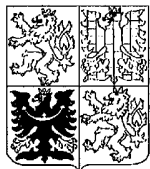


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/935**

(33) Země priority: **IN**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/IB99/00893**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/61018**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4072

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4164

/(C 07 D 271/12, A 61 P 9/00)

(71) Přihlašovatel:

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD, Ahmedabad,
IN;

(72) Původce:

Sankaranarayanan Alangudi, Ahmadabad, IN;

(74) Zástupce:

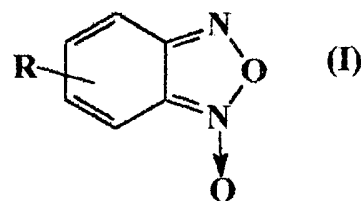
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutické přípravky pro léčení
kardiovaskulárních poruch**

(57) Anotace:

Toto řešení popisuje použití benzofuroxanových derivátů pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch. Použijí se benzofuroxanové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde R je halogen, acetoxykupina, skupina -X-R', skupina -C(O)NR''R''' nebo skupina -C(O)Cl, kde X je kyslík, síra, skupina -C(O)- nebo skupina -C(O)O-, R' je vodík, nižší alkylová skupina C₁ až C₈ s přímým nebo rozvětveným řetězcem, R'' a R''' jsou nezávisle vodík, nižší alkylová skupina C₁ až C₈ s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo jsou skupiny R'' a R''' navzájem spojeny bez heteroatomu nebo jsou spojeny heteroatomem jako je kyslík nebo dusík, kde substituentem na dusíku je vodík nebo nižší alkylová skupina. Řešení dále popisuje farmaceutické přípravky obsahující jako aktivní složky deriváty obecného vzorce I.



Farmaceutické přípravky pro léčbu¹ kardiovaskulárních onemocnění (2000-4072)
~~Použití benzofuroxanových derivátů pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčbu anginy pectoris~~

Oblast techniky

Tento vynález se vztahuje k použití benzofuroxanových derivátů pro přípravu farmaceutických přípravků určených pro léčbu. Vynález popisuje farmaceutické přípravky obsahující jako aktivní složky benzofuroxanové deriváty a jejich použití jako toleranci rezistentní donory oxidu dusnatého v léčbě anginy pectoris.

Dosavadní stav techniky

Po objevu EDRF (oxidu dusnatého tvořeného v endoteliálních buňkách) Furchgottem et al (1980) a vysvětlení biochemie EDRF mnoha laboratořemi (Ignarro, 1989, Vane et al, 1990, Bassenge et al, 1988 a Vanhoutte, 1989) je nyní široce akceptovaným faktem, že EDRF je endogenní nitrovasodilatátor, donor oxidu dusnatého (NO). Organické nitráty a příbuzné sloučeniny vděčí za svůj farmakologický účinek uvolnění oxidu dusnatého (NO) a tyto sloučeniny se společným názvem nazývají nitrovasodilatátory. NO stimuluje enzym guanylátcyklastu cévních buněk hladkého svalstva, což má za následek vzestup koncentrací cGMP. To vede k defosforylaci enzymu lehkotěžcové myosin kinas, což má za následek utlumení hladkého svalstva (Murad, 1986). O NO je známo, že se účastní mnoha bioregulačních procesů jako vasodilatace, deagregace destiček, cévní proliferace hladkého svalstva atd.

Organické nitráty se užívají v profylaxi, léčbě a v péči o pacienty s anginou pectoris. Jsou také užitečné při městnavém selhání srdce spojeném s akutním infarktem myokardu, při vysokém tlaku spojeném s chirurgickými výkony a při získávání kontrolovaného nízkého tlaku během chirurgických výkonů. Z organických nitrátů je to nitroglycerin (podjazykový), který se běžně

používá a který je volitelným lékem pro okamžité odstranění anginózních příznaků. Profylaktická léčba chronické anginy pectoris zahrnuje použití jednoho nebo více léků jako dlouhoučinkujících nitrátů jako je isosorbid dinitrát, β -blokátor a/nebo antagonistu vápníkových kanálů, zvláště u pacientů, u nichž je pravděpodobné prodělání koronárního záchvatu. V některých případech má tato trojitá terapie anginu uspokojivě pod kontrolou. Léky jsou obzvláště účinné v léčbě těchto stavů tehdy, jsou-li užívány přerušovaně.

Často opakované použití nitrátů má za následek pokles jejich farmakologických účinků, tedy jev, který je dobře znám jako nitrátová tolerance. Mechanismus tolerance není dobře definován. Již roku 1973 Needleman a Johnson (1973) publikovali sdělení, že v izolovaných tepnách králíka se může objevit tolerance na nitroglycerin. Autoři měli hypotézu, že vývoj tolerance na nitroglycerin je spojen s vyčerpáním merkaptoskupin. Toto je v klinickém užití organických nitrátů velký problém (Frampton et al, 1992). V současné době je vývin tolerance zpomalován použitím schématu přerušovaného dávkování s 10 až 12hodinovým intervalem bez nitrátu. Avšak toto přerušované použití je spojeno se sníženou zátěžovou odolností během poslední části intervalu bez nitrátu. To vyvolává možnost zvýšené frekvence nebo prudkosti projevů anginy během intervalu bez nitrátu. Důležitost vývinu tolerance se zvýšila, neboť tyto léky se užívají běžněji, a to v různých dávkovacích formách jako jsou orální, přípravky pro absorpci přes kůži, nitrožilní přípravky a dokonce jako přípravky s trvalým uvolňováním. Ke zhodnocení tolerance na organické nitráty bylo užito několika nepřímých ukazatelů jako je trvání zátěže, oběhový krevní tlak, tlaky v plicní tepně a tlak v zúžené plicní tepně. Avšak není jasné, zda snížená odezva na nitráty je kvůli toleranci cévních buněk hladkého svalu nebo kvůli změnám regulačních faktorů jako aktivace neurohumorálních faktorů nebo retence tekutiny atd. (Armstrong a Moffat, 1983). Bez ohledu na mechanismy vývinu

tolerance je klinicky důležité vyvinout donory oxidu dusnatého, které mají menší tendenci pro vývin tolerance.

P.B. Ghosh et al (Journal of Medicinal Chemistry, 1968) popsal způsob syntézy různých 2,1,3-benzoxadiazolů (benzofurazanů) a jejich N-oxidů (benzofuroxanů) a jejich potenciálu jako léků proti leukémii a imunosupresivních léků in vitro.

P.B. Ghosh et al (Journal of Medicinal Chemistry, 1972) testoval in vitro 4-nitrobenzofurazany a 4-nitrobenzofuroxany se substituenty odčerpávajícími elektrony v poloze 5 a 6 (vzhledem k NO₂), jako potencionální léky proti leukémii a imunosupresivní léky.

Nishikawa et al (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1982) popsal účinek N-ethoxykarbonyl-3-morfolinosydnoniminu a jeho metabolitů 3-morfolinosydnoniminu, kyanomethylenaminomorfolinu, N-nitroso-N-morfolinoaminoacetonitrilu jako nových antianginózních činidel.

F. Murad (J. Clin. Invest., 1986) popsal cyklický guanosinmonofosfát jako mediátor vasodilatace.

James Frampton et al (Drug Evaluation, Adis International Limited, 1992) podává přehled o farmakologii a terapeutické účinnosti nicorandilu u anginy pectoris. Bylo zjištěno, že nicorandil, který má jak vasodilatační, tak venodilatační vlastnosti, představuje účinný alternativní prostředek k zavedené vasodilatační terapii konvenčními nitráty a vápníkovými antagonisty při dlouhodobé léčbě chronické anginy pectoris.

Patent USA č. 5 272 164 popsal nové karboximidamidové deriváty konkrétně N-kyano-N'-substituovaných pyridinkarboximidamidových derivátů majících vasodilatační účinek a účinek snižování tlaku, nehledě na další fyziologické účinky, které napomáhají léčbě ischemických chorob srdečních.

Patent USA č. 5 424 326 popsal fenyl-1,2,5-oxadiazolkarboxamid-2-oxid a jeho deriváty, které jsou výhodné v léčbě poruch kardiovaskulárního systému.

F. Benedini et al (J. Med. Chem., 1995) popsal nové nitroester-3-[(nitroxy)alkyl]-2H-1,3-benzoxazin-4(3H)-ony vykazující značnou inhibiční aktivitu vůči ischemií indukovaným elektrokardiografickým změnám, při pouze omezených oběhových hemodynamických účincích. Tyto nové nitroesterové deriváty mající značnou antianginózní aktivitu, která není spojena s doprovodným a výrazným poklesem oběhového krevního tlaku, jsou typické pro novou třídu selektivních vasodilatátorů majících přednostní účinek na velké koronární cévy, které by mohly být klinicky významné v léčbě nemocí koronární tepny.

Avšak žádný z popisů předchozích děl v oboru se netýká léků specificky užitých jako vasodilatátor pro léčbu srdečních potíží a neřeší problém spojený s běžnými donory NO, s vývinem tolerance u pacientů po kontinuálním užívání během časové periody. Předložený vynález hodnotí benzofuroxanové deriváty z hlediska jejich NO donorových účinků, zvláště ve vztahu k jejich tendenci vývinu tolerance při kontinuálním užívání léku. Je důležité, že vynález identifikuje molekuly, které vykazují vasodilatační aktivitu bez toho, aby měly tendenci pro vývin tolerance jako běžné donory oxidu dusnatého.

Podstata vynálezu

Předložený vynález v prvním aspektu popisuje použití benzofuroxanových derivátů a jejich farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch, jako jsou např. koronární onemocnění srdce.

Tyto soli zahrnují, ale nejsou omezeny na, šťavelan, vínan, maleát, methylsulfonát, p-toluensulfonát atd.

Vynález dále popisuje farmaceutické přípravky obsahující benzofuroxanové deriváty pro použití v léčbě srdečních poruch.

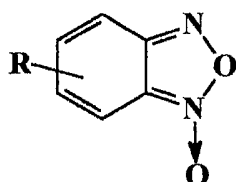
Tento vynález také popisuje způsob léčení savců, v to zahrnujíc člověka, z koronárních onemocnění srdce podáváním benzofuroxanového derivátu.

Stručný popis obrázků

Obr. 1 zobrazuje křivku odezvy na dávku pro jeden z testovaných derivátů (derivát č. 8) a GTN.

Obr. 2 zobrazuje křivky odezvy na dávku (procenta relaxace vs. log koncentrace (M)) pro GTN a jeden z testovaných derivátů (derivát č. 8) před a po vývinu tolerance.

Při kardiovaskulárních poruchách se použijí benzofuroxanové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli,



(I)

kde R je halogen, acetoxyskupina, skupina $-X-R'$, skupina $-C(O)NR''R'''$ nebo skupina $-C(O)Cl$, kde X je kyslík, síra, skupina $-C(O)-$ nebo skupina $-C(O)O-$, R' je vodík, nižší alkylová skupina C_1 až C_8 s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

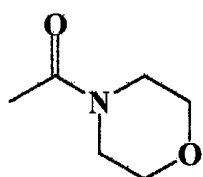
R'' a R''' jsou nezávisle vodík, nižší alkylová skupina C_1 až C_8 s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo jsou skupiny R'' a R''' navzájem spojeny bez heteroatomu nebo jsou spojeny heteroatomem jako je kyslík nebo dusík, kde substituentem na dusíku je vodík nebo nižší alkylová skupina.

Reprezentativní deriváty vynálezu, které vykazují toleranci rezistentní donorové aktivity NO, jak jsou definovány výše, jsou uvedeny v tabulce 1.

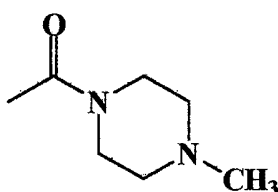
Tabulka 1

Derivát č.	R
1	-Cl
2	-S-CH ₂ CH ₂ CH ₃
3	-COOH
4	-SCH ₃

5	-OC(O)-CH ₃
6	-COCl
7	-CHO
8	-COOCH ₃
9	-OH.HCl
10	-CONH ₂
11	-COOC ₂ H ₅
12	-COOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃
13	-COOCH(CH ₃) ₂
14	-COO ^t Bu
15	-CON(CH ₃) ₂
16	substituent a
17	substituent b
18	-CONHCH(CH ₃) ₂
19	-CONH ^t Bu



(a)



(b)

Alkoxykarbonylbenzofuroxanové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze připravit způsobem, který zahrnuje

a) reakci chlorkarbonylbenzofuroxanu a alkoholu při laboratorní teplotě v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran,

b) přidání base jako je triethylamin k reakční směsi,

c) udržování reakční směsi pod refluxem do ukončení reakce,

d) odstranění rozpouštědla následované přidáním vody a extrakci organickým rozpouštědlem jako je ethylacetát,

e) zkoncentrování ethylacetátové vrstvy,

f) přečištění kolonovou chromatografií a

g) volitelně transformaci na odpovídající farmakologicky přijatelné soli.

Uvedené produkty kroků f) a g) se charakterizují teplotou tání a běžnými spektroskopickými technikami.

Alkoxykarbonylbenzofuroxanové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze také připravit způsobem, který zahrnuje

- a) reakci karboxybenzofuroxanu s nasyceným roztokem alkoholické HCl,
- b) odstranění nadbytku alkoholu za sníženého tlaku, aby se získal odparek,
- c) promytí odparku vodným roztokem 0,2M NaOH, extrakci rozpouštědlem jako je ether a zkoncentrování etherové vrstvy,
- d) přečištění kolonovou chromatografií a
- e) volitelně transformaci na odpovídající farmakologicky přijatelné soli.

Uvedené produkty kroků d) a e) se charakterizují teplotou tání a běžnými spektroskopickými technikami.

5(6)-(Alkylthio)benzofuroxanové deriváty obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze připravit způsobem, který zahrnuje

- a) reakci 2-nitro-4-(alkylthio)anilinu s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a dusitanem sodným,
- b) reakci reakčního produktu kroku a) s azidem sodným za zisku 2-nitro-4-(alkylthio)fenylazidu,
- c) termickou cyklizaci 2-nitro-4-(alkylthio)fenylazidu v rozpouštědle jako je toluen, benzen nebo xylen za zisku 5(6)-(alkylthio)benzofuroxanu,
- d) přečištění kolonovou chromatografií a
- e) volitelně transformaci na odpovídající farmakologicky přijatelné soli.

Uvedené produkty kroků d) a e) se charakterizují teplotou tání a běžnými spektroskopickými technikami.

Alkoxykarbonylbenzofuroxanové deriváty obecného vzorce I lze dále připravit způsobem, který zahrnuje

- a) reakci karboxybenzofuroxanu a ekvimolárního množství alkoholu jako je methanol, ethanol, isopropanol, terciární butanol atd. v methylenchloridu,

b) přidání 4-dimethylaminopyridinu a N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu za míchání a pokračování v míchání za laboratorní teploty po dobu 2 až 16 hodin do ukončení reakce,

c) filtraci reakční směsi, kdy filtrát při odpaření za sníženého tlaku poskytne surový derivát,

d) takto získaný derivát se přečistí kolonovou chromatografií a

e) volitelně transformaci na odpovídající farmakologicky přijatelné soli.

Uvedené produkty kroků d) a e) se charakterizují teplotou tání a běžnými spektroskopickými technikami.

Farmaceutické přípravky donorových molekul oxidu dusnatého

Deriváty předloženého vynálezu podle obecného vzorce I nebo jejich soli nebo komplexy lze podávat orálně, nitrožilně nebo parenterálně jako farmaceutický přípravek v kapalně nebo pevné formě. Mohou být také podávány topicky, prostřednictvím kůže, podjazyčně, ústy nebo rektálně, například jako čípek, mast, krém, prášek, kožní náplast, dávkovaný aerosol nebo rozprašovačem.

Farmaceuticky přijatelnými nosiči přítomnými v přípravku tohoto vynálezu jsou materiály doporučené pro účel podávání léku. Mohou to být kapalně nebo pevné materiály, které jsou jinak inertní nebo léčebně přijatelné a jsou kompatibilní s aktivními složkami.

Vyhodnocení biologické aktivity

Způsoby

a) In vitro sledování donorů NO

Přijatým způsobem byl upravený způsob autorů Nishikawa et al (1982). Albínští králíci obou pohlaví byli omráčeni a vykrevni. Po odstranění přídavné pojivové tkáně byla rychle vyjmuta hrudní tepna, která byla šroubovitě nařezána

(v úhlu 45°) do proužků 4 až 5 mm širokých a 25 až 30 mm dlouhých. Endotel byl jemně setřen bavlněným tampónem namočeným v Krebsově roztoku. Dva proužky se vertikálně upevnily v ústrojně lázni obsahující 20 ml Krebsova roztoku udržovaného na 37°C a probublávaného kyslíkem. Bylo aplikováno klidové napínání 4 g a preparát byl ponechán 30 minut dosáhnout rovnováhy. Každý preparát byl vystaven dvěma základním dávkám KCl (30mM). Když kontrakce dosáhla maxima, byla lázeň vypuštěna a nahrazena čerstvým Krebsovým roztokem. O půlhodiny později byla pro testovaný derivát získána odezвовá křivka na úhrnnou dávku na jedné tkáni (test) a pro glyceroltrinitrát (GTN) na jiné (standard). Rozpětí použité dávky bylo od 10^{-9} M do 10^{-3} M s, periodou 4 minut kontaktu s každou dávkou. Když bylo s poslední dávkou dosaženo maximální relaxace, byl přidán papaverin (10^{-4} M), aby byla získána maximální relaxace.

Tolerance byla indukována u obou tkání přidáním $440\ \mu\text{M}$ GTN na 90 minut. Během této časové periody byl roztok lázně měněn každých 30 minut a znovu byl doplněn $440\ \mu\text{M}$ GTN. Později byly obě tkáně důkladně promyty a byla opakována měření křivky odezvy na dávku (DRC) jak pro testovaný derivát, tak pro standard. Byla vypočtena procentuální relaxace pro individuální dávky přijetím maximálních relaxací na 10^{-4} M papaverin jako 100% relaxace. Byl vynesena graf procentuální relaxace proti logaritmu koncentrace (v jednotkách M) derivátů. Relaxační aktivita testovaného derivátu byla vyhodnocena vypočtením středních relativních účinností (MRP) a středního aktivitního poměru (MAR), a to jak před, tak po dosažení tolerance, jak je definováno níže.

Koncentrace GTN vyvolávající 50 % z její maximální relaxace

MRP = _____

Koncentrace testovaného derivátu vyvolávající 50 % maximální relaxace GTN

Maximální relaxace vyvolaná testovaným derivátem

MAR = _____

Maximální relaxace vyvolaná GTN

Výběrová kritéria pro studium in vivo. Pro in vivo studium byly vybrány deriváty s MRP větší než 3 a MAR větším než 1,3 po toleranci. Na obrázcích 1 a 2 doprovodných nákresů je jako příklad vyhodnocení MRP a MAR uvedena křivka odezvy na dávku pro derivát 8.

b) Farmakologické sledování in vivo

Pro studium antianginózního účinku vybraných derivátů byl zvolen upravený způsob autorů Benedini et al (1995). Pro toto studium byla užita morčata obou pohlaví o hmotnosti 400 až 600 g. Zvířata byla anestezizována urethanem (1,25 g/kg, intraperitoneálně) a do krční žíly jim byla zavedena kanyla pro nitrožilní podání léků/přenašeče. Kanylou zavedenou do pravé krkavicové tepny a připojenou k tlakovému převodníku byl sledován průměrný tepenný krevní tlak (MABP). Průběžně byl zaznamenáván elektrokardiogram se standardním končetinovým svodem II. Všechny záznamy byly provedeny se systémem MacLab (AD Instruments, Velká Británie).

Schopnost testovaných derivátů potlačovat vasopresinem indukovaný zdvih T vlny byla použita jako model pro studium antianginózních účinků těchto derivátů. Pro účel tohoto studia byla morčata rozdělena do dvou skupin - i) kontrolní skupinu (na kterou se působilo přenašečem derivátu) a ii) skupinu, na kterou se působilo lékem.

i) Kontrolní skupina

V této skupině zvířat bylo rozpouštědlo použité pro rozpuštění testovaného derivátu podáno nitrožilně v objemu 1 ml/kg. Byly zaznamenány základní výšky T vlny, tepové frekvence a MABP a jejich změny po podání přenašeče. O třicet sekund později byl nitrožilně podán vasopresin v množství 1

IU/ml/kg (I.U./ml/kg). Po podání vasopresinu byly také zaznamenány výšky T vlny, tepové frekvence a MABP a jejich změny. Z výše uvedených dat byly vypočteny zvýšení T vlny (po podání vasopresinu), maximální zvýšení MABP a změny v tepové frekvenci a byly vyjádřeny jako průměr $\pm$ standardní odchylka.

ii) Skupina, na kterou se působilo lékem

Účinky testovaného derivátu na potlačení zvýšení T vlny, které bylo zapříčiněno vasopresinem, byly vyhodnoceny z alespoň tří úrovní dávky. Pro každou dávku byly použity skupiny 6 morčat. Testovaný derivát byl injikován 30 sekund před podáním vasopresinu. Změny v MABP, tepové frekvenci a změny T vln byly zaznamenány tak, jak je popsáno pro kontrolní skupinu. Pro každou dávku bylo vypočteno procentuální potlačení vasopresinem indukovaného zvýšení T vlny, přičemž výška T vlny, která byla určena v kontrolní skupině, byla vzata za 100 %. Ze vztahu dávka proti procentu potlačení byla určena dávka nutná pro 50% potlačení (ED_{50}) zvýšení T vlny.

Stanovení hodnot ED_{20} pro snížení MABP

V samostatné skupině zvířat byl studováno snížení MABP po podání testovaného derivátu (rozmezí dávky 0,1 až 1000 $\mu\text{g/kg}$, nitrožilně). Pro každou dávku byla použita alespoň tři zvířata. Pozornost byla věnována tomu, aby dávky byly podány, až se MABP stabilizoval a nebyl ovlivněn předchozí dávkou. Všechny dávky byly injikovány v konečném objemu 1 ml/kg. Pro zvyšující se koncentrace testovaného derivátu bylo zaznamenáno snížení MABP a byla vynesena křivka odezvy na dávku. Z tohoto grafu byla vypočtena dávka nutná pro dosažení 20% snížení MABP (ED_{20}). Specifičnost testovaného derivátu byla definována indexem selektivity, který byl vypočten, jak je ukázáno níže.

Dávka nutná k 20% snížení MABP ($\mu\text{g/kg}$)

Index selektivity = _____

Dávka nutná k 50% potlačení zvýšení T vlny ($\mu\text{g/kg}$)

Pro úvodní toxikologické zhodnocení byly vybrány deriváty mající selektivitní poměr více než 30krát větší než GTN. Index selektivity pro GTN byl roven 0,017.

Výsledky in vitro sledování donorů NO

Výsledky in vitro sledování donorů NO jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2 In vitro aktivita donorů NO

Derivát č.	Průměrná relativní působivost před tolerancí	Průměrná relativní působivost po toleranci	Průměrný aktivitní poměr před tolerancí	Průměrný aktivitní poměr po toleranci
1	0,03	1,2	0,7	1,3
2	1,7	2,9	1,0	1,3
3	nízká působivost	nízká působivost	0,5	0,2
4	nízká působivost	nízká působivost	1,3	1,2
5	nízká působivost	nízká působivost	0,7	0,4
6	0,8	3,4	1,3	1,5
7	0,17	0,54	1,05	0,5
8	0,18	7,99	1,44	1,36
9	nízká působivost	nízká působivost	0,32	0,52
10	0,08	1,6	1,2	1,25
11	0,79	16,36	1,17	1,72
12	0,44	9,0	1,06	1,6
13	0,4	10,6	1,1	1,6
14	0,71	11,5	1,1	1,25
15	0,028	2,73	0,92	0,88
16	0,06	0,46	1,07	0,92
17	0,017	0,85	0,75	0,85
18	0,046	3,79	0,82	1,43
19	0,06	9,28	1,03	2,07

Výsledky in vivo hodnocení

Deriváty, které byly vybrány na základě in vitro studií, byly pro zhodnocení jejich antianginózního účinku podrobeny studiím in vivo. V tabulce

3 jsou uvedeny deriváty s dostatečnou selektivitou (to jest nižším nízkým tlakem) a antianginózním účinkem.

Tabulka 3 In vivo aktivita vybraných donorů oxidu dusnatého

Derivát č.	Dávka nutná pro 20% snížení krevního tlaku (ED ₂₀ µg/kg) A	Dávka nutná pro 50% potlačení T vlny (ED ₅₀ µg/kg) B	Index selektivity (A/B) C
GTN	8,22	474,40	0,017
6	383,19	170,70	2,25
8	539,06	93,75	5,75
12	248,86	681,68	0,37
13	318,55	113,16	2,81

Bylo zjištěno, že deriváty 6, 8, 12 a 13 mají ve srovnání s GTN vysoký index selektivity. V případě derivátů 6, 8 a 13 je index významně vyšší. Index ukazoval, že tyto deriváty by mohly vyvolat antianginózní působení v dávce, která má minimální oběhové efekty. Jejich selektivita v rozšiřování koronárních tepen byla dosti vysoká, byla-li srovnána s běžným lékem jako je GTN.

Vysoký index selektivity těchto derivátů ve srovnání s nitroglycerinem ukazoval, že tyto deriváty během klinického používání selektivně rozšiřují koronární tepny a mají menší sklon ke způsobování nízkého tlaku. Například derivát s nejnižším indexem selektivity (derivát 12) je 22krát selektivnější než GTN. Toto ukazuje, že tyto deriváty mají velmi malý sklon ke způsobování nízkého tlaku. Běžné nitráty jako GTN způsobují tachykardii, nepříjemný pocit za hrudní kostí, tlučení srdce, kolaps, náhlé přechodné bezvědomí a poziční nízký tlak atd. jako projev účinku nízkého tlaku. To může u vybraných pacientů omezovat jeho použití. Avšak deriváty popsané v tomto vynálezu jsou vzhledem k menšímu sklonu ke způsobování nízkého tlaku lepší, než běžné nitráty.

Benzofuroxanové deriváty popsané v tomto vynálezu lze použít při kardiovaskulárních poruchách jako je akutní angina při zátěži, profylaxi anginy, smíšené angině, latentní angině, akutním infarktu myokardu, městnavého selhání srdce atd. Lze je použít samotné nebo v kombinaci s β -adrenergními blokátory jako je propranolol, atenolol, carvedilol atd. a antagonisty vápníkových kanálů jako je verapamil, diltiazem atd.

V následujících příkladech jsou uvedeny způsoby přípravy reprezentativních benzofuroxanových derivátů pro použití v léčbě srdečních poruch podle tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 5(6)-(n-propylthio)benzofuroxanu (derivátu 2)

Do 250 ml baňky s kulatým dnem bylo přidáno 10,0 g 2-nitro-4-(propylthio)anilinu. K tomu bylo přidáno 50 ml demineralizované vody a 40 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Při 0 až 10 °C se míchalo 1 hodinu. Poté byl při 0 °C přidán roztok 4,7 g dusitanu sodného v 10 ml vody. Po 10 minutách se přidalo 4,5 g azidu sodného v 10 ml vody za zisku 6,2 g 2-nitro-4-(propylthio)fenylazidu jako žluté pevné látky.

Do 12 ml vysušeného toluenu se přidalo 2,0 g 2-nitro-4-(propylthio)fenylazidu. Tmavě hnědý roztok, který vznikl, byl 4 hodiny míchán při 80 °C. Za sníženého tlaku bylo odstraněno rozpouštědlo za zisku pevné hnědé látky, k níž se v ethanolu a vodě (7 : 3) přidalo aktivní uhlí a po filtraci se získalo 800 mg 5(6)-(n-propylthio)benzofuroxanu.

IC (KBr): 3092, 2967, 1605, 1517, 1456, 1293, 1125, 1090 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 6,8 až 7,5 (3H, m), 3,0 (2H, t), 1,8 (2H, m), 1,1 (3H, t)

MS: 210 (M^+), 150 ($\text{M}^+ - \text{N}_2\text{O}_2$)

Příklad 2

Příprava 5(6)-(methylthio)benzofuroxanu (derivátu 4)

K míchané směsi 2 g 4-thiokyanato-2-nitroanilinu ve 20 ml methanolu byl přidán roztok 1,2 g hydroxidu draselného v 10 ml methanolu. Roztok ztmaví. Směs se míchala 2 hodiny při 20 °C. Poté byl přidán 1 g methyljodidu, kdy se během 2 minut získal čirý roztok, který se míchal 1 hodinu při 20 °C. Methanol byl odstraněn na rotační odparce při 40 °C. Poté se k odparku přidalo 50 ml vody a produkt byl extrahován ethylacetátem. Organické extrakty byly spojeny a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Ethylacetát byl odstraněn na rotační odparce, kdy se získalo 1,2 g 4-methylthio-2-nitroanilinu, který byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění.

Do míchané směsi 0,75 g 4-methylthio-2-nitroanilinu a 5 ml koncentrované HCl bylo přidáno 20 ml vody a v míchání se pokračovalo po dalších 5 minut. Směs byla ochlazená na 0 °C a poté se přidal roztok 1 g dusitanu sodného v 5 ml vody a při 0 °C se míchalo 2 hodiny. Směs byla poté za odsávání rychle zfiltrována a byl shromážděn filtrát. K filtrátu byl přidán roztok 1,5 g azidu sodného v 5 ml vody, kdy se pěněním vysrážela pevná látka. Pevná látka byla extrahována methylenchloridem (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Na rotační odparce se odpařilo rozpouštědlo, kdy se získalo 0,5 g 4-methylthio-2-nitrofenylazidu. Pevná látka byla užita v dalším kroku bez dalšího přečištění.

Směs 0,5 g 4-methylthio-2-nitrofenylazidu a 10 ml toluenu byla 2 hodiny zahřívána za míchání při 100 °C. Při 60 °C se za sníženého tlaku odstranil toluen a byla provedena rekrystalizace z hexanu a ethylacetátu (5 : 7), kdy se získalo 0,41 g 5(6)-(methylthio)benzofuroxanu.

Teplota tání: 114 °C

IČ (KBr): 2920, 1600, 1515, 1460 cm⁻¹

Příklad 3

Příprava 5(6)-n-propoxykarbonylbenzofuroxanu (derivátu 12)

5(6)-Karboxybenzofuroxan (2,0 g, 0,11 mol) byl 16 hodin zahříván pod refluxem v nasyceném roztoku hydrochloridu n-propiolové kyseliny. Za sníženého tlaku se odstranil n-propanol a odparek byl znovu rozpuštěn v diethyletheru (150 ml). Poté byl roztok promyt vodným NaOH (50 ml, 0,1 mol), dále vodou (100 ml) a vysušen byl s Na_2SO_4 . Za sníženého tlaku byl odstraněn ether za zisku oleje, který byl přečištěn kolonovou chromatografií.

Výtěžek: 1,0 g (45%)

Teplota tání: 30 až 32 °C

IČ (KBr): 1725, 1613, 1585, 1540, 1490 cm^{-1}

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,09 až 1,08 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,58 až 2,17 (2H, m), 4,30 až 4,36 (3H, t, $J = 6,6$ Hz), 7,36 až 7,86 (3H, m)

MS: 222 (M^+), 180, 163, 75

Alternativně lze derivát 12 také připravit následujícím postupem.

5(6)-Chlorkarbonylbenzofuroxan (10 mg) a n-propylalkohol (150 mg) byly při laboratorní teplotě rozpuštěny v THF (10 ml). K reakční směsi se přidal triethylamin (0,1 ml) a reakční směs byla 24 hodin zahřívána pod refluxem. Za sníženého tlaku se odstranil THF. K odparku bylo přidáno 10 ml vody a extrahovalo se ethylacetátem (3 x 20 ml). Ethylacetát byl odstraněn za sníženého tlaku za zisku lepivé hmoty, která byla přečištěna kolonovou chromatografií s ethylacetátem : hexanem (1 : 9) za zisku 65 mg derivátu 12.

Derivát 12 lze také připravit způsobem přípravy derivátu 13.

Příklad 4

Příprava 5(6)-isopropoxykarbonylbenzofuroxanu (derivátu 13)

K roztoku 5(6)-karboxybenzofuroxanu (1,0 g, 0,0055 mol) a isopropylalkoholu (0,9 ml, 0,01 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml) byly za míchání přidány 4-dimethylaminopyridin (70 mg) a N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (2,28 g, 0,011 mol). Reakční směs byla 2 hodiny míchána při laboratorní teplotě. Poté byla zfiltrována a filtrát po odpaření za sníženého tlaku poskytl surový produkt, který byl přečištěn kolonovou chromatografií (s n-hexanem) za zisku titulního derivátu jako žluté pevné látky (0,7 g, 57%).

Teplota tání: 65 až 67 °C

IČ (KBr): 1716, 1622, 1585, 1537 cm^{-1}

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,3 až 1,41 (6H, d, $J = 6,2$ Hz), 5,15 až 5,37 (1H, m), 7,51 až 8,21 (3H, m)

MS: 222 (M^+), 180, 163, 103, 75

Derivát 13 lze také připravit způsobem přípravy derivátu 12.

Orální přípravky

Orálně se přípravky podávají jako pevné dávkovací formy, například jako peletky, granule, prášek, váček nebo diskrétní jednotky jako jsou tablety nebo kapsle atd. Další orálně podávané farmaceutické přípravky zahrnují jednofázové nebo dvoufázové kapalně dávkovací formy buď pro přímé použití nebo ve formách vhodných pro rekonstituci, jako jsou směsi, sirupy, suspenze nebo emulze. Navíc přípravky obsahují zředňovadla, disperzní činidla, pufry, stabilizátory, solubilizační činidla, povrchově aktivní činidla, konzervační prostředky, chelatační činidla a/nebo další farmaceutická aditiva. Používají se vodné nebo nevodné přenašeče nebo jejich kombinace a je-li to požadováno, obsahují vhodná sladící činidla, příchucovací činidla nebo podobné látky. V případě suspenze nebo emulze je přítomno vhodné zahušťovací činidlo, suspendující činidlo nebo emulgační činidlo. Farmaceutické přípravky mají pomalé, zpožděné nebo kontrolované uvolňování aktivních složek podle matrice nebo difuzně kontrolovaného systému.

Parenterální přípravky

Pro parenterální podávání jsou deriváty nebo jejich soli nebo vhodné komplexy ve sterilním přenašeči, kterým je vodný nebo nevodný přenašeč nebo jejich kombinace. Příklady přenašečů jsou voda, ethyloléat, oleje a deriváty polyolů, glykoly a jejich deriváty. Obsahují aditiva běžná v injikovatelných přípravcích jako jsou stabilizátory, solubilizační činidla, modifikátory pH, pufrů, antioxidantů, spolutvůřitelů, komplexační činidla, modifikátory tonusu atd. Některými vhodnými aditivy jsou například vinnan, citrát nebo podobné pufrů, alkoholy, chlorid sodný, dextróza a vysokomolekulární kapalně polymery. Jinou alternativou je sterilní prášek pro rekonstituci. Derivát se podává ve formě injekce, nitrožilní infuze/kapačky nebo vhodného depotního přípravku.

Má-li derivát předloženého vynálezu, jeho sůl nebo vhodný komplex diskretní dávkovací formu jako je tableta, obsahuje navíc léčebně inertní excipient, jak se používá v oboru. Užívají se také ředící prostředky jako je škrob, dicalciumfosfát laktózy, mazací prostředky nebo podobná aditiva jako je talek, stearat hořečnatý, polymerní látky jako je methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, mastné kyseliny a deriváty, škrobový glykolát sodný atd.

Příklad 5

Příprava orální dávkovací formy benzofuroxanových derivátů uvedených v tabulce 1

Deriváty popsané v tabulce 1 se připraví ve formě tablet, které obsahují aktivní složku v rozmezí 0,03 až 3 mg na tabletu. Typická tableta má následující složení.

Aktivní složka	jak je uvedeno výše
Škrob	27 mg
Laktóza	70 mg

Polyvinylpyrrolidon (k-30)	1,0 mg
Talek	1,5 mg
Stearát hořečnatý	0,5 mg

Příklad 6

Příprava parenterální dávkovací formy benzofuroxanových derivátů uvedených v tabulce 1

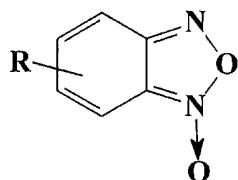
Přípravek vhodný pro parenterální podání má následující složení.

Aktivní složka	1 mg
Polyethylenglykol-400	0,5 ml
Izotonický fyziologický roztok q.s. nebo voda pro injekci	1 ml

Tyto příklady jsou uvedeny za účelem pouhé ilustrace a žádným způsobem neomezují rámec vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití benzofuroxanových derivátů obecného vzorce I



(I)

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde R je halogen, acetoxyskupina, skupina $-X-R'$, skupina $-C(O)NR''R'''$ nebo skupina $-C(O)Cl$, kde X je kyslík, síra, skupina $-C(O)-$ nebo skupina $-C(O)O-$, R' je vodík, nižší alkylová skupina C_1 až C_8 s přímým nebo rozvětveným řetězcem, R'' a R''' jsou nezávisle vodík, nižší alkylová skupina C_1 až C_8 s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo jsou skupiny R'' a R''' navzájem spojeny bez heteroatomu nebo jsou spojeny heteroatomem jako je kyslík nebo dusík, kde substituentem na dusíku je vodík nebo nižší alkylová skupina, pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch jako jsou koronární onemocnění srdce.

2. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 1, kde substituent R je v poloze 5(6).

3. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 1 nebo nároku 2 jako toleranci rezistentního antianginózního derivátu.

4. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-

isopropoxykarbonylbenzofuroxan.

5. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-n-propoxykarbonylbenzofuroxan.

6. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-methoxykarbonylbenzofuroxan.

7. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-chlorkarbonylbenzofuroxan.

8. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-terc-butylaminokarbonylbenzofuroxan.

9. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-ethoxykarbonylbenzofuroxan.

10. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu

farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-formylbenzofuroxan.

11. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-isopropylaminokarbonylbenzofuroxan.

12. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-(n-propylthio)benzofuroxan.

13. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-chlorbenzofuroxan.

14. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-terc-butoxykarbonylbenzofuroxan.

15. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-aminokarbonylbenzofuroxan.

16. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-morfolinokarbonylbenzofuroxan.

17. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-dimethylaminokarbonylbenzofuroxan.

18. Použití benzofuroxanového derivátu obecného vzorce I pro přípravu farmaceutických přípravků pro léčení kardiovaskulárních poruch podle nároku 3, kde uvedeným toleranci rezistentním antianginózním derivátem je 5(6)-[(4-methyl)piperazin-1-yl]karbonylbenzofuroxan.

19. Farmaceutický přípravek z derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený přípravek obsahuje farmaceuticky účinné množství derivátu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

20. Farmaceutický přípravek podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má formu orálního přípravku.

21. Farmaceutický přípravek podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený farmaceuticky přijatelný nosič se vybere z jedné nebo více sloučenin jako je škrob, laktóza, polyvinylpyrrolidon označený k-30, talek a stearát hořečnatý.

22. Farmaceutický přípravek podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

má formu parenterálního přípravku.

23. Způsob přípravy parenterálního přípravku podle nároku 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje rozpuštění aktivní složky obecného
vzorce I v polyethylenglykolu 400 a zředění takto získaného roztoku
isotonickým roztokem nebo vodou na žádanou koncentraci.

24. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-isopropoxykarbonylbenzofuroxan.

25. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-n-propoxykarbonylbenzofuroxan.

26. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-methoxykarbonylbenzofuroxan.

27. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-chlorkarbonylbenzofuroxan.

28. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-terc-butylaminokarbonylbenzofuroxan.

29. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem

vzorce I je 5(6)-ethoxykarbonylbenzofuroxan.

30. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-formylbenzofuroxan.

31. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-isopropylaminokarbonylbenzofuroxan.

32. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-(n-propylthio)benzofuroxan.

33. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-chlorbenzofuroxan.

34. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-terc-butoxykarbonylbenzofuroxan.

35. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21, 22 nebo 23,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-aminokarbonylbenzofuroxan.

36. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-(methylthio)benzofuroxan.

37. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-morfolinokarbonylbenzofuroxan.

38. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-dimethylaminokarbonylbenzofuroxan.

39. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-[(4-methyl)piperazin-1-yl]karbonylbenzofuroxan.

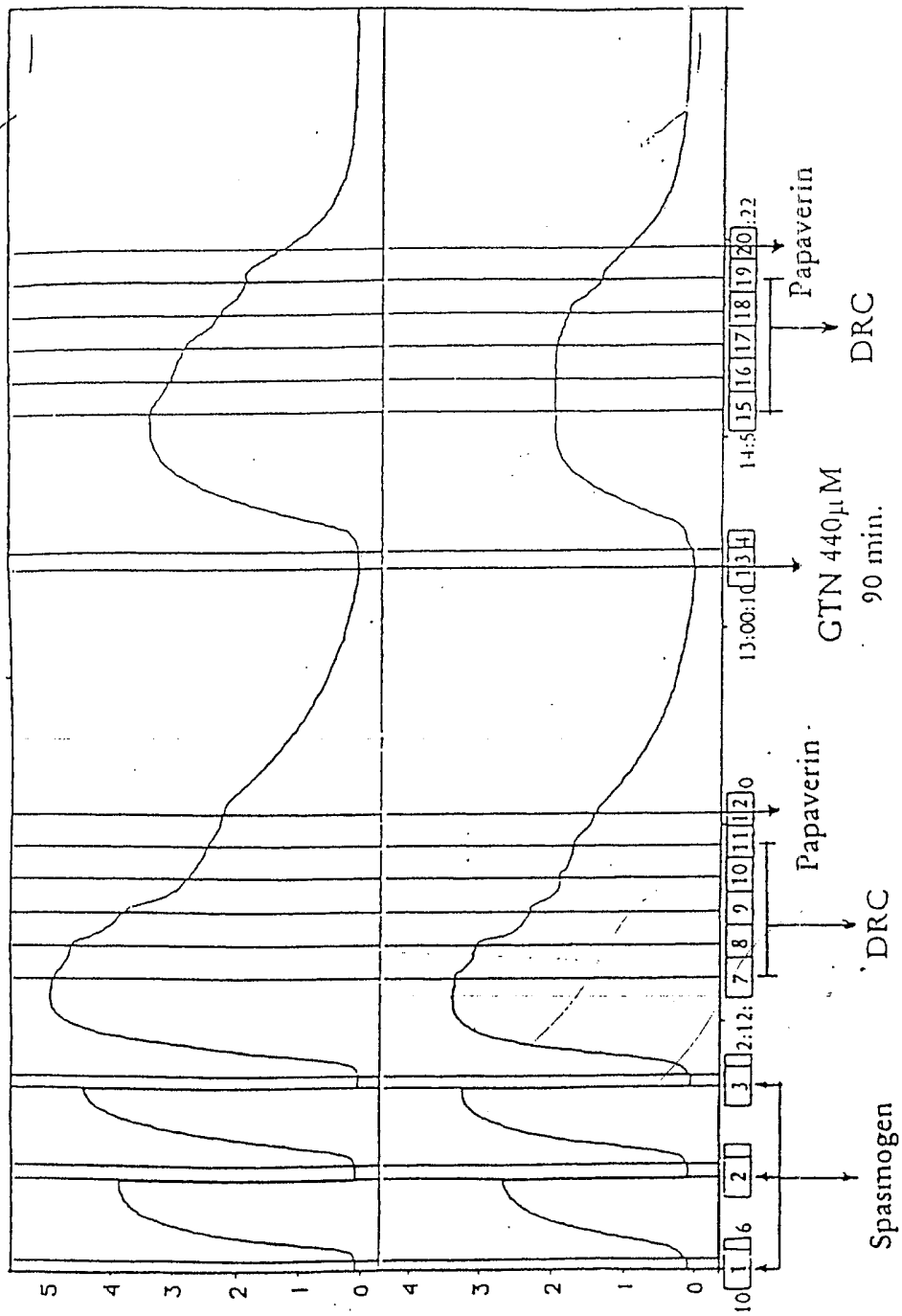
40. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je hydrochlorid 5(6)-hydroxybenzofuroxanu.

41. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-acetoxybenzofuroxan.

42. Farmaceutický přípravek podle nároků 19, 20, 21 nebo 22,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeho aktivním benzofuroxanovým derivátem
vzorce I je 5(6)-karboxybenzofuroxan.

03.01.01

2000-4072



03.01.01

2000-4072

