvakrát naslepo, randomizovaná, paralelní a s kaptoprilem jako kontrolou, která byla prováděna ve 125 centrech ve Spojených státech, Evropě a Jižní Americe. Studie byla v každém místě schválena institucemi zabývajícími se dohledem; všichni pacienti byli informováni a poskytli písemný souhlas. Postup studie byl monitorován nezávislým výborem Data and Safety Monitoring Committee, viz Pitt B., Chang P., Timmermans P., Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) Trial, Cardiovascular Drugs and Therapy 1995; 9: 693 - 700.

Složení populace pacientů

Pacienti byli staří 65 let nebo byli starší (dvě třetiny měly věk 70 let nebo byli starší) s příznaky selhání srdce (podle třídění New York Heart Association třída II-IV), snížený systolický objem levé komory 40 % nebo méně a pacienti nebyli dosud léčeni inhibitory ACE. Podrobný popis kritérií použitých pro výběr a vylučování pacientů a návrh studie byl již publikován dříve, viz Pitt B., Chang P., Timmermans P., Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: Rationale a design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) Trial, Cardiovascular Drugs and Therapy 1995; 9: 693 - 700.

Randomizace a terapie při studii

Po dvoutýdenním uvedení pomocí placebo byli pacienti náhodně rozdělení pro 48 týdnů aktivní terapie, buď s kaptoprilem v dávkách

6,25 mg titrovaných na 12,5 mg, 25 mg a potom 50 mg třikrát denně (plus placebo pro losartan) nebo s losartanem v dávkách 12,5 mg, titrovaných na 25 mg a potom 50 mg jednou denně (plus placebo pro kaptopril). Titrace obvykle probíhala v intervalech sedm dnů podle tolerance. Léčení pomocí dalších souběžných kardiovaskulárních terapií bylo povoleno s výjimkou zjevných inhibitorů ACE. Náhodně seskupení pacienti byli rozdělení podle věku (méně než 70 let a 70 let nebo více).

Vyhodnocování pacientů

Klinická vyšetření byla prováděna týdně v průběhu titrace a potom v intervalu tří měsíců. Laboratorní hodnocení bylo prováděno v třetím, šestém a dvanáctém týdnu a potom v intervalu tří měsíců.

Ukončení studie

Primárním důvodem pro ukončení studie bylo bezpečnostní hledisko při vyvinutí ledvinové dysfunkce, definované jako přírůstek hladiny kreatininu v séru na $\geq 0,3$ mg/dl proti základní hodnotě, který byl potvrzen opakovaným měřením v 5. až 14. dnu po prvním stanovení za trvalého léčení. Úmrtí z jakýchkoliv příčin a hospitalizace pro srdeční selhání znamenaly v každém případě ukončení studie uvažované již předem a kombinace úmrtí a/nebo hospitalizace pro srdeční selhání byla přidána jako sekundární ukončení studie doplnkem protokolu založeným na údajích ze dvou studií při zátěži cvičením s kontrolou placebem v trvání dvanácti týdnů (přibližně 350 pacientů v každé studii), kdy byl ukázán prospěšný účinek tohoto ukončení (viz příklad 2). Příznaky spojené se snížením krevního tlaku, klinicky důležitými přírůstky koncentrace draslíku v séru ($\geq 0,5$ mekv/l), a kašel, které původně patřily do skupiny důvodů sekundárního ukončení, byly přesunuty do skupiny terciárních ukončení. Všechna

úmrtí (včetně příčiny smrti) a hospitalizace byla posuzována nezávislým výborem Clinical Endpoint Adjudication Committee, vždy naslepo ke způsobu léčení při studii (viz tabulka pro třídění úmrtnosti). Dalšími měřítky definovanými pro výzkum byly infarkt myokardu/hospitalizace pro nestabilní anginu, zhoršení srdečního selhání, funkční klasifikace New York Heart Association, přerušení studie v důsledku intolerance na léčivo a změny v neurohormonálním profilu.

Hodnocení úmrtnosti

- Náhlé srdeční úmrtí: Úmrtí, ke kterému došlo bez varování nebo s příznaky o délce méně než 1 hodinu.
- Úmrtí v důsledku progresivního selhání srdce: Úmrtí, kterému předcházely známky zhoršení známek a/nebo symptomů srdečního selhání včetně kardiogenního šoku.
- Fatální infarkt myokardu: Úmrtí spojené s infarktem myokardu ověřeným pitvou nebo úmrtí do 28 dnů od akutního infarktu myokardu ověřeného nemocnicí za předpokladu, že nebyla nalezena jiná příčina smrti, ať už spojená nebo nespojená se srdcem.
- Úmrtí v důsledku jiných srdečních příhod: Úmrtí v důsledku jiných srdečních příhod, jako například arytmie.
- Úmrtí v důsledku jiných cévních příhod: Úmrtí v důsledku cévních příhod jako např. mrtvice, plicní embolie, prasknutí výdutě atd.
- Úmrtí na jiné než kardiovaskulární příčiny: Úmrtí, které nebylo způsobeno srdeční nebo cévní příhodou.

Statistické metody

Odhady potenciálu a velikosti vzorků pro tuto studii byly popsány v Pitt B., Chang P., Timmermans P., Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) Trial, Cardiovascular Drugs and Therapy 1995; 9: 693 - 700. Analýza ledvinové dysfunkce (přírůstek koncentrace kreatininu v séru) byla založena na populaci s modifikovaným přístupem k léčení; tj. všichni pacienti byli analyzováni podle svých randomizačních skupin a konec byl vyhlášen pouze v tom případě, jestliže došlo k počátečním a dále potvrzeným zvýšením hladin při léčení dvakrát naslepo. Pacienti, kteří přerušili studii aniž by vyhověli tomuto požadavku, byli podrobeni analýze v době přerušeni studie.

Analýzy úmrtí a hospitalizací na selhání srdce (určené důvody ukončení) byly založeny na léčené populaci; všichni pacienti, kteří ukončili předčasně, byli po stanovené 48-týdenní období studie sledováni. Pacienti, kteří nesplnili kritéria pro ukončení, byli vyšetřeni buď v době ukončení studie (u pacientů, kteří studii ukončili) nebo na konci 48-týdenního sledování (u pacientů, kteří přerušili).

Pro všechny údaje sledované v čase byly analýzy přežití na testu typu long-rank. Vliv určité skupiny na model byl testován za sledování faktoru věkového rozvrstvení (věková kategorie méně než 70 let a 70 let nebo více). Pro stanovení ukončení byla vždy použita první příhoda. Odhady snížení riziky byly založeny na relativních odhadech rizika metodou Mantel-Haenszel nastavenou pro věkové kategorie.

Primární ukončení bylo testováno s 5 % hladinou významnosti. Pro test sekundárního ukončení a jiné prováděné testy nebyly prováděny žádné úpravy podle četnosti; jsou uvedeny neupravované hodnoty p.

V průběhu přibližně dvouletého náboru bylo do studie zařazeno 722 pacientů, z nichž 352 bylo náhodně zařazeno do skupiny losartanu a 370 do skupiny kaptoprilu (obr. 1). Tyto dvě skupiny léčených pacientů byly podobné vzhledem ke všem základním charakteristikám (tabulka 1). Souběžné terapie v průběhu studie byly u těchto dvou skupin podobné; diuretika byla používána u více než 70 % pacientů, digitalis u více než 55 % pacientů a vazodilatační léčiva nezaložená na inhibitech ACE (včetně hydralazinu a nitrátů) byla používána u více než 50 % pacientů u obou léčených skupin. Pro 300 pacientů (85 %) byla konečná dávka losartanu titrována na 50 mg jednou denně a pro 321 pacientů (84 %) ve skupině kaptoprilu byla konečná dávka titrována na 50 mg třikrát denně. 75 % pacientů léčených losartanem zůstalo na cílové dávce 50 mg za den (střední denní dávka 42,6 mg za den), a 71 % pacientů léčených kaptoprilem zůstalo na cílové dávce 50 mg třikrát denně (střední denní dávka 122,7 mg za den).

Tabulka 1: Výchozí klinické hodnocení a léčivo použité při terapii, podle léčených skupin

		<u>Losartan</u>		<u>Kaptopril</u>	
<u>Charakteristika</u>		<u>(n=352)</u>		<u>(n=370)</u>	
Pohlaví		<u>počet (%) pacientů</u>			
	muž	234	(66,5)	248	(67,0)
	žena	118	(33,5)	122	(33,0)
Věk (let)					
	< 70	95	(27,0)	119	(32,2)
	≥ 70	257	(73,0)	251	(67,8)
	Střed. hodnota (SD)	74	(5,8)	73	(6,1)
Rasa					
	kavkazská	320	(90,9)	326	(88,1)
	černá	16	(4,6)	18	(4,9)
	jiná	16	(4,6)	26	(7,0)
Etiologie selhání srdce +					
	ischemická choroba	242	(68,8)	250	(67,6)
	neischem.choroba	110	(31,3)	120	(32,4)
Funkční	třída NYHA ⁺⁺				
	II	231	(65,6)	237	(64,1)
	III	116	(33,0)	126	(34,1)
	IV	5	(1,4)	7	(1,9)

Tabulka 1 - pokračování

	<u>Losartan</u>		<u>Kaptopril</u>	
<u>Charakteristika</u>	<u>(n=352)</u>		<u>(n=370)</u>	
Terapie léky	<u>počet (%) pacientů</u>			
diuretika	260	(73,9)	275	(74,3)
digitalis	199	(56,5)	209	(56,5)
hydralazin	12	(3,4)	12	(3,2)
nitráty	180	(51,1)	191	(51,6)
blokátory Ca kanálu	123	(34,9)	121	(32,7)
doplnění draslíku	91	(25,9)	89	(24,1)
antikoagulanty	60	(17,0)	69	(18,6)
beta-blokátory	55	(15,6)	63	(17,0)
antiarytmika	37	(10,5)	39	(10,5)
Sekundární diagnózy ⁺				
infarkt myokardu	184	(52,3)	177	47,8)
hypertenze	201	(57,1)	212	(57,3)
fibrilace síní	86	(24,4)	82	(22,2)
diabetes mellitus	94	(26,7)	89	(24,1)
renální insuficience	21	(6,0)	26	(7,0)
mrtvice	32	(9,1)	37	(10,0)
současný kuřák	39	(11,1)	45	(12,2)
(počet cigaret)				

Tabulka 1 - pokračování

	<u>Losartan</u>		<u>Kaptopril</u>	
<u>Charakteristika</u>	<u>(n=352)</u>		<u>(n=370)</u>	
	Střední hodnota (SD)			
Podíl vyloučení (%)	31	(7,2)	30	(7,6)
Hladina kreatininu v séru (mg/dl) ⁺⁺⁺	1,2	(0,4)	1,2	(0,4)
Hladina draslíku v séru (mekv/l) ⁺⁺⁺	4,3	(0,4)	4,3	(0,5)
Srdeční frekvence (tepy za min)	73	(11,7)	74	(10,4)
Krevní tlak				
systolický (mmHg)	137	(17,6)	137	(19,1)
diastolický (mmHg)	79	(9,4)	79	(10,6)
Hmotnost (kg)	76	(33,1)	74	(33,8)

Legenda k tabulce 1:

- + Na základě anamnézy pacienta.
- ++ NYHA znamená New York Heart Association.
- +++ Pro přepočet na hodnotu v $\mu\text{mol/l}$ se hodnota násobí 88,4; mekv/l je ekvivalentem mmol/l.

Renální dysfunkce

Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi losartanem a kaptoprilem z hlediska trvalého zvýšení (tj. potvrzeného opakovaným měřením při pokračujícím léčení) koncentrace kreatininu v séru $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ od základní hodnoty (10,5 % proti 10,5 %, $p = 0,629$; tabulka 2). Jednotlivé vzestupy koncentrace kreatininu v séru $\geq 0,3 \text{ mg/dl}$ byly dokumentovány u 92 pacientů léčených losartanem

(26,1 %) a 110 pacientů léčených kaptoprilem (29,7 %), směrem k menšímu počtu těchto výskytů u pacientů léčených losartanem (14 % snížení rizika, 95 % intervaly spolehlivosti -0,09 až 0,32; $p = 0,060$). Z těchto pacientů s jednotlivými vzestupy koncentrace kreatininu v séru $\geq 0,3$ mg/dl, bylo u 68 % pacientů provedeno potvrzující měření za současné aktivní terapie podle protokolu; 55 % pacientů, u kterých došlo k potvrzení měření splnilo kritérium pro ukončení.

Úmrtí a/nebo hospitalizace z důvodů selhání srdce

Sledované údaje o úmrtích a hospitalizacích byly úplné kromě jednoho pacienta léčeného losartanem, u kterého byla studie přerušena po jedné dávce podle studie. V průběhu studie se úmrtí a/nebo hospitalizace z důvodů selhání srdce vyskytly ve 33 případech z 352 pacientů léčených losartanem (9,4 %) ve srovnání s 49 pacienty z 370 pacientů léčených kaptoprilem (13,2 %) ($p = 0,075$). Toto snížení počtu úmrtí a/nebo hospitalizací pro selhání srdce pozorovaného u losartanu proti kaptoprilu bylo zcela způsobeno poklesem celkové úmrtnosti o 46 % (17 proti 32 pacientům ($p = 0,035$); tabulka 3). Kumulativní křivky přežití se brzy rozdělily a zůstaly rozdělené v celém průběhu 48 týdnů trvání studie (obr. 2). Pozorovaný úbytek v celkové úmrtnosti byl primárně způsobem snížením náhlého srdečního úmrtí (5 proti 14 pacientům, $p = 0,043$); pouze jeden pacient v každé léčené skupině zemřel na progresivní selhání srdce (tabulka 3). Fatální infarkt myokardu se vyskytl u jednoho pacienta léčeného losartanem proti čtyřem případům u kaptoprilu. Vliv losartanu na úmrtnost ve srovnání s kaptoprilem byl obecně v souladu s pozorováním u různých podskupin (obr. 3), s výjimkou subpopulace pacientek (9 ze 118 pacientek léčených losartanem zemřelo ve srovnání s 8 ze 122 pacientech léčených kaptoprilem).

Z jakýchkoli příčin bylo v průběhu celé 48-týdenní studie hospitalizováno méně pacientů léčených losartanem než pacientů

léčených kaptoprilem (86 [24,4 %] proti 119 [32,2 %]; $p = 0,018$). Výskyt hospitalizací pro selhání srdce se však u obou léčených skupin nelišil (obě 5,7 %) (tabulka 3).

Funkční stav a hladiny norepinefrinu

Funkční třída podle hodnocení New York Heart Association se u léčení losartanem a kaptoprilem zlepšila podobně ($p \leq 0,001$ proti základní hodnotě u každé ošetřené skupiny); 80 % pacientů léčených losartanem a 82 % pacientů léčených kaptoprilem bylo na konci studie klasifikováno podle New York Heart Association třídou I a II proti 66 % pacientů léčených losartanem a 64 % pacientů léčených kaptoprilem na začátku studie (obr. 4). Vzhledem k hladinám norepinefrinu v plazmě byl pozorován pokles 3 % od geometrické střední počáteční hladiny 469 pg/ml po 48 týdnech léčení losartanem ve srovnání s 5 % zvýšením proti geometrické střední počáteční hladině 424 pg/ml v případě kaptoprilu ($p = \text{NS}$ mezi léčenými skupinami).

Tabulka 2. Četnost zvýšení koncentrace kreatininu v séru u všech pacientů a s věkem

Příznak	Věková kategorie ⁺	Ošetření	Počet	Výskyt příznaku		Snížení rizika	
				počet (%) pacientů	95 % (CI) ⁺⁺	Hodnota P ⁺⁺⁺	
Přírůstek	celkem	Losartan	352	37 (10,5)	0,02 (-0,51,0,36)	0,629	
		Kaptopril	370	39 (10,5)			
≥0,3 mg/dl	<70 let	Losartan	95	8 (8,4)	0,00 (-1,44,0,59)		
		Kaptopril	119	10 (8,4)			
během	≥70 let	Losartan	257	29 (11,3)	0,02 (-0,59,040)		
		Kaptopril	251	29 (11,6)			
5 - 14 dnů)							

⁺ Srovnávání způsobů léčení bylo prováděno pouze pro skupinu všech pacientů (celkem)

⁺⁺ Snížení rizika je snížení rizika ukončení pro losartan ve srovnání s kaptoprilem (negativní číslo označuje zvýšení rizika); skupina celkem představuje odhad kontroly pro věkovou kategorii; CI znamená interval spolehlivosti.

⁺⁺⁺ Hodnota P založená na testu log-rank (analýza přežití), kde v modelu je použita jako faktor rozdělení věková kategorie.

Tabulka 3. Úmrtnost/hospitalizace na srdeční selhání a příčina smrti

Proměnná	Losartan	Kaptopril		Sniženi rizika		Hodnota P ⁺⁺	
	n=352	počet (%) pacientů	n=370	(95 % CI) ⁺			
Úmrtí a/nebo hosp. pro selh. srdce	33	(9,4)	49	(13,2)	0,32)	(-0,004,0,55)	0,075
Celková úmrtnost	17	(4,8)	32	(8,7)	0,46	(0,005,0,69)	0,035
kardiovaskulární							
náhlé úmrtí	5	(1,4)	14	(3,8)	0,64)	(0,03,0,86)	0,043
progresivní selhání srdce	1	(0,3)	1	(0,3)	-0,11	(-20,23,0,94)	0,930
fatální infarkt myokardu	1	(0,3)	4	(1,1)	0,76	(-0,83,0,97)	0,172
jiné cévní příhody	5	(1,4)	5	(1,4)	-0,03	(-2,63,0,71)	0,958
nekardiovaskulární	5	(1,4)	8	(2,2)	0,35	-0,94,0,78)	0,434
Hospitalizace pro selhání srdce	20	(5,7)	21	(5,7)	0,04	(-0,74,0,47)	0,894

000100

Legenda k tabulce 3:

- 5 ⁺ Snížení rizika je snížení rizika ukončení pro losartan ve srovnání s kaptoprilem (negativní číslo označuje zvýšení rizika); skupina celkem představuje odhad kontroly pro věkovou kategorii; CI znamená interval spolehlivosti.
- ⁺⁺ Hodnota P založená na dlouhodobém testu (analýza přežití), kde jako faktor rozdělení je v modelu použita věková kategorie.

10 ELITE je první dlouhodobá (48 týdnů) studie pro srovnání účinku léčení losartanem, antagonistou receptoru typu 1 angiotensinu II s léčením inhibítorem ACE (kaptopril) u pacientů s příznaky selhání srdce a systolickou dysfunkcí levé komory. Kaptopril byl pro tuto studii zvolen jako srovnávací inhibitor ACE, protože se předpokládalo, že má menší nepříznivé účinky na ledviny než inhibitory ACE s delším

15 účinkem, viz Packer M., Lee W. H., Yushak M., Medina N.: Comparison of Kaptopril and Enalapril in patients with severe chronic heart failure, N. Engl. J. Med.; 315: 847 - 853. Výskyt přetrvávající ledvinové dysfunkce definovaný přetrvávajícím zvýšením koncentrace kreatininu v séru 0,3 mg/dl (důvod pro primární ukončení) se

20 u pacientů léčených losartanem a kaptoprilem nelišil (obě skupiny 10,5 %). Celkové pozorování, že z hlediska funkce ledvin byly jak losartan, tak i kaptopril relativně dobře tolerovány bylo evidentní, protože méně než 2 % pacientů v každé skupině muselo z tohoto důvodu přerušit léčení. To odpovídá klinickému pozorování u léčení

25 starších pacientů se selháním srdce.

 Výsledky této studie ukazují, že léčení losartanem vedlo ve 46 % případů ke snížení úmrtnosti ze všech příčin v porovnání s kaptoprilem jako léčivem, u kterého byl ukázán prospěšný účinek na přežívání v několika studiích, viz Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A. a další

30 on behalf of the SAVE Investigators, Effect of kaptopril on mortality

and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial, N. Engl. J. Med. 1992; 327: 669 - 677; Fonarow G. C., Chelimsky-Fallick C., Warner Stevenson L. a další, Effect of direct vasodilation with hydralazin versus angiotensin converting enzyme inhibition with kaptopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 842 - 850; a ISIS Collaborative Group OU. ISIS-4: Randomized study of oral isosorbide mononitrate in over 50 000 patients with suspected acute myocardial infarction, Circulation 1993; 88: 1394. Kumulativní prospěšné účinky na přežívání u losartanu byly pozorovány již brzy v průběhu studie, přetrvávaly v průběhu 48 týdenního období léčení a shodovaly se u všech podskupin kromě žen. Je třeba upozornit, že počet pacientek zařazených v této studii byl relativně malý a prospěšný vliv na úmrtnost nemohl být v této studii demonstrován. Relativně větší míra přerušení studie u pacientů léčených kaptoprilem není způsobena prospěšnými účinky losartanu na celkovou úmrtnost; rozdíl v celkové úmrtnosti při léčení byl primárně způsoben pacienty, kteří zůstali zařazení do aktivní terapie.

Podobné zlepšení v přežívání účinkem losartanu bylo také pozorováno ve dvou studiích při zátěži cvičením s placebem jako kontrolou v trvání 12 týdnů, viz Klinger G., Jaramillo N., Ikram H. a další, Effects of losartan on exercise capacity, morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure, J. Am. Coll. Cardiol 1996 (v tisku); (abstrakt). Míra úmrtnosti u kontrolní skupiny po třech měsících u studií se zátěží a předkládané studie byla srovnatelná s mírou úmrtnosti při podávání placebo a enalaprilu ve studiích: Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial (obr 5), viz SOLVD Investigators, Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure, N. Engl. J. Med. 1991; 325: 293 -302. Bez ohledu na omezení porovnání mezi studiemi bylo ošetření losartanem ve studiích se zátěží cvičením a

předkládané studii spojeno s poměrně nízkou mírou úmrtnosti, která byla nižší než pozorované míry úmrtnosti v SOLVD jak pro placebo, tak i enalapril.

Před použitím inhibitorů ACE způsobovalo progresivní selhání
5 srdce přibližně 50 % úmrtí způsobených srdečním selháním, viz
Applefield M. M., Chronic congestive heart failure: Where have we
been? Where are we heading? Am. J. Med. 1986; 80: 73 - 77. U
pacientů s mírným až středním selháním srdce léčených inhibitorem
ACE se úmrtí v důsledku progresivního selhání srdce zmenšilo tak, že
10 převážnou příčinou smrti je náhlá srdeční smrt. Například v nedávno
přerušeném pokusu s názvem Survival With Oral d-Sotalol (SWORD),
při kterém byli pacienti se středním až mírným selháním srdce nebo
dysfunkcí levé komory náhodně rozděleni do skupin léčených d-
Sotololem nebo placebem na pozadí obvyklé terapie včetně inhibitorů
15 ACE bylo úmrtí na arytmií odpovědné za přibližně dvě třetiny
z celkových úmrtí ve skupině, které bylo podáváno placebo, zatímco
progresivní selhání srdce pouze za přibližně jednu šestinu, viz Waldo
A. L., Camm A. J., de Ruyter H., a další pro SWORD Investigators,
Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular
20 dysfunction after recent a remote myocardial infarction, Lancet 1996;
348: 7 - 12. V předkládané studii byla u pacientů léčených kaptoprilem
nejčastější příčinou smrti také náhlá srdeční smrt. Je zajímavé, že
pozorované snížení úmrtnosti u pacientů léčených losartanem ve
srovnání s pacienty léčenými kaptoprilem v předkládané studii bylo
25 primárně způsobeno snížením náhlé smrti srdce (viz tabulka 3). Jen
málo pacientů ve všech skupinách zemřelo v důsledku progresivního
selhání srdce nebo fatálního infarktu myokardu, ačkoliv početně se
úmrtí způsobená infarktem myokardu méně vyskytovala u losartanu.

Mechanismus, kterým losartan snižuje náhlou srdeční smrt ve
30 srovnání s kaptoprilem je nejistý. Zda je snížení náhlé srdeční smrti
způsobeno úplnější bloádou účinků angiotensinu II nebo vnitřní
antiarytmickou/antifibrilační aktivitou losartanu, je třeba ještě zjistit.

Aktivita ACE nemusí být podle v současnosti studovaného dávkovacího režimu kaptoprilu úplně potlačena (používá se cílové dávky 50 mg třikrát denně, při tomto režimu se předpokládá maximální snížení úmrtnosti), viz Cohn J. N., The management of chronic heart failure, N. Engl. J. Med. 1996; 335: 490 - 498. Navíc se také může angiotensin II tvořit metabolickými drahami nezávislými na ACE, viz Miura S., Ideishi M., Sakai T., a další, Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans, J. Hypertension 1994; 12: 1177 - 1181; Urata H., Kinoshita A., Misono K. S., Bumpus F. M., Husain A., Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II forming enzyme in the human chymase, J. Biol. Chem. 1990; 265: 22348 - 22357; Urata H., Strobel F., Ganten D., Widespread tissue distribution of human chymase, J. Hypertension 1994; 12: S17-S22; a Aldigier J. C., Huang H., Dalmay F. a další, Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans, J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 21: 289 - 295. Je možné, že úplnější blokáda účinků angiotensidu II losartanem může vést k úplnějšímu potlačení katecholaminů na tkáňové úrovni, viz Brasch H., Sieroslowski L., Dominiak P., Angiotensin II increases norepinephrin release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors, Hypertension 1993; 22: 699 - 704. Navíc bylo zjištěno, že bradykinin, o kterém je známo, že uvolňuje norepinefrin, není přímou blokádou angiotensinu II zvýšen ve srovnání s terapií inhibátorem ACE, viz Minisi A. J., Thames M. D., Distribution of left ventricular sympathetic afferents demonstrated by reflex responses to transmural myocardial ischemia and to intracoronary and epicardial bradykinin, Circulation 1993; 87: 240 - 246; a Timmermans P., Wong P. C., Chiu A. T., a další, Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists, Pharmacol. Reviews 1993; 45: 205 - 251. V předkládané studii porovnávající losartan s kaptoprilem byl pozorován malý pokles střední koncentrace norepinefrinu v plazmě. Hladiny katecholaminů v plazmě však nemusí

odrážet lokální hladiny v srdeční tkáni a hodnoty při odpočinku nemusí odrážet přechodná zvýšení při stresu nebo ischemii.

V této studii se zdá, že se u obou léčených skupin zlepšuje stav po selhání srdce podobným způsobem. Funkční třída podle New York Heart Association se výrazně zlepšila po dlouhodobém léčení jak losartanem, tak i kaptoprilem srovnatelným způsobem v porovnání s výchozí hodnotou (obr. 4). Míra hospitalizace pro selhání srdce u pacientů léčených losartanem byla také podobná míře hospitalizace pozorované u pacientů léčených kaptoprilem. patients treated with kaptopril. Další podobný jev byl také nízký výskyt úmrtí způsobený progresivním selháním srdce (méně než 1 % u pacientů léčených jak losartanem, tak i kaptoprilem), což ukazuje na podobný prospěšný účine, u obou způsobů léčení. Celkový počet hospitalizací byl však méně častý při léčení losartanem než při léčení kaptoprilem.

Závěrem je možno uvést, že u starších pacientů s příznaky selhání srdce byl losartan ve srovnání s kaptoprilem lépe tolerován, s menším počtem pacientů, u kterých bylo nutno přerušit léčení pro nepříznivé účinky nebo u kterých byla nutná hospitalizace, ale nelišil se od kaptoprilu z hlediska způsobování přetrvávající ledvinové dysfunkce definované jako opožděný vzestup hladiny kreatininu v séru.

Účinky na hospitalizaci pro progresivní selhání srdce a zlepšení funkční třídy podle New York Heart Association byly u obou léčených skupin podobné. Byl však zjištěn pokles úmrtnosti z různých příčin při léčení losartanem ve srovnání s léčením kaptoprilem, zejména v důsledku snížení náhlého srdečního úmrtí. Tato zjištění ukazují, že léčení losartanem může poskytovat při léčení důležité přednosti ve srovnání s inhibítorem ACE a může mít dalekosáhlé důsledky pro léčení pacientů se selháním srdce.

Příklad 2

Studie při zatížení cvičením - protokoly A & B

Protokoly A & B byly studie prováděné ve více zařízeních, dvakrát naslepo, randomizované, paralelní a korigované na placebo
5 zaměřené na výzkum účinků losartanu na možnost zátěže cvičením a klinický stav pacientů starších než 18 let s příznaky selhání srdce.

Přibližně 350 pacientů s příznaky selhání srdce (NYHA funkční třídy II-IV, alespoň 50 % pacientů třída III-IV) se systolickým objemem levé komory ≥ 40 % bylo náhodně rozděleno do skupin, kterým byl
10 podáván buď losartan nebo placebo jednou denně, při každé studii po dobu dvanácti týdnů. Po minimálně 15 denním podávání placebo pro zjištění výchozí hodnoty, v průběhu kterého bylo provedeno minimálně pět a maximálně osm sestav základních typů cvičení (chůze na pásu a test šestiminutové chůze) byly pacienti náhodně rozděleni pro léčení
15 losartanem nebo placebem v poměru 2 : 1. Podle požadavků protokolu nesměli pacienti dostávat inhibitor ACE alespoň šest týdnů před třetím zátěžovým cvičením. V průběhu těchto studií nebylo dovoleno léčení inhibitorem ACE.

Tato zpráva shrnuje výsledky provedené analýzy Meta (jak bylo
20 navrhováno plánem analýzy dat) z hlediska pozorované úmrtnosti a hospitalizace na kongestivní selhání srdce (CHF) v průběhu obou studií. Úmrtnost a hospitalizace na CHF nebyly předem definovány v protokolech jako ukončení studie, ale předpokládalo se, že budou analyzovány jako část bezpečnostních opatření. Výsledky z těchto
25 analýz by tedy neměly být interpretovány jako test významnosti, protože nebyly předem definované hypotézy odpovídající těmto bezpečnostním parametrům. Tyto výsledky však mohou být jednoduše považovány za měřítko rozdílnosti mezi skupinami losartanu a placebo z hlediska pozorovaných výsledků u těchto dvou studií. U těchto
30 proměnných bylo použito intervalů spolehlivosti 95 %.

Pro provádění analýzy Meta z hlediska úmrtí a míry hospitalizace na CHF u dvou dvanáctitýdenních studií se cvičením byla použita metoda Mantel-Haenszel (Fleiss, J. L., Statistical Methods for Rates and Proportions, Wiley, NY, 1981) modifikovaná Petem. Tato metoda předpokládá homogenitu v průběhu studií a poskytuje test heterogenity. Výsledky analýzy Meta jsou ukázány v tabulkách 4 - 6.

Do protokolu A studie bylo zahrnuto celkem 351 pacientů; 237 pacientů bylo náhodně přiřazeno pro podávání losartanu a 114 pacientů bylo náhodně přiděleno pro podávání placebo. Ve skupině placebo došlo v průběhu léčení způsobem dvakrát naslepo ke čtyřem úmrtím (3,5 %) ve srovnání se čtyřmi úmrtími (1,7%) v losartanové skupině, přičemž údaje se také týkají vážných nepříznivých příhod (AE). Navíc došlo v průběhu léčení způsobem dvakrát naslepo ve skupině placebo k deseti (8,8 %) hospitalizacím na CHFv porovnání s deseti případy (4,2 %), přičemž údaje se také týkají vážných nepříznivých příhod (AE). Jeden pacient z losartanové skupiny musel přerušit v důsledku zhoršení HF a byl hospitalizován dva dny po přerušení léčení způsobem dvakrát naslepo.

Tabulka 4 popisuje poměr pravděpodobnosti pro úmrtí a hospitalizaci pro CHF v protokolu A studie se zátěží cvičením. Pravděpodobnosti úmrtí ve skupině placebo jsou 2,1 x vyšší než pravděpodobnost úmrtí v losartanové skupině, zatímco pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF ve skupině placebo jsou 2,2 x vyšší než pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF v losartanové skupině. Protože je však hodnota 1,0 zahrnuta v obou 95 % intervalech spolehlivosti, možnost, že pravděpodobnost úmrtí (nebo hospitalizace pro CHF) ve skupině placebo je stejná jako pravděpodobnost úmrtí (nebo hospitalizace pro CHF) v losartanové skupině, nemůže být vyloučena (viz tabulka 4).

Do protokolu B studie se zatížením cvičením bylo zahrnuto celkem 385 pacientů; 254 pacientů bylo náhodně přiděleno pro léčení losartanem a 131 pacientů bylo náhodně přiřazeno pro léčení placebem. Ve skupině placebo došlo při terapii dvakrát naslepo k devíti (6,9 %) úmrtím ve srovnání se třemi (1,2 %) úmrtími ve skupině losartanu, přičemž údaje se týkají také vážných nepříznivých událostí v průběhu experimentu. Navíc bylo v experimentu dvakrát naslepo ve skupině placebo sedm (5,3 %) hospitalizací pro CHF ve srovnání s pěti (2,0 %) hospitalizacemi ve skupině losartanu, přičemž údaje se týkají také vážných nepříznivých událostí v průběhu experimentu.

Tabulka 5 poskytuje poměr pravděpodobnosti pro úmrtí a hospitalizaci pro CHF ve studii se zátěží podle protokolu B. Pravděpodobnosti úmrtí ve skupině placebo jsou 5,6 x vyšší než pravděpodobnosti úmrtí ve skupině losartanu, zatímco pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF ve skupině placebo jsou 2,7 x vyšší než pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF ve skupině losartanu. Interval spolehlivosti 95 % pro poměr pravděpodobností úmrtí byl 1,61, 19,34. Z toho vyplývá, že pravděpodobnosti úmrtí ve skupině placebo jsou vyšší než pravděpodobnosti úmrtí ve skupině losartanu. Protože je však hodnota 1,0 obsažena v 95 % intervalu spolehlivosti pro poměr pravděpodobností hospitalizace pro CHF, nemůže být vyloučena možnost, že pravděpodobnost hospitalizace pro CHF ve skupině placebo bude stejná jako pravděpodobnost hospitalizace na CHF v losartanové skupině (viz tabulka 5).

Protože výsledky z protokolů A a B jsou v souladu, byla provedena bezpečnostní analýza Meta, jak bylo navrhováno v plánu analýzy dat. Byla zjištěna homogenita mezi těmito dvěma studiemi co se týče poměru pravděpodobnosti pro úmrtí a hospitalizaci pro CHF.

V tabulce 6 jsou uvedeny výsledky analýz Meta pro dvě studie se zátěží cvičením v trvání dvanáct týdnů. Pravděpodobnosti úmrtí ve

skupině placebo jsou 3,5 x vyšší než pravděpodobnosti úmrtí v losartanové skupině, zatímco pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF ve skupině placebo jsou 2,4 x vyšší než pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF v losartanové skupině. Intervaly spolehlivosti 95 % pro poměry pravděpodobností vzhledem k úmrtí a hospitalizaci na CHF jsou (1,43, 8,77) popřípadě (1,19, 4,76). Pravděpodobnosti úmrtí ve skupině placebo jsou tedy významně vyšší než pravděpodobnosti úmrtí v losartanové skupině. Podobně pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF ve skupině placebo jsou významně vyšší než pravděpodobnosti hospitalizace pro CHF v losartanové skupině.

Tabulka 4

Klinické příhody - protokol A

	Placebo (N=131)	Losartan (N=254)	Poměr pravdě- podobn.	Intervaly spolehlivosti 95 %	
				dolní	horní
Úmrtí ^b	3,5 %	1,7 %	2,1	0,56	7,96
Hospitalizace pro CHF v průběhu experimentu	8,8 %	4,2 % ^a	2,2	0,90	5,28

^a U jednoho pacienta byl experiment přerušen pro zhoršení HF; tento pacient byl hospitalizován dva dny po přerušení experimentu dvakrát naslepo.

^b V průběhu léčení způsobem dvakrát naslepo, nebo se týká vážných nepříznivých událostí v průběhu léčení dvakrát naslepo.

Tabulka 5

Klinické příhody - protokol B

	Placebo (N=131)	Losartan (N=254)	Poměr pravdě- pod.	Intervaly spolehlivosti 95 %	
				dolní	horní
Úmrtí ^b	6,9 %	1,2 %	5,6*	1,61	19,34
Hospitalizace pro CHF v průběhu experimentu	5,3 %	2,0 %	2,7	0,89	8,39

5 ^b V průběhu léčení způsobem dvakrát naslepo, nebo se
týká vážných nepříznivých událostí v průběhu léčení
dvakrát naslepo.

* Pravděpodobnosti jsou vyšší ve skupině placebo ve
srovnání s losartanovou skupinou.

10 Tabulka 6 - analýza Meta[@]

Klinické příhody - protokoly A & B

	Placebo (N=245)	Losartan (N=491)	Poměr pravdě- pod.	Intervaly spolehlivosti 95 %	
				dolní	horní
Úmrtí ^b	5,3 %	1,4 %	3,5*	1,43	8,77
Hospitalizace pro CHF v průběhu experimentu	6,9 %	3,1 %	2,4*	1,19	4,76

[@] Metoda Mantel-Haenszel, modifikace Peto

- 5
- b V průběhu léčení způsobem dvakrát naslepo, nebo se týká vážných nepříznivých události v průběhu léčení dvakrát naslepo.
 - a U jednoho pacienta byl experiment přerušen pro zhoršení HF; tento pacient byl hospitalizován dva dny po přerušení experimentu dvakrát naslepo.
 - * Pravděpodobnosti jsou vyšší ve skupině placebo ve srovnání s losartanovou skupinou.

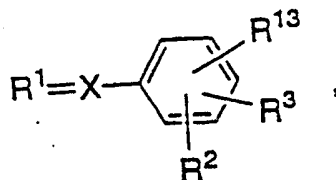
Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení úmrtnosti u pacienta s příznaky selhání srdce.
2. Použití podle nároku 1, kde antagonist receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 je zvolen ze skupiny: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498, a YM31472.
3. Použití podle nároku 2, kde antagonist receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 je zvolen ze skupiny candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.
4. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení úmrtnosti, kde uvedený antagonist má vzorec I

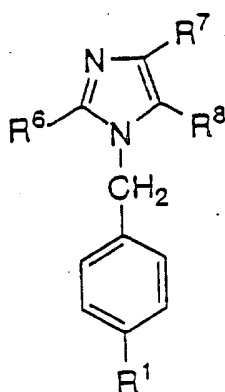
X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



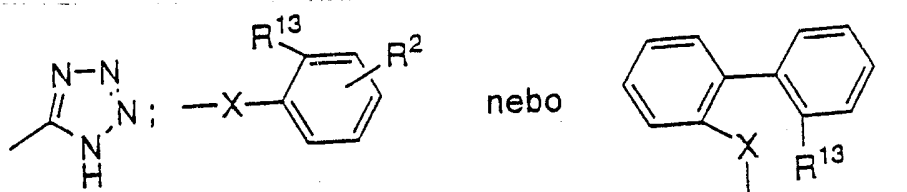
X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

5. Použití podle nároku 4, při kterém se používá antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 vzorce I:

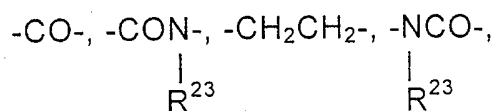


kde:

R^1 je $-CO_2H$; $-NH-SO_2CF_3$;



X je jednoduchá vazba uhlík-uhlík, skupina



5 $\text{-OCH}_2\text{-}, \text{-CH}_2\text{O-}, \text{-SCH}_2\text{-}, \text{-CH}_2\text{S-}, \text{-NHCH}_2\text{-}, \text{-CH}_2\text{NH-}$ nebo CH=CH- ;

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

10 6. Použití podle nároku 5, při kterém se používá antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 vzorce I., kde:

R^2 je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogen, nebo alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^6 je alkyl, alkenyl nebo alkynyl s 3 až 7 atomy uhlíku;

15 R^7 je H, Cl, Br, $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, kde $v = 1 - 3$, nebo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-CR}^{16}; \end{array}$;

20 R^8 je $\text{-(CH}_2)_m\text{OR}^{11}$; $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-(CH}_2)_m\text{OCR}^{14}; \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}^{14} \\ | \\ \text{-CH=CH-CHOR}^{15}; \end{array}$;

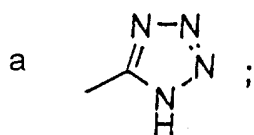
$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-(CH}_2)_m\text{CR}^{16}; \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-CH}_2\text{NHCOR}^{10}; \end{array}$;

25 $\text{-(CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$; $\begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---CH}_2\text{---} \quad \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$;nebo -COR_{16} ;

R^{10} je CF_3 , alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl;

30 R^{11} je H, nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

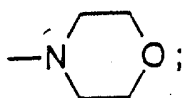
R^{13} je CO_2H ; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$; NHSO_2CF_3 ;



R^{14} je H, nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

5 R^{15} je H, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo acyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{16} je H, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku; OR^{17} ; nebo



10

m je 1 až 5;

X je jednoduchá vazba, -O-; -CO-; -NHCO-; nebo -OCH₂-;

a farmaceuticky přijatelné soli.

15

7. Použití podle nároku 4, při kterém se antagonist receptoru angiotensinu II AT₁ vzorce I volí ze skupiny:

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol,

20

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol,

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-[(methoxykarbonyl)aminomethyl]imidazol,

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]-5-[(propoxykarbonyl)aminomethyl]imidazol,

25

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-karboxybifenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-karboxaldehyd,

2-propyl-4-pentafluorethyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol,

kyselina 2-propyl-1-[(2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-imidazol-4,5-dikarboxylová,

5 kyselina 2-propyl-4-pentafluorethyl-1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-4-yl)-methyl)imidazol-5-karboxylová,

2-propyl-4-pentafluorethyl-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-methyl]imidazol-5-karboxaldehyd,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

10

8. Použití podle nároku 7, kde antagonist receptoru angiotensinu II neboli AT₁ vzorce I je

2-butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]-5-(hydroxymethyl)imidazol, a

15

kyselina 2-butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)methyl]imidazol-5-karboxylová nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

20

9. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT₁ podle nároku 8 pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení úmrtnosti u pacienta s příznaky selhání srdce, kde pacientovi s příznaky selhání srdce je 65 let nebo více.

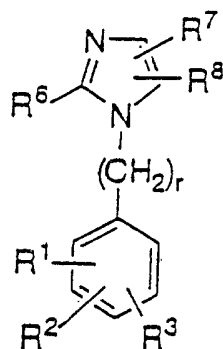
25

10. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT₁ pro výrobu farmaceutického prostředku pro omezení náhlé srdeční smrti u pacienta s příznaky selhání srdce.

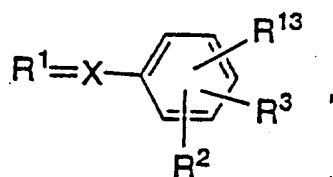
11. Použití podle nároku 10, kde antagonistu receptoru pro angiotensin II neboli AT₁ je zvolen ze skupiny: candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498, a YM31472 .

12. Použití podle nároku 11, kde antagonistu receptoru pro angiotensin II neboli AT₁ je zvolen ze skupiny candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

13. Použití antagonisty receptoru pro angiotensin II neboli AT₁ pro výrobu farmaceutického prostředku pro omezení náhlé srdeční smrti, kde uvedený antagonist má vzorec I



kde



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

14. Použití podle nároku 13, kde antagonistou receptoru angiotensinu II neboli AT_1 je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Použití antagonisty receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro omezení náhlé srdeční smrti u pacienta s příznaky selhání srdce, kde pacientovi s příznaky selhání srdce je 65 let nebo více.

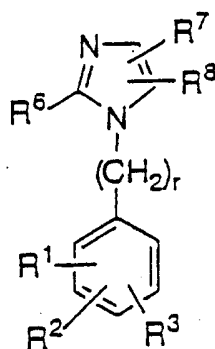
16. Použití antagonisty receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení úmrtnosti a omezení náhlé srdeční smrti u pacienta s příznaky selhání srdce.

17. Použití podle nároku 16, kde antagonistu receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 je zvolen ze skupiny: candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, PD126055, SC51757, SC54629,

U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498,
a YM31472.

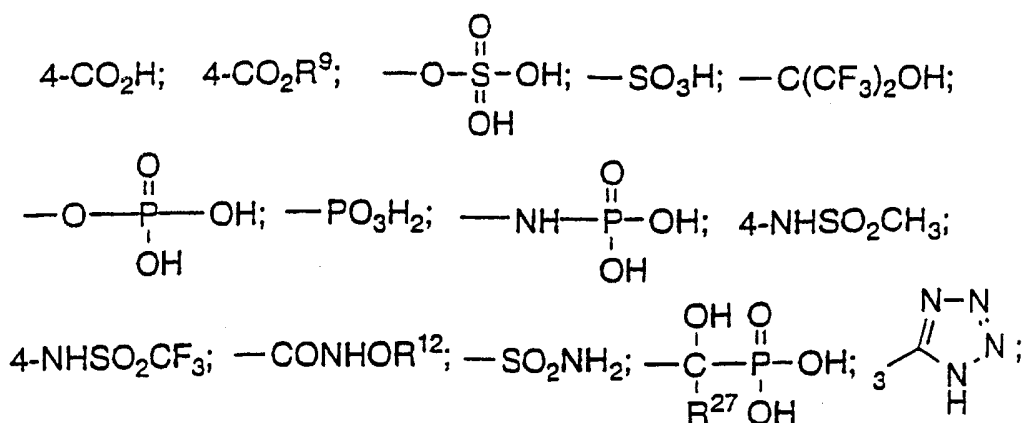
18. Použití podle nároku 16, kde antagonistu receptoru pro
angiotensin II neboli AT_1 je zvolen ze skupiny candesartan
cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan
telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-
bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

19. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 pro
výrobu farmaceutického prostředku pro snížení náhlé srdeční
smrti, kde uvedený antagonistu má vzorec I

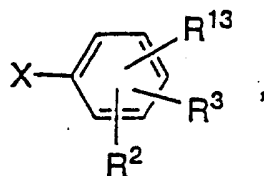


kde

R^1 je



(11) jestliže $r = 0$, R^1 je skupina



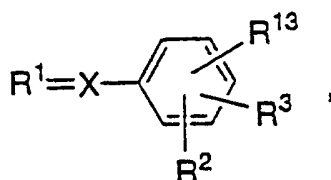
5

X je $\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,

R^{13} je 2-COOH, a R^6 je n-propyl, potom R^7 a R^8 nejsou
-CO₂CH₃;

10

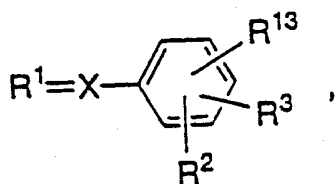
(12) jestliže $r = 1$,



15

X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



20

X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

25

20. Použití podle nároku 19, kde antagonistou receptoru angiotensinu II neboli AT₁ je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

21. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT₁ podle nároku 20 pro výrobu farmaceutického prostředku pro snížení náhlé srdeční smrti u pacienta s příznaky selhání srdce, kde pacientovi s příznaky selhání srdce je 65 let nebo.

5

22. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT₁ pro výrobu farmaceutického prostředku pro prevenci náhlé srdeční smrti u pacienta s příznaky selhání srdce.

10

23. Použití podle nároku 22, kde antagonist receptoru pro angiotensin II neboli AT₁ je zvolen ze skupiny: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, PD 126055, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498, a YM31472.

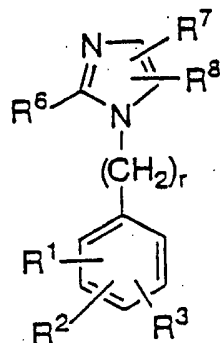
15

20

25

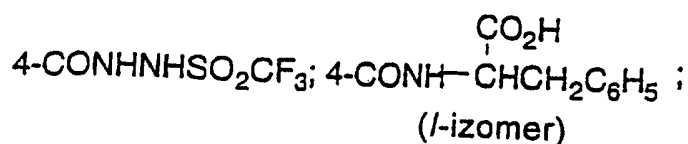
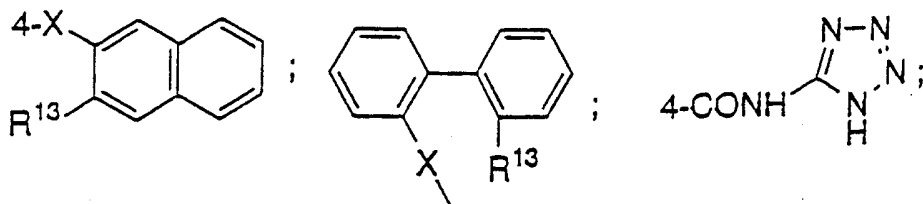
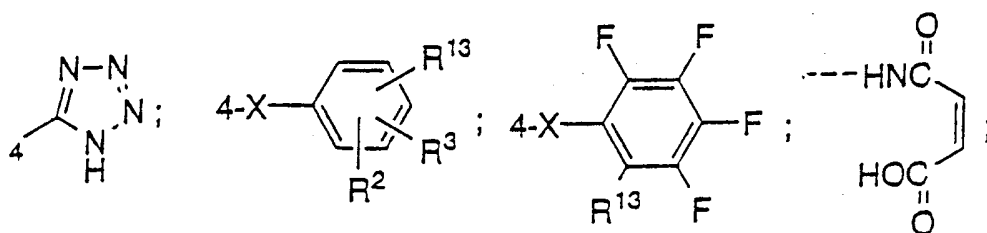
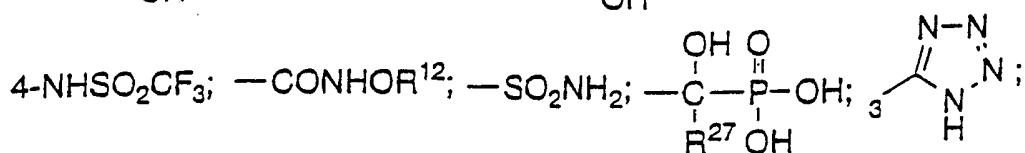
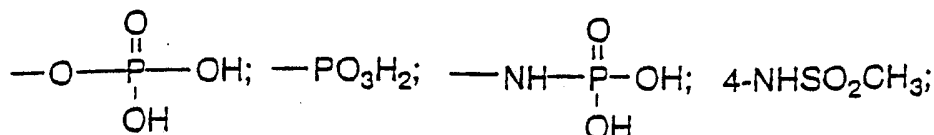
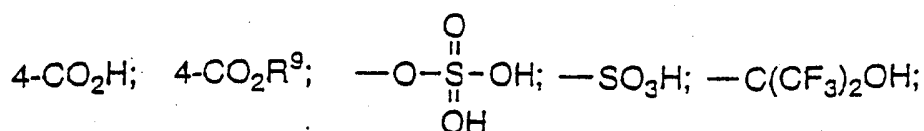
24. Použití podle nároku 23, kde antagonist receptoru pro angiotensin II neboli AT₁ je zvolen ze skupiny: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

25. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT₁ pro výrobu farmaceutického prostředku pro prevenci náhlé srdeční smrti, kde uvedený antagonist má vzorec I

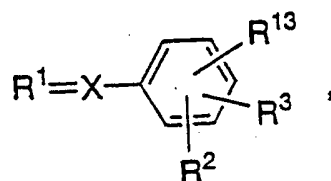


kde

R¹ je



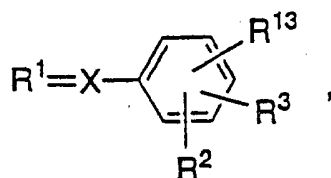
(12) jestliže $r = 1$,



5

X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



10

X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

15

26. Použití podle nároku 25, kde antagonistou receptoru angiotensinu II neboli AT_1 je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

20

27. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 podle nároku 26 pro výrobu farmaceutického prostředku pro prevenci náhlé srdeční smrti u pacienta s příznaky selhání srdce, kde pacientovi s příznaky selhání srdce je 65 let.

25

28. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro omezení hospitalizace u pacienta s příznaky selhání srdce

29. Použití podle nároku 28, kde antagonistu receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 je zvolen ze skupiny: candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, BAY106734, BIBR363, CL329167, E4177, EMD73495, HN65021, HR720, HOE720, LRB081, SC52458, SL910102, UP2696, YM358, EMD66397, ME3221, TAK536, BMS184698, CGP42112A, CGP49870, CP148130, E4188, EMD66684, EXP9954, FR1153332, GA0050, KT3579, LF70156, LRB057, LY266099, LY301875, PD126055, SC51757, SC54629, U96849, UK77778, WAY126227, WK1260, WK1492, YH1498, a YM31472.

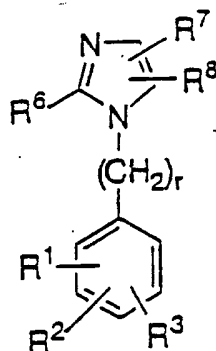
15

30. Použití podle nároku 29, kde antagonistu receptoru pro angiotensin II neboli AT_1 je zvolen ze skupiny candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 a 3-(2'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifen-4-yl)methyl-5,7-dimethyl-2-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin.

20

31. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro omezení hospitalizace, kde uvedený antagonistu má vzorec I

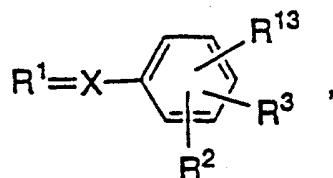
25



I

X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 3-(tetrazol-5-yl);

(13) jestliže $r = 1$,



X znamená jednoduchou vazbu, R^7 je Cl, a R^8 je -CHO, potom R^{13} není 4-(tetrazol-5-yl).

10

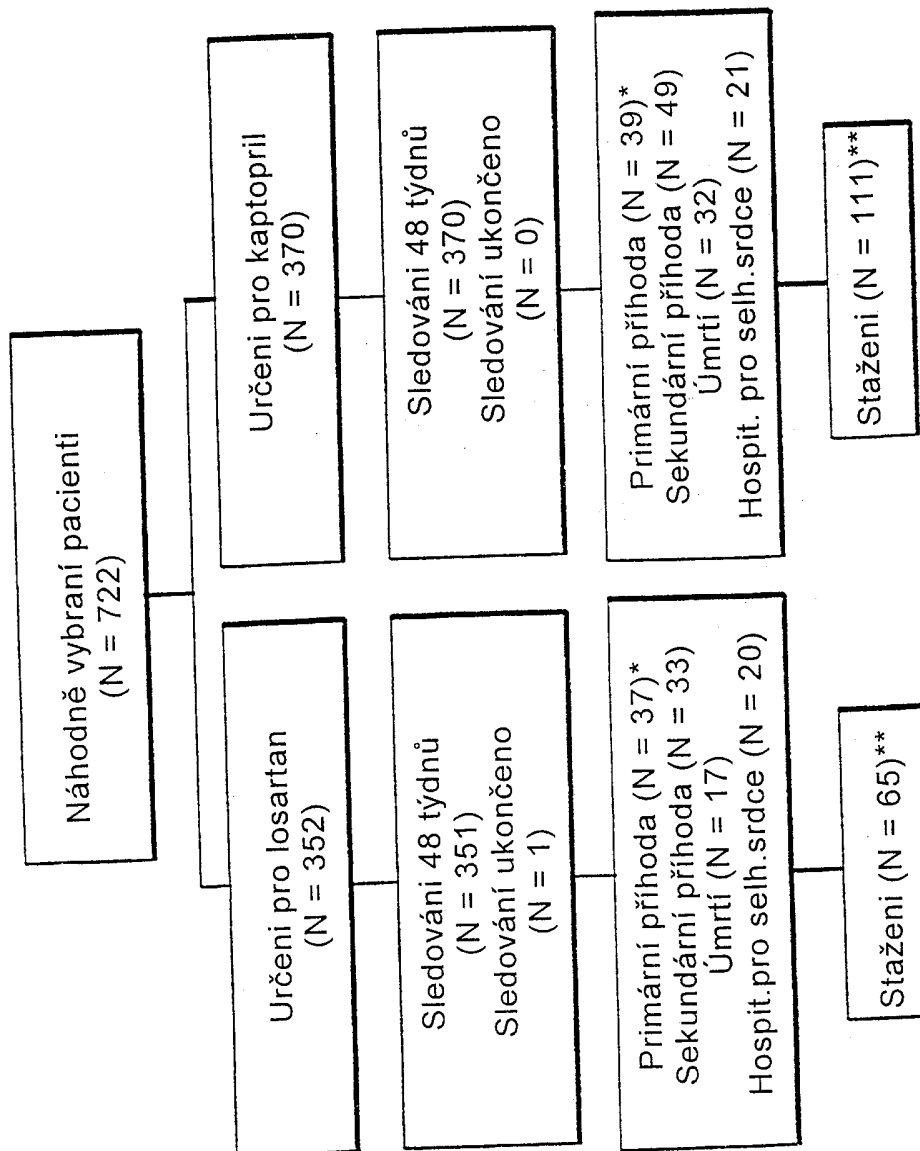
32. Použití podle nároku 31, kde antagonistou receptoru angiotensinu II neboli AT_1 je losartan nebo EXP-3174 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

15

33. Použití antagonisty receptoru angiotensinu II neboli AT_1 podle nároku 32 pro výrobu farmaceutického prostředku pro omezení hospitalizace u pacienta s příznaky selhání srdce, kde pacientovi s příznaky selhání srdce je 65 let nebo více.

20

Zastupuje:

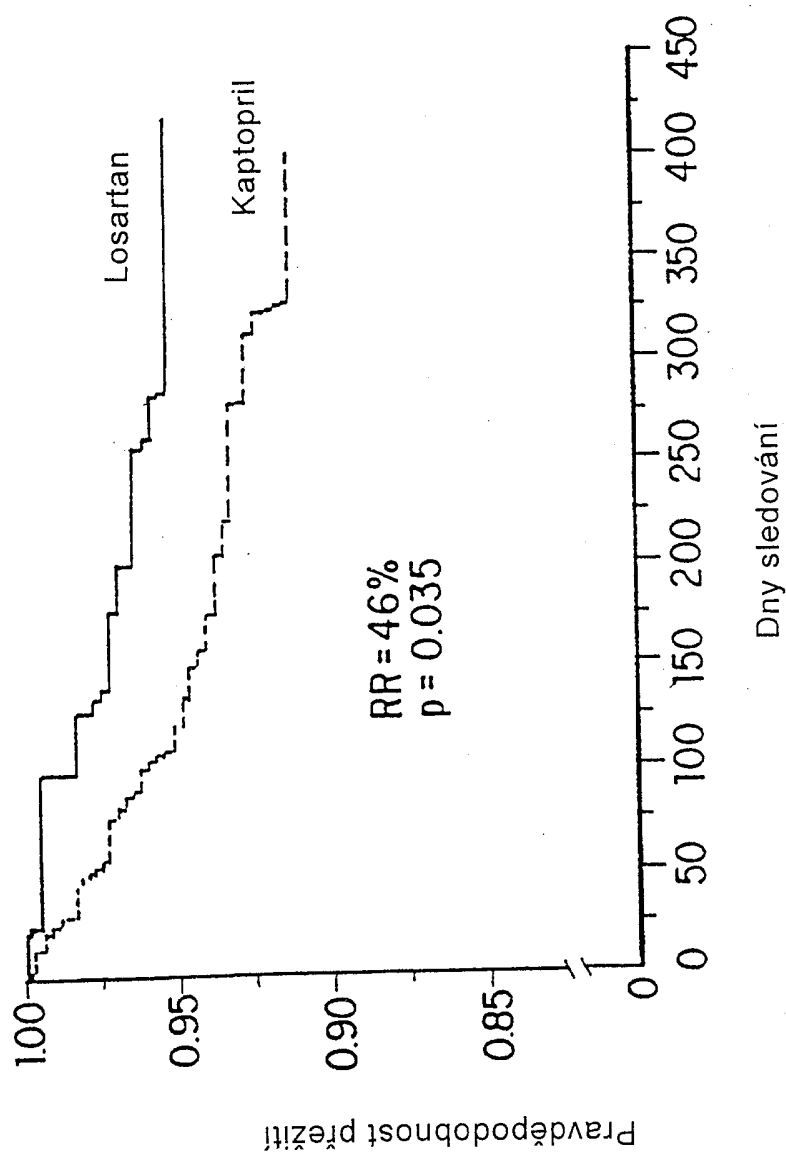


Obr. 1

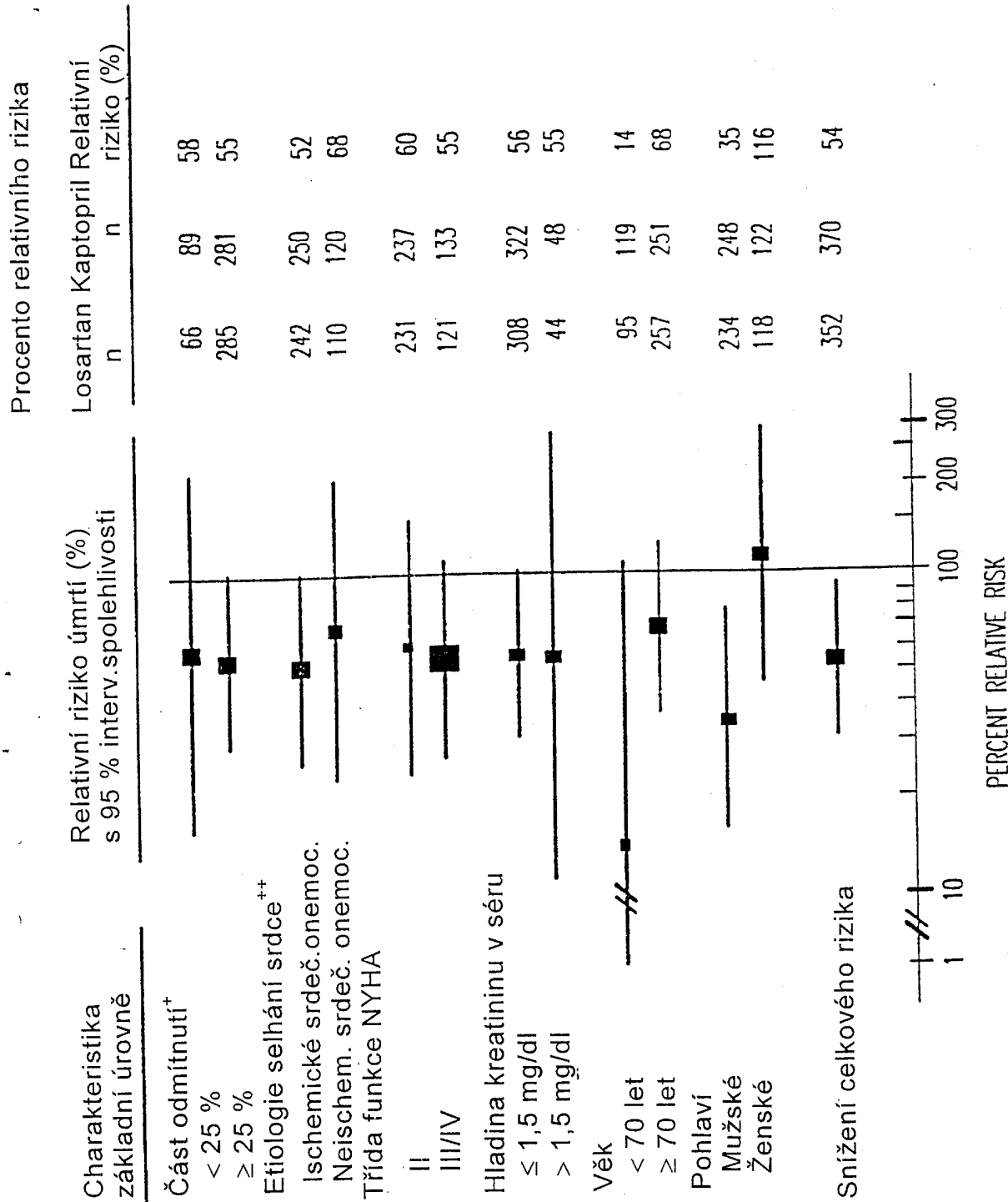
08.01.00

PV 1999-2448

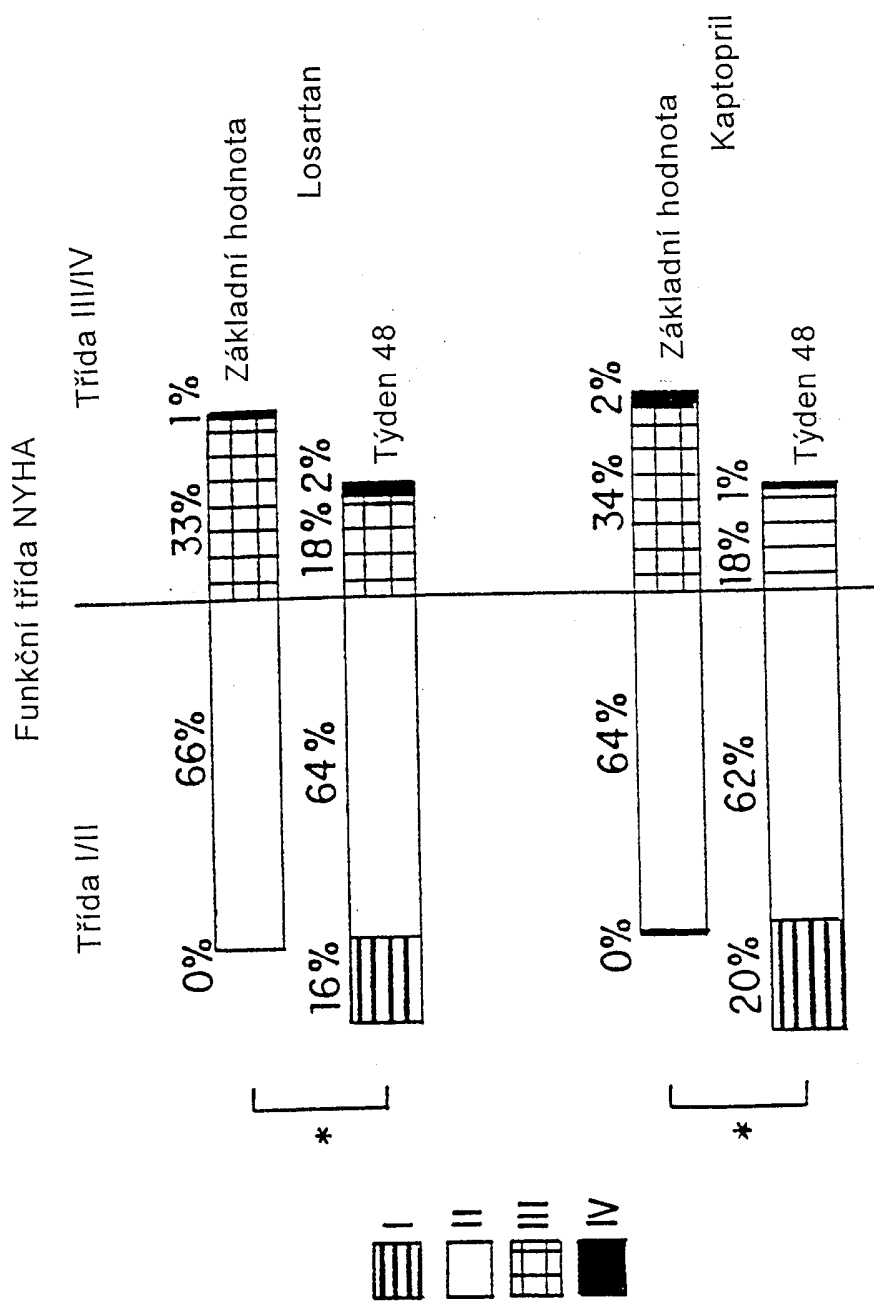
2/5



Obr. 2

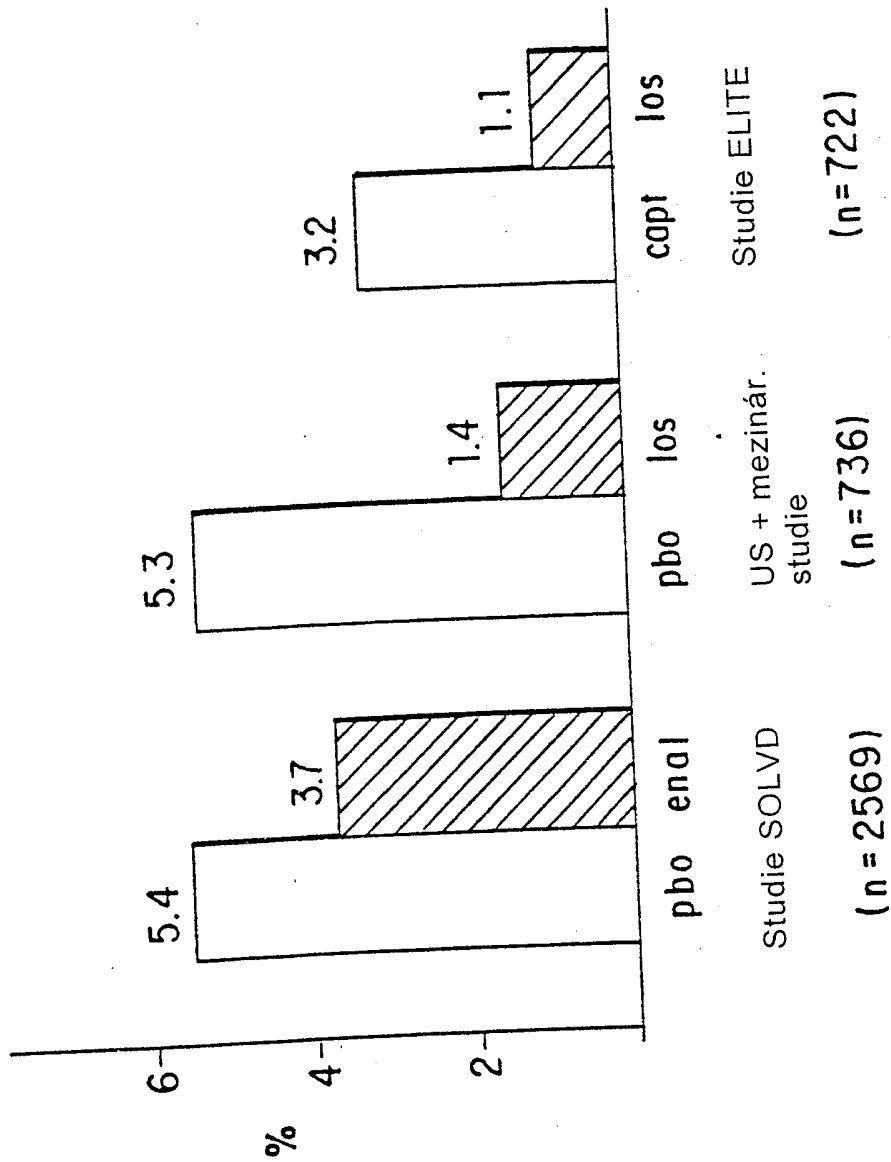


Obr. 3



Obr. 4

5/5



Obr. 5