

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

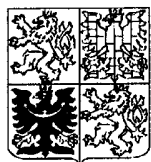
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1204-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.10.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9521680**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FI96/00560**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/15302**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/415

(71) Přihlášovatel:

ORION-CORPORATION, Espoo, FI;
AKERMAN Karl E. O., Turku, FI;
JANSSON Christian, Turku, FI;
KUKKONEN Jyrki, Turku, FI;

(72) Původce:

Akerman Karl E. O., Turku, FI;
Jansson Christian, Turku, FI;
Kukkonen Jyrki, Turku, FI;
Savola Juha-Matti, Turku, FI;
Wurster Siegfried, Turku, FI;
Cockcroft Victor, Turku, FI;

(74) Zástupce:

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

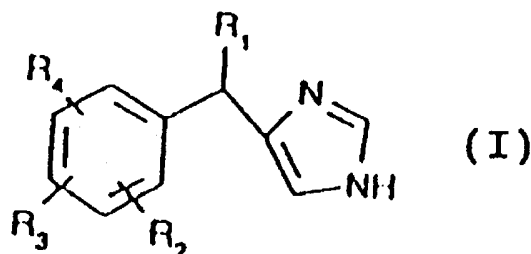
nergických .alfa.-2 receptorů. Tento farmaceutický přípravek je s výhodou transdermální nebo ve formě krému a množství odpovídajícího d-enantiomeru je menší než 0,3 % hmotn. z celkového množství enantiomeru

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití imidazolového derivátu a farmaceutický přípravek ho obsahující

(57) Anotace:

Je popsáno použití imidazolového derivátu, který je 1-isomerem sloučeniny obecného vzorce I pro prevenci nebo léčení obezity, vynechání příznaku na agonistu adrenergického .alfa.-2 receptoru, neurologické poruchy, atrofie více systémů, cukrovky, benigní hyperplazie prostaty nebo senzibilizace adrenergických .alfa.-2 receptorů indukovaných léčivem. Je popsáno také použití inverzního agonisty adrenergických .alfa.-2 receptorů pro výrobu léčivého přípravku pro použití při prevenci nebo léčení uvedených stavů. Je popsán farmaceutický prostředek, který jako účinnou složku obsahuje imidazolový derivát podle nároku 1, přičemž množství odpovídajícího d-enantiomeru je tak nízké, že neinterferuje s působením nebo neneutralizuje působení 1-isomeru jako inverzního agonisty adre-



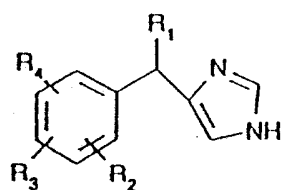
Použití imidazolového derivátu a farmaceutický přípravek ho obsahující

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití imidazolového derivátu a farmaceutického přípravku, který ho obsahuje. Imidazolový derivát je užitečný pro léčení obezity, vynechání příznaku na agonistu adrenergického α -2 receptoru, atrofie více systémů, cukrovky, benigní hyperplazie prostaty nebo léčivem indukované senzibilizace adrenergických α -2 receptorů a použití inverzního agonisty adrenergických α -2 receptorů pro diagnosu stavů souvisejících s nadexpresí nebo hypersenzibilizací adrenergických α -2 receptorů. Tento vynález se zvláště týká použití 1-enantiomerů některých imidazolových derivátů pro prevenci nebo léčení stavů souvisejících s nadexpresí nebo hypersenzibilizací adrenergických α -2 receptorů.

Podstata vynálezu

Imidazolové deriváty užitečné podle vynálezu jsou buď 1-enantiomery sloučenin obecného vzorce I



(I),

v němž R_1 znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a R_2 až R_4 znamená nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyl, methoxyl, atom halogenu, hydroxyalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, karboxyskupinu, kyanovou skupinu nebo skupinu CHO, COOCH₃, COOCH₂CH₃, CONH₂, C=NHNH₂ nebo C=NHNHCH(C₆H₅)CH₃, nebo jejich fyziologicky přijatelné estery nebo soli s tím, že více než jeden ze substituentů R_2 až R_4 současně neznámá skupinu C=NHNHCH(C₆H₅)CH₃.

Výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny, v nichž R_1 znamená

methyly a R_2 , R_3 a R_4 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyl, hydroxyalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu CONH_2 . Zvláště výhodný je l-enantiomer medetomidinu.

Příprava imidazolových derivátů obecného vzorce I byla obecně popsána například v evropských patentech číslo 72 615 B1, 269 599 B1 a 341 231 B1 a v evropské patentové přihlášce číslo 626 372 A1. Odpovídající l-enantiomery se mohou vyrábět například použitím opticky aktivních kyselin, jak je popsáno v evropském patentu 300 652 B1.

I když některé deriváty obecného vzorce I jsou známy z literatury (většinou jako složka odpovídající racemické směsi), předpokládá se, že nikdy nebylo popsáno jejich použití jako léčivých nebo diagnostických činidel v takové formě, kdy přítomnost odpovídajících d-enantiomerů je omezena na nevýznamná množství, tj. jako nečistota.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že l-enantiomery imidazolových derivátů obecného vzorce I jsou pravými inverzními agonisty adrenergických α -2 receptorů. To znamená, že sloučeniny podle vynálezu se mohou používat pro prevenci nebo léčení stavů, které souvisejí s nadexpresí nebo hypersenzibilizací adrenergických α -2 receptorů.

S vývojem citlivých testovacích systémů byla umožněna detekce inverzního agonismu, což způsobilo nutnost reklasifikovat mnoho farmakologických činidel (Bond R.A. a spol.: Nature 1995, 374, 272.). Zdá se, že inverzní agonista destabilizuje vazbu receptor-G protein nebo že se váže selektivně na neaktivovanou formu receptoru (nebo obojí). V systémech, ve kterých dochází ke značné tvorbě aktivovaného receptorového systému (podstatně aktivované receptory, tj. receptory, které jsou aktivní v nepřítomnosti antagonisty), sloučeniny s vlastnostmi inverzního agonisty budou měnit rovnováhu mezi aktivními a neaktivními receptory, čímž se zvyšuje počet receptorů v neaktivované formě.

To dále vede ke snížení počtu receptorů, které se aktivně účastní transdukce signálu (inverzní agonismus, který může být nazýván také negativní antagonismus). Ve stručnosti - inverzní agonista znamená léčivou látku, která navázáním na receptory snižuje jejich frakci v aktivní konformaci (Jenkins D.H. a spol.: Pharmacol. Rev. 1995, 47, 255.).

Inverzní agonisté mohou být zvláště důležití u takových onemocnění a u takové pathogeneze, které jsou důsledkem mutací v podstatně aktivovaných receptorech. Inverzní agonisté tedy představují důležitý a specifický terapeutický přístup k těmto onemocněním.

Předcházející inverzní agonisté byly zjištěny ve skupině antagonistů (Bond a spol.: 1995 a Wang-Ni T. a spol.: Molecular Pharmacology 1994, 45, 524.). Antagonistický typ inverzních agonistů však vedle negování podstatné receptorové aktivity také eliminuje endogenní agonistický znak ve všech tkáních, který není požadován při cílené terapii léčivou látkou.

Pravý inverzní agonista, podobně jako sloučenina podle vynálezu, snižuje aktivační stav receptoru a představuje tedy klíč ke shora popsaným cíleným činidlům pro diagnostikování, prevenci nebo léčení stavů onemocnění souvisejících s podstatně aktivními receptory.

Inverzní agonisté adrenergických α -2 receptorů se mohou používat při léčení onemocnění souvisejících se zvýšeným počtem receptorů nebo s citlivostí buď samotného nebo spolu s agonisty adrenergického α -2 receptoru nebo antagonisty adrenergického α -2 receptoru, jak jsou konvenčně definovány. Praví inverzní agonisté adrenergických α -2 receptorů se mohou používat k léčbě Raynaudova fenomenu (Coffman J.D. a Cohen R.A.: J. Vasc. Med., Biol. 3, 100.), hypertenze, mrtvice a dalších patologických a klinických poruch souvisejících s genetickým polymorfismem α -2 receptorů (Freeman K. a spol.: Am. J. Hypertens. 1995, 8, 863; Lockette W.: Am. J. Physiol. 1995, 8. 390.), obezity

(Jhanwaruniyal M. a spol.: Pharmacol. Biochem. Behav. 1991. 40, 853.), příznaky vynechání na klonidin a další agonisty adrenergického α -2 receptoru, neurologických poruch charakterizovaných disfunkcí sympatetického nervového systému (jako je ortostatická hypotenze u Parkinsonovy choroby), atrofie více systémů (Azuma T. a spol.: Acta Neurol. Scand. 1991, 84, 46.), cukrovky (Garris D.R.: Dev. Brain Res. 1990, 51, 161.), benigní hyperplazie prostaty a dalších stavů, při nichž pohlavní a další steroidy způsobily upregulaci agonistů adrenergických α -2 receptorů (Morita H. a spol.: Tohoku. J. Exp. Med. 1992, 166, 403.) a dalších adrenergických α -2 receptorů senzibilizovaných indukcí léčivými látkami, jako je léčení deprese mianserinem nebo schizofrenie olenzapinem nebo klozapinem, léčení revmatické artritidy nebo astma dexamethasonem nebo jinými steroidy nebo léčení hypertenze reserpinem nebo jinými sympatolytiky.

Pro účinné používání sloučenin podle vynálezu je důležité, aby množství odpovídajícího d-enantiomeru (tj. agonisty) nebylo tak vysoké, aby interferovalo s působením nebo aby dokonce neutralizovalo působení inverzního agonisty. Maximální množství d-enantiomeru ovšem v každém případě závisí na vlastnostech těchto dvou enantiomerů. Předpokládá se, že toto množství lze vypočítat bez nepatřičného experimentování zručným odborníkem z oblasti techniky. Například v případě l-medetomidinu maximální množství dexmedetomidinu je 0,3 % hmotn., s výhodou 0,1 % hmotn. z celkového množství obou enantiomerů.

Jiným předmětem vynálezu je získat takový farmaceutický prostředek, který jako účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I, při němž množství d-enantiomeru uvedené účinné složky je s výhodou menší než 0,3 % hmotn. z celkového množství obou enantiomerů. Zvláště výhodné jsou ty přípravky, v nichž množství d-enantiomeru je menší než 0,1 % hmotn. z celkového množství obou enantiomerů. Je třeba poznamenat, že prostředek může být také zcela zbaven d-enantiomeru. Z praktických a ekonomických důvodů je však často velmi obtížné zcela odstranit druhý enantiomer.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou konvenčními způsoby používat samotné nebo společně s jinou účinnou složkou a farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem pro výrobu různých farmaceutických jednotkových dávkových forem, tj. tablet, tobolek, roztoků, mastí, emulzí, omývadel, gelů, krémů, náplastí, prášků atd. Zvláště výhodné jsou přípravky, které se mohou podávat transdermálně.

Použité farmaceutické složky jsou vybrány podle plánovaného způsobu podávání. Pevné přísady mohou tedy zahrnovat např. cukry a cukerné alkoholy, jako je laktosa, glukosa, sacharosa, dextrosa, manitol a sorbitol, škrob, celulosu a její deriváty, algináty, syntetické polymery, jako je polyvinylpyrrolidon, talek, soli kyseliny stearové a její deriváty, zatímco mezi kapalnými složkami typicky patří voda, polyalkoholy, jako je glycerol, propylenglykol a polyethylenglykoly, minerální olej a rostlinné oleje. Mezi složky polopevných produktů patří shora uvedené složky a dále lanolin, parafinový vosk, polyethylenové vosky, rostlinné vosky, včelí vosk, xanthanová guma, alkoholy a mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, karboxyvinylpolymery, laurylsulfát sodný, estery sorbitanu, estery polyoxyethylen-sorbitanu a také estery polyoxyethylenglykolu.

Množství účinné složky se pohybuje v rozmezí od 0,001 do 75 % hmotn., s výhodou od 0,01 do 10 % hmotn., podle typu dávkové formy.

Transdermální náplasti se sloučeninami podle vynálezu se mohou vyrábět například tak, jak je popsáno v PCT patentové přihlášce WO 91/02505 pro dexmedetomidin (volná báze) a v PCT patentové přihlášce WO 92/21338 pro medetomidin (sůl).

Příslušná dávka sloučenin podle vynálezu závisí na několika faktorech, jako je sloučenina, která se má podávat, druh, věk a pohlaví subjektu, který má být léčen, stav, který má být léčen, a způsob podávání. Dávka pro parenterální podávání je tedy typicky od 0,5 $\mu\text{g/kg}$ do 10 mg/kg za den, pro orální podá-

vání od 5 $\mu\text{g/kg}$ do 100 mg/kg pro dospělého muže.

Příprava l-medetomidinu: l-medetomidin, (=)-enantiomer medetomidinu lze rozštěpit stejným způsobem jako dexmedetomidin (evropský patent 300 652 B1), ale místo L-(+)-vinné kyseliny jako štěpícího činidla se může použít D-(-)-vinná kyselina za vzniku aduktu D-(-)-vinné kyseliny s (-)-enantiomerem. Čistotu vínanu l-enantiomeru lze zkontrolovat např. HPLC tak, že se rekrystalizace opakuje tak dlouho, dokud obsah dexmedetomidinu není pod 0,3 % hmotn. z celkového množství obou enantiomerů. Volná báze a odpovídající hydrochlorid se mohou vyrobit konvenčními způsoby. l-medetomidin, báze: t.t. 149 až 151 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -75,2 ° (c, 1 g/100 ml methanolu), l-medetomidin, hydrochlorid: t.t. 156 až 158 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -53,5 ° (c 1 g/100 ml vody).

V následujících odstavcích budou stručně popsány obrázky.

Obrázek 1: měření intracelulární koncentrace Ca^{2+} ; UK: 10 μM UK 14,304 (primonidin), l-mede: 10 μM l-medetomidinu, rauw: 1 μM rauwolscinu.

Obrázek 2: Maximální odpovědi různých agonistů (10 μM) adrenergických α -2 receptorů na mobilizaci Ca^{2+} a produkci cAMP.

Obrázek 3: Křivky účinků l-medetomidinu na mobilizaci Ca^{2+} a produkci cAMP v závislosti na dávce.

Buňky HEL (lidské erythroleukemie) byly získány z krve pacienta s Hodgkinovou chorobou a erythroleukemií (Martin P. a Papayannopoulou: Science 1982, 216, 1233.). Tato buněčná linie byla použita jako modelový systém pro studování adrenergických α -2 receptorů a jejich navázání na inhibici adenyl-lyl-cyklázy (McKernan a spol.: Mol. Pharmacol. 1987, 32, 258) a mobilizaci intracelulárního Ca^{2+} (Mitchell M. a spol.: J. Biol. Chem. 1989, 264, 4986 a Musgrave I. F. a Seifert R.: Biochem. Pharmacol. 1995, 49, 187.). Tato data společně ukázala, že buňky HEL mají

takový podtyp adrenergického α -2 receptoru, který aktivuje G-protein citlivý na toxin černého kašle, což vede k mobilizaci Ca^{2+} neselektivními kationtovými kanálky a k inhibici adenylcyklázy. Tento systém byl použit pro vyhodnocování různých agonistů adrenergického α -2 receptoru pro funkční účely.

Měření intracelulárních Ca^{2+} : Koncentrace intracelulárních volných Ca^{2+} v buňkách HEL byla stanovena použitím fura-2 (Grynkiewicz G. a spol.: J. Biol. Chem. 260, 3440.), jak popsali Kukkonen a spol. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263, 1487.). Do buněk byly vloženy fura-2/AM (molekulové sondy, Junction City, USA). Suspenze buněk se naplní do křemenné mikrokvyty. Fluorescence se měří fluorescenčním spektrometrem Hitachi F-2000 při vlnových délkách 340 nm (emise) a 505 nm (excitace). Barevné odpovědi byly kalibrovány postupným přidáním digitoninu a EGTA na konci pokusu, aby se získaly hodnoty maximální a minimální fluorescence.

Přidání různých agonistů adrenergického α -2 receptoru vedlo ke zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} závisující na dávce. Přidání 10 μM l-medetomidinu místo toho vedlo ke snížení (-17 ± 2 nM) hladiny koncentrace Ca^{2+} (obr. 1 a obr. 2). Tato odpověď byla závislá na dávce, $\text{EC}_{50} = 761 \pm 502$ nM (obr. 3). Předcházející podání l-medetomidinu neantagonizovalo aktivaci receptoru na UK, agonistu α -2 receptorů, zatímco rauwolscin ano (obr. 1).

Měření intracelulárního cAMP: Intracelulární koncentrace cAMP byla měřena předznačením buněk [^3H]adeninem (Amersham, Anglie), jak popsali Jansson a spol. (Eur. J. Pharmacol. 1985, 266, 165.). Dělení [^3H]ATP a [^3H]cAMP bylo provedeno způsobem podle Salomona a spol. (Anal. Biochem. 1974, 58, 541.). Konverze buněk asociovaných s [^3H]ATP na [^3H]cAMP byla vyjádřena jako procento z celkové radioaktivity a normalizována na procento izolovaného [^{14}C]cAMP traceru.

Přidání forskolinu vedlo k desetinásobnému zvýšení produk-

ce cAMP. Přidání různých agonistů adrenergického α -2 receptoru vedlo k inhibici forskolinem stimulované produkce cAMP závislé na dávce. Přidání $10 \mu\text{M}$ l-medetomidinu vedlo k další stimulaci forskolinem stimulované produkce cAMP ($42 \pm 27 \%$) (obr. 2). Tato odpověď závisela na dávce, $\text{EC}_{50} = 150 \pm 105 \text{ nM}$ (obr. 30).

Tyto výsledky ukazují, že l-medetomidin má opačné účinky při srovnání s agonisty adrenergického α -2 receptoru při navázání na signální molekuly Ca^{2+} a cAMP a je tedy schopen snížit podstatnou aktivitu α -2 receptorů v buňkách HEL.

Příklad provedení vynálezu

Příklad 1

Typický transdermální přípravek (krém) l-medetomidinu se může předpřipravit následujícím způsobem:

- 0,05 až 0,5, s výhodou 0,1 až 0,3 % hmotn. účinné složky, jako je hydrochlorid nebo báze l-medetomidinu,
- 1 až 40, s výhodou 5 až 20 % hmotn. změkčovacího činidla, jako jsou rostlinné oleje, glycerin a prolyenglykol,
- 1 až 35, s výhodou 2 až 20 % hmotn. emulgačního činidla, jako je laurylsulfát sodný, ketostearylsulfát sodný, polyethylenglykolyaglykolstearát, polyethyleglykol-glyceryloleát, laurát nebo linoleát,
- 0 až 30, s výhodou 2 až 20 % hmotn. zpevňujícího činidla, jako je cetearylalkohol a glycerylstearáty,
- 0 až 10, s výhodou 0,1 až 2 % hmotn. ochranného činidla, jako je methyl-, ethyl-, propyl- a butyl-p-hydroxybenzoát a fenoxylethanol, a
- 30 až 90, s výhodou 60 až 85 % hmotn. vyčištěné vody.

Ve vhodné nádobě se roztaví emulgační činidla, změkčovací činidla a zpevňovací činidla. Ochranná činidla se v jiné nádobě rozpustí varem ve vyčištěné vodě (část). Teplota obou kapalin se upraví tak, aby se shodovala (80°C) a kapaliny se spojí ve

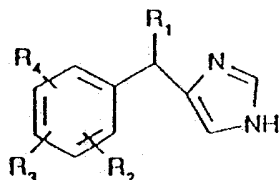
24.06.98

9

výrobní nádobě. Směs se homogenizuje a nechá se ochladit na 35 °C kontinuálním mícháním ve vakuu. Účinná složka se rozpustí ve vyčištěné vodě (zbytek) a přidá se do výrobní nádoby. Krém se homogenizuje. Potom se ochladí kontinuálním mícháním ve vakuu na teplotu místnosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití imidazolového derivátu, který je 1-isomerem sloučeniny obecného vzorce I



(I),

v němž R₁ znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a R₂ až R₄ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyl, methoxyl, atom halogenu, hydroxyalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, karboxyskupinu, kyanovou skupinu nebo skupinu CHO, COOCH₃, COOCH₂CH₃, CONH₂, C=NHNH₂ nebo C=NHNHCH(C₆H₅)CH₃,

nebo jeho fyziologicky přijatelného esteru nebo soli pro výrobu léčivého přípravku pro použití při prevenci nebo léčení stavu souvisejícího s nadexpresí nebo hypersenzibilizací adrenergických α-2 receptorů s tím, že více než jeden ze substituentů R₂ až R₄ současně neznámá skupinu C=NHNHCH(C₆H₅)CH₃.

2. Použití podle nároku 1, při němž I R₁ v obecném vzorci znamená methyl a R₂ až R₄ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyl, hydroxyalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu CONH₂.
3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při němž sloučenina obecného vzorce I znamená 1-medetomidin.
4. Použití podle nároku 1, při němž stav, který má být léčen, znamená obezitu, vynechání příznaku na agonistu adrenergického α-2 receptoru, neurologickou poruchu, atrofii více systémů, cukrovku, benigní hyperplazii prostaty nebo léčivou látkou indukovanou senzibilizaci adrenergických α-2 receptorů.

5. Použití podle nároku 4, při čemž neurologická porucha, která má být léčena, znamená ortostatickou hypotenzi.
6. Použití podle nároku 4, při čemž léčivá látka znamená mianserin, olenzapin, klozapin nebo steroid.
7. Použití podle nároku 1, při čemž sloučenina obecného vzorce I se používá v kombinaci s agonistou adrenergického α -2 receptoru nebo s antagonistou adrenergického α -2 receptoru.
8. Použití inverzního agonisty adrenergických α -2 receptorů pro výrobu léčivého přípravku pro použití při prevenci nebo léčbě obezity, vynechání příznaku na agonistu adrenergického α -2 receptoru, neurologické poruchy, atrofie více systémů, cukrovky, benigní hyperplazie prostaty nebo senzibilizace adrenergických α -2 receptorů indukované léčivou látkou.
9. Použití inverzního agonisty adrenergických α -2 receptorů pro diagnosu stavů souvisejících s nadexpresí nebo hypersenzibilizací adrenergických α -2 receptorů.
10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje imidazolový derivát podle nároku 1, při čemž množství odpovídajícího d-enantiomeru je tak nízké, že neinterferuje s působením nebo ne-neutralizuje působení l-isomeru jako inverzního agonisty adrenergických α -2 receptorů.
11. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že je transdermální.
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že je ve formě krému.
13. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 10

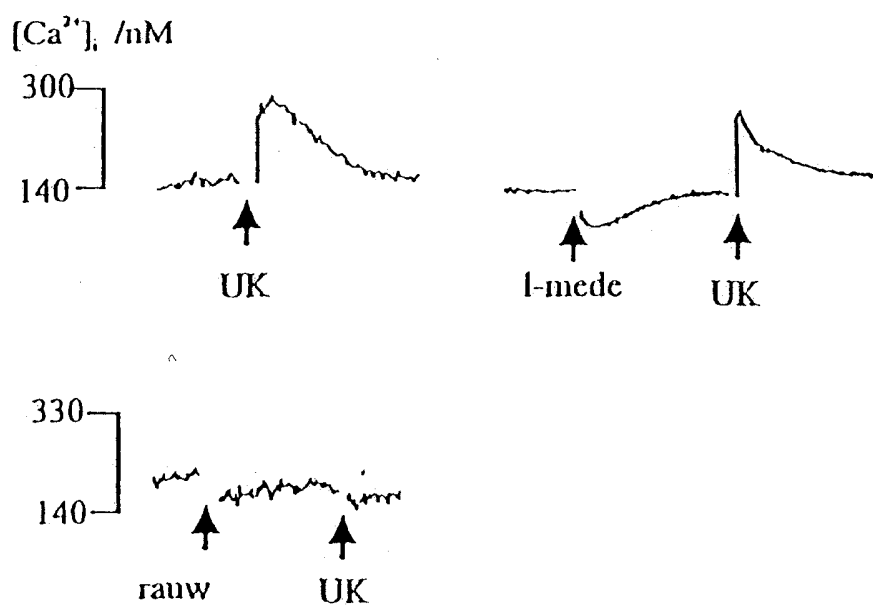
až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako účinná složka používá l-medetomidin.

14. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 10 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství odpovídajícího d-enantiomeru je menší než 0,3 % hmotn. z celkového množství těchto dvou enantiomerů.
15. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 10 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství odpovídajícího d-enantiomeru je menší než 0,1 % hmotn. z celkového množství těchto dvou enantiomerů.
16. Způsob léčení obezity, vynechání příznaku na agonistu adrenergického α -2 receptoru, neurologické poruchy, atrofie více systémů, cukrovky, benigní hyperplazie prostaty nebo senzibilizace adrenergických α -2 receptorů indukované léčivou látkou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se subjektu, který takové léčení potřebuje, podává účinné množství derivátu definovaného podle kteréhokoliv nároku 1 až 4.

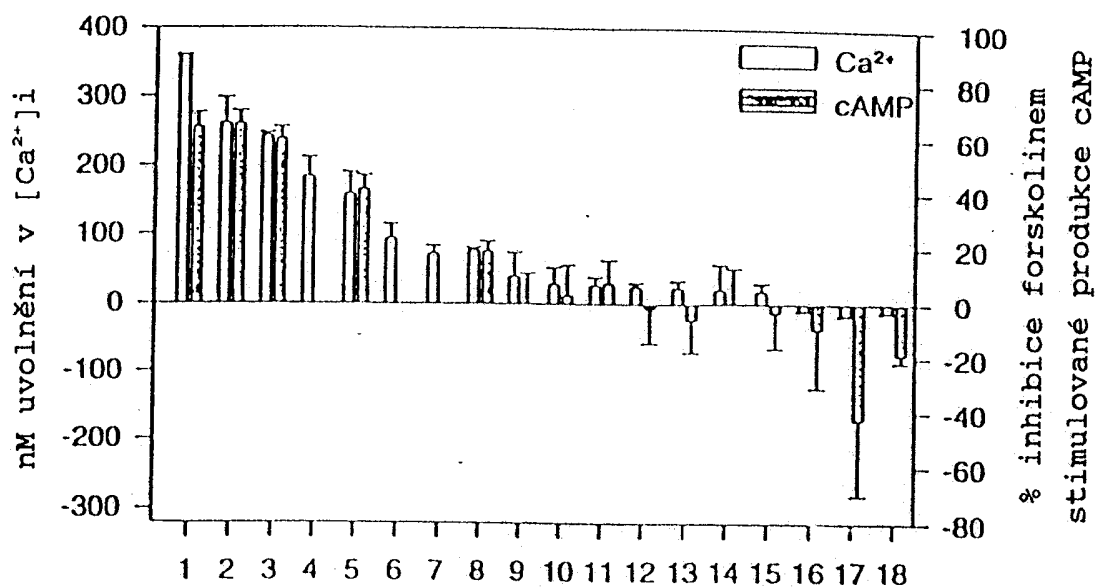
~~Zastupuje:~~

24.06.98

1204-98



Obrázek 1

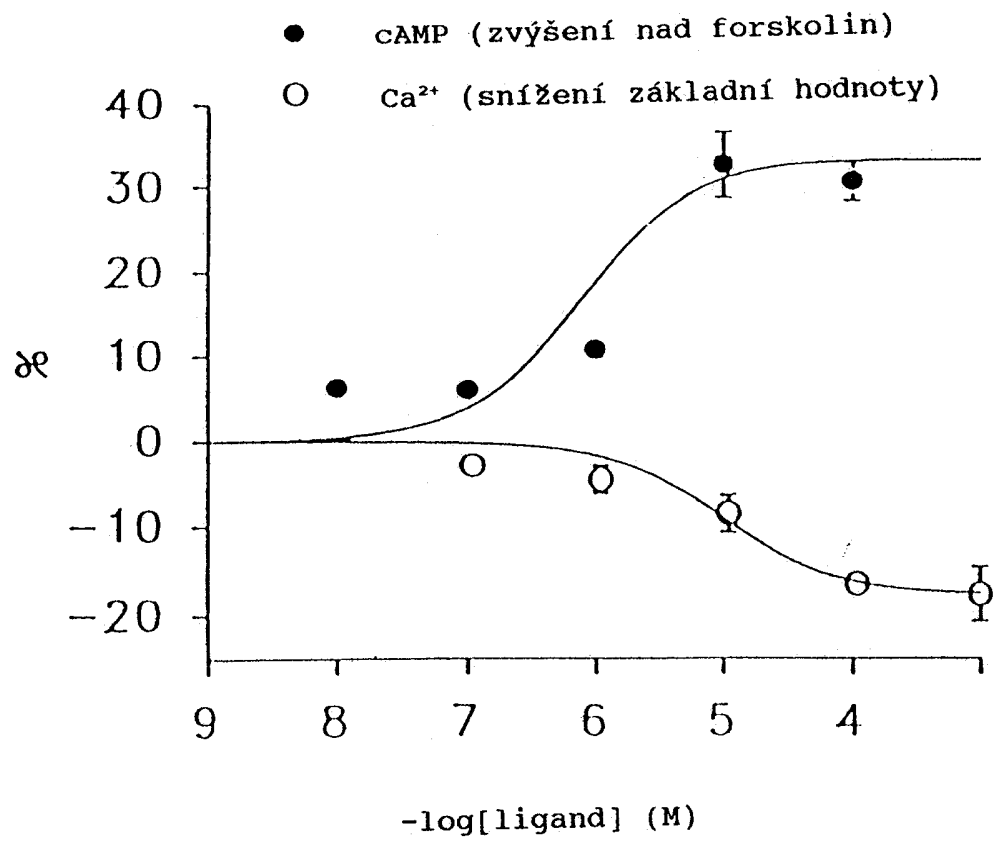


- | | |
|-------------------------|-------------------|
| 1. adrenalin | 10. detomidicin |
| 2. UK 14,304 | 11. guanafacin |
| 3. noradrenalin | 12. tizanidinb |
| 4. α-methylnoradrenalin | 13. guanabenz |
| 5. dexmedetomidin | 14. oxymetazolin |
| 6. medetomidin | 15. naphazolin |
| 7. p-l-klonidin | 16. idazoxan |
| 8. klonidin | 17. l-medetomidin |
| 9. xylazin | 18. rauwolscin |

Obrázek 2

24.08.98

1204-98



Obrázek 3