

1200

A2

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

გეგმავს და სწავლებას დაიწყო

90172-2037 FO/JG



treatment of chronic congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 303-310; Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L. A. et al. on behalf of the SAVE Investigators: Effect of captopril 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; 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. et al.: Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the HyC 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.) Az ACE gátlók jótékony hatását az angiotenzin II termelés blokádjának és/vagy a bradikinin lebomlásában bekövetkezett csökkenésnek tulajdonítják. (Ld. 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; és Gavras I. Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. Kidney Int. 1992; 42: 1020-1029.) A bradikininről megállapították, hogy a nitrogén-oxid és prosztaciklin felszabadulással kapcsolatosan is előnyös hatással rendelkezik, ami az ACE gátlás hemodinamias hatásaival hozható összefüggésbe. A bradikinin azonban bizonyos, az ACE gátlók használatával tár-



suló káros hatásokért is felelős lehet, ilyen a köhögés, az angioödéma, a vese nem megfelelő működése és a magas vérnyomás. (Ld. 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 captopril (for hypertension): a preliminary report. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 24: 343-349; Lacourciere Y., Brunner H., Irwin R. et al. and the Losartan Cough Study Group: Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J. Hypertension* 1994; 12: 1387-1393.) Ezekre a káros hatásokra vezethető vissza, hogy a szív-elégtelenségtől szenvedő betegeknek kevesebb mint 30%-a használ ACE gátlókat azok bizonyított klinikai jó hatása ellenére. [Ld. Stafford R. S., Saglam D., Blumenthal D.: Low rates of angiotensin-converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1-194 (Abstract).]

Orálisan hatásos, nem-peptid angiotenzin II 1 típusú receptor antagonisták, így a losartan kifejlesztése lehetőséget biztosított az angiotenzin II 1 típusú receptor specifikus blokkolására a bradikinin szintek növekedése nélkül. (Ld. Timmermans P., Wong P. C., Chiu A. T. et al.: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol. Reviews* 1993; 45: 205-251.) Mivel az angiotenzin II más úton is termelődhet, a losartan további előnyöket nyújthat az ACE gátlókkal való kezeléssel szemben, ahol az angiotenzin II hatásainak blokádját esetleg nem teljes. (Ld. Miura S., Ideishi M., Sakai T. et al.: 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. et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 21: 289-295.) A losartant magas vérnyomás kezelésére ajánlják számos országban, és a szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegekkel végzett korábbi vizsgálatokban az orális losartan jótékony hemodinámiás hatást mutatott mind akut, mind krónikus dózírozás esetében. (Ld. Crozier I., Ikram H., Awan N. et al.: Losartan in heart failure: Hemodynamic effects and tolerability. Circulation 1995; 91: 691-697; and Gottlieb S. S., Dickstein K., Fleck E. et al.: Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. Circulation 1993; 88: 1602-1609.)

"A losartan idősekben mutatott hatásának értékelése" vizsgálatokat (ELITE, Evaluation of Losartan In The Elderly) azért végeztük, hogy idősebb, szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegekben összehasonlítsuk a losartannak és a kaptoprilnek a veseműködésre, a morbiditásra/mortalitásra és a hosszan tartó kezelés elviselhetőségére gyakorolt hatását.

A találmány tárgya eljárás mortalitás csökkentésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II antagonistá terápian hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány további tárgya eljárás hirtelen szívhalál csökkentésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek

egy angiotenzin II antagonistá terápíasan hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány tárgya eljárás a mortalitás és hirtelen szívhalál csökkentésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II antagonistá terápíasan hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány tárgya továbbá hirtelen szívhalál megelőzésére alkalmas eljárás is, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II antagonistá terápíasan hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány a kórházi ápolás csökkentésére alkalmas eljárásra is vonatkozik, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II antagonistá terápíasan hatásos mennyiségét adagoljuk.

Az ábrák rövid ismertetése

1. ábra

Az ELITE vizsgálat rövid leírása

(* Még a vizsgálat szerinti kezelés alatt áll; és ** A hozzárendelt kezelés abbamaradt, azonban a megfigyelés a kezelni kívántak második végpont-analíziséig folytatódik.)

2. ábra:

Kaplan-Meier túlélési görbék losartannal és kaptoprillel kezelt csoportokban krónikus szívelégtelenségtől szenvedő betegekre vonatkozóan

[A losartan csoportban levő betegek esetében 46%-kal kisebb a halál rizikója (RR = rizikó-csökkenés), mint a kaptoprillel kezelt csoportban levők esetében (P = 0,035). A betegeket 48 héten át figyeltük.]

3. ábra:

A losartan hatása a halálra a különböző alcsoportokban

($\bar{e}$ egy losartannal kezelt betegnek nem mértük meg az EF értékét; és == egy beteg adatain alapuló eredmény. Mindegyik alcsoportra vonatkozóan ábrázoltuk (tele négyzetek) a losartan esetében talált %-os rizikó-csökkenést. A vízszintes vonalak a 95%-os megbízhatósági tartományo-

kat mutatják. Mindegyik négyzet mérete arányos az alcsoportban az események %-ával. Az üres négyzetek a lap alján az összes halálesetet jelentik. A vastag függőleges vonal azt jelzi, hogy nem találtunk hatást. A rizikó-csökkenések az egyes alcsoportokban általában megegyeznek az összes rizikó-csökkenéssel, kivéve a nők esetében. A losartan mortalitásra gyakorolt hatására vonatkozó kölcsönhatási tesztek a nemek tekintetében 10%-os szinten szignifikánsak voltak ($p = 0,053$). A kölcsönhatási tesztek más alcsoportokban nem voltak szignifikánsak. A NYHA a New York Heart Association rövidítése.)

4. ábra:

Változások a New York Heart Association szerinti funkcionális osztálybesorolásban

(* $P \leq 0,001$. Azon betegek %-a, akiknél a New York Heart Association szerinti funkcionális osztálybesorolásban változás következett be a 48 hét elteltével az alapvonal-értékhez viszonyítva.)

5. ábra

A 12-hetes mortalitási adatok összehasonlítása a SOLVD vizsgálat, a losartan testmozgás-vizsgálatok (U.S. és nemzetközi adatok együtt), és az ELITE vizsgálat esetében.

(pbo = placebo; enal = enalapril; los = losartan; capt = kaptopril).

A jelen találmány mortalitás csökkentésére alkalmas eljárásra vonatkozik, amelyre jellemző, hogy egy szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II antagonistá terápia hatásos mennyiségét adagoljuk.

A jelen találmány egyik fogantatási módja eljárás mortalitás csökkentésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II receptor antagonistá terápia hatásos mennyiségét adagoljuk, az antagonistát a következők közül választjuk: candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan,



tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-{{2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin, 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 és YM31472. Ebben az eljárásban az előnyös angiotenzin receptor antagónista a candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 és a 3-{{2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin.

A találmány egy másik foganatosítási módja mortalitás csökkentésére alkalmas eljárás, amelyre jellemző, hogy egy szimptomás szív-elégtelenségtől szenvedő betegnek egy (I) általános képletű imidazol-származék angiotenzin II receptor antagónista vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, a képletben

- R¹ jelentése 4-CO₂H; 4-CO₂R⁹; -O-S(=O)(OH)₂; -SO₃H; -C(CF₃)₂OH; -O-P(=O)(OH)₂; -PO₃H₂; -NH-P(=O)(OH)₂; 4-NHSO₂CH₃; 4-NHSO₂CF₃; -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), 4-CONHNHSO₂CF₃, (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) vagy (q) általános képletű csoport;
- R² jelentése H; Cl; Br; I; F; NO₂; CN; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos acil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkoxics csoport; CO₂H; CO₂R⁹; HNSO₂CH₃; NHSO₂CF₃; CONHOR¹²; SO₂NH₂; tetrazol-5-il-csoport; arilcsoport; vagy furilcsoport;
- R³ jelentése H; Cl, Br, I vagy F; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;
- R⁴ jelentése CN, NO₂ vagy CO₂R¹¹ általános képletű csoport;

- R⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R⁶ jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport vagy ugyanezen csoportok fluoratommal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesítve; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, 5-10 szénatomos cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkil-alkinil-csoport; (CH₂)_sZ(CH₂)_mR⁵ általános képletű csoport, amely adott esetben fluoratommal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesített; benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn 1 vagy 2 halogénatommal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített;
- R⁷ jelentése H, F, Cl, Br, I, NO₂, C_vF_{2v+1} általános képletű csoport, ahol v = 1-6, C₆F₅; CN; -C(=O)R¹⁶; egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenil- vagy fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos; vagy helyettesített fenil- vagy helyettesített fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃ és COOR csoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, ahol R jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R⁸ jelentése H, CN, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport vagy ugyanezek a csoportok fluoratommal helyettesítve; fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-6 szénatomos; -(CH₂)_m-imidazol-1-il-csoport; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil-csoport, amely adott esetben a CO₂CH₃ vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, -(CH₂)_s-tetrazolilcsoport, -(CH₂)_{n-1}CH(-OR¹⁷)-R¹¹; -(CH₂)_nOC(=O)R¹⁴; -(CH₂)_nSR¹⁵;

-CH=CH(CH₂)₅C(R¹⁴)HOR¹⁵; -CH=CH(CH₂)₅C(=O)R¹⁶;
 -C(=O)R¹⁶; -CH=CH(CH₂)₅OC(=O)R¹¹;
 -(CH₂)₅-CH(CH₃)-COR¹⁶; -(CH₂)_nC(=O)R¹⁶;
 -(CH₂)_nOC(=Y)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)OR¹⁰;
 -(CH₂)_nNR¹¹C(=O)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹SO₂R¹⁰;
 -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)R¹⁰; -(CH₂)_mF; -(CH₂)_mONO₂; -CH₂N₃;
 -(CH₂)_mNO₂; -CH=N-NR¹¹R¹⁷; (r), (s), (t), (u), (v), (x) vagy (y)
 csoport;

- R⁹ jelentése (z) általános képletű csoport;
- R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-adamantil-, 1-naftil-, 1-(1-naftil)-etil-csoport vagy (CH₂)_pC₆H₅ általános képletű csoport;
- R¹¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹² jelentése H, metil- vagy benzilcsoport;
- R¹³ jelentése -CO₂H; -CO₂R⁹; -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂R⁹;
 -O-S(=O)(OH)₂; -O-P(=O)(OH)₂; -SO₃H; -NH-P(=O)(OH)₂;
 -PO₃H₂; -C(CF₃)₂OH; -NHSO₂CH₃; -NHSO₂CF₃; -NHCOCF₃;
 -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (aa), (bb), (cc), -CONHNHSO₂CF₃,
 (dd) vagy (ee) általános képletű csoport;
- R¹⁴ jelentése H, 1-8 szénatomos alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷ vagy NR¹⁸R¹⁹ általános képletű csoport;
- R¹⁷ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloal-

- kilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,
- R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy α -metil-benzil-csoport, vagy a nitrogén-atommal együtt (ff) általános képletű csoport, a képletben
- Q jelentése NR²⁰, O vagy CH₂ csoport;
- R²⁰ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R²¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -NR²²R²³ általános képletű csoport vagy -CH(NH₂)CH₂CO₂CH₃ csoport;
- R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy együtt (CH₂)_u általános képletű csoport, ahol u értéke 3-6;
- R²⁴ jelentése H, CH₃ vagy -C₆H₅;
- R²⁵ jelentése NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂, (gg) vagy (hh) képletű csoport;
- R²⁶ jelentése hidrogén, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy allilcsoport;
- R²⁷ és R²⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,
- R²⁹ és R³⁰ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt -(CH₂)_q- általános képletű csoport;
- R³¹ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport; -CH₂CH=CH₂ vagy -CH₂C₆H₄R³² általános képletű csoport;
- X jelentése egyszeres szén-szén kötés, -CO-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(R²⁶)-, -CON(R²³)-, -N(R²³)CO-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷)(R²⁸)-, -NR²³SO₂-, -SO₂NR²³-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, -C(R²⁷)(R²⁸)NH-, -CF₂CF₂-, -CH(OR¹⁴)-, -CH(OCOR¹⁷)-, -C(=NR²⁵)-, (ii) vagy (jj) általános képletű csoport;
- Y jelentése O vagy S;

- Z jelentése O, NR¹¹ vagy S;
m értéke 1-5;
n értéke 1-10;
p értéke 0-3;
q értéke 2 vagy 3;
r értéke 0, 1 vagy 2;
s értéke 0-5;
t értéke 0 vagy 1;

azzal a megkötéssel, hogy:

- (1) R¹ nem orto-helyzetben van;
- (2) amikor R¹ jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés és R¹³ jelentése CO₂H vagy tetrazol-5-il-csoport, akkor R¹³-nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie; vagy amikor R¹ és X jelentése a fenti és R¹³ jelentése NHSO₂CF₃ vagy NHSO₂CH₃ csoport, R¹³-nak orto-helyzetben kell lennie;
- (3) amikor R¹ jelentése (d') általános képletű csoport és X jelentése egyszeres vegyértékkötéstől eltérő, akkor R¹³-nak orto-helyzetben kell lennie, kivéve azt az esetet, amikor X jelentése NR²³CO csoport és R¹³ jelentése NHSO₂CF₃ vagy NHSO₂CH₃ csoport, akkor R¹³-nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie;
- (4) amikor R¹ jelentése 4-CO₂H csoport vagy sója, R⁶ nem lehet S-alkil-csoport;
- (5) amikor R¹ jelentése 4-CO₂H csoport vagy sója, az imidazol 4-es helyzetében levő helyettesítő nem lehet CH₂OH, CH₂OCOCH₃ vagy CH₂CO₂H csoport,
- (6) amikor R¹ jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése -OCH₂- csoport és R¹³ jelentése 2-CO₂H csoport, és R⁷ jelentése H, akkor R⁶ jelentése nem lehet C₂H₅S csoport;
- (7) amikor R¹ jelentése (kk) képletű csoport és R⁶ jelentése



n-hexilcsoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogén;

(8) amikor R^1 jelentése (II) képletű csoport, R^6 jelentése nem metoxi-benzil-csoport;

(9) az R^6 csoport nem $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy CH_2OH csoport;

(10) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $-\text{NHC}(=\text{O})-$ csoport, R^{13} jelentése 2- NHSO_2CF_3 csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(11) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ csoport, R^{13} jelentése 2- COOH csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(12) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése $-\text{CHO}$ csoport, akkor R^{13} jelentése nem 3-(tetrazol-5-il)-csoport;

(13) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése $-\text{CHO}$ csoport, akkor R^{13} jelentése nem 4-(tetrazol-5-il)-csoport.

A találmány egyik előnyös fogatosítási módja a fenti eljárás, ahol az (I') általános képletű imidazol angiotenzin II receptor antagonistát, a képletben

R^1 jelentése $-\text{CO}_2\text{H}$; NHSO_2CF_3 ; tetrazol-5-il-csoport; (mm) vagy (nn) általános képletű csoport;

R^6 jelentése 3-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil-csoport, 3-10 szénatomos alkinilcsoport, 3-8 szénatomos ciklo-alkilcsoport, benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn az 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport és nitro-csoport közül választott legfeljebb két csoporttal helyettesített;

R^8 jelentése fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-4 szénatomos, $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-il-, $-(\text{CH}_2)_m$ -1,2,3-triazolil- általános

képletű csoport, amely adott esetben a CO_2CH_3 csoport vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített; $(\text{CH}_2)_m$ -tetrazolil, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{R}^{14})\text{HOR}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ általános képletű csoport;

R^{13} jelentése CO_2H , $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$; $-\text{SO}_3\text{H}$; vagy tetrazol-5-il-csoport;

R^{16} jelentése H, 1-5 szénatomos alkilcsoport, OR^{17} vagy $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ általános képletű csoport;

X jelentése egyszeres szén-szén kötés, $-\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}^{23})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{23})\text{CO}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ vagy $-\text{CH}=\text{CH}$ csoport;

vagy gyógyászatiilag elfogadható sóit alkalmazzuk.

A találmány egy további előnyös foganatosítási módja a fenti eljárás, ahol olyan (I') általános képletű imidazol angiotenzin II receptor antagonistát, amelynek képletében

R^2 jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;

R^6 jelentése 3-7 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;

R^7 jelentése H, Cl, Br, $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ általános képletű csoport, ahol $v=1-3$, vagy $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ általános képletű csoport;

R^8 jelentése $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{11}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^{14})\text{OR}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ általános képletű csoport; tetrazol-5-il-metil-csoport; vagy $-\text{COR}^{16}$ általános képletű csoport;

R^{10} jelentése CF_3 , 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

- R¹¹ jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
R¹³ jelentése CO₂H; CO₂CH₂OCOC(CH₃)₃; NHSO₂CF₃; és tetrazol-5-il-csoport;
R¹⁴ jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
R¹⁵ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos acilcsoport;
R¹⁶ jelentése H, 1-5 szénatomos alkilcsoport; OR¹⁷ általános képletű csoport vagy morfolinocsoport;
m értéke 1-5;
X jelentése egyszeres vegyértékkötés, -O-, -CO-, -NHCO-, vagy -OCH₂- csoport;

vagy gyógyászatilag elfogadható sóit alkalmazzuk.

A találmány egy előnyös foganatosítási módja a fenti eljárás, ahol az imidazol angiotenzin II receptor antagonistát a következő vegyületek közül választjuk:

- 2-butil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol;
2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazol;
2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-[(metoxi-karbonil)-amino-metil]-imidazol;
2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)metil]-5-[(propoxi-karbonil)-amino-metil]-imidazol;
2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karboxaldehid;
2-butil-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karboxaldehid;
2-(1E-butenil)-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazol;
2-(1E-butenil)-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karboxaldehid;
2-propil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-

-imidazol;
2-propil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbox-
aldehyd;
2-butil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbox-
aldehyd;
2-(1E-butenil)-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-
-metil)-imidazol;
2-(1E-butenil)-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-
-karboxaldehyd;
2-butil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-
-karbonsav;
2-propil-4-klór-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-
-karbonsav;
2-propil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-
-5-karbonsav;
2-propil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-
-(hidroxi-metil)-imidazol;
2-butil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-
-5-karbonsav;
2-propil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(karboxi-bifenil-4-il)-metil}-imidazol-5-
-karboxaldehyd;
2-propil-4-(pentafluor-etil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-
-(hidroxi-metil)-imidazol;
2-propil-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-4,5-dikarbonsav;
2-propil-4-(pentafluor-etil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-
-imidazol-5-karbonsav;
2-propil-4-(pentafluor-etil)-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-
-5-karboxaldehyd;
vagy gyógyászati lág elfogadható sója.

A találmány egy előnyösebb megvalósítási módja a fenti eljárás, ahol az (I') általános képletű imidazol angiotenzin II receptor antagonistá a 2-butil-4-klór-1-{{2'-tétrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxil-metil)-imidazol (losartanként is ismert); és a

2-butil-4-klór-1-{{2'-tétrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbonsav (EXP-3174-ként is ismert) vagy gyógyászati lág elfogadható sója. A fenti eljárás legelőnyösebb fogantatosítási módja, ahol a szimptomás szívelégtelenségűtől szenvedő beteg 65 éves vagy idősebb.

A találmány hirtelen szívhalál csökkentésére alkalmas eljárásra is vonatkozik, amelyre jellemző, hogy egy szimptomás szívelégtelenségűtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II antagonistá terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány egyik megvalósítási módja hirtelen szívhalál csökkentésére alkalmas eljárás, amelyre jellemző, hogy egy angiotenzin II receptor antagonistá terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, és az antagonistát a következők közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-{{2'-(tétrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin, 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 és YM31472. Az ebben az eljárásban használható angiotenzin II receptor antagonistá a candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS184698 és a 3-{{2'-(tétrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin.

A találmány egy további megvalósítási módja eljárás a hirtelen szívhalál csökkentésére, az eljárásra jellemző, hogy a szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy (I) általános képletű angiotenzin II antagonistá vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, a képletben

- R¹ jelentése 4-CO₂H; 4-CO₂R⁹; -O-S(=O)(OH)₂; -SO₃H; -C(CF₃)₂OH; -O-P(=O)(OH)₂; -PO₃H₂; -NH-P(=O)(OH)₂; 4-NHSO₂CH₃; 4-NHSO₂CF₃; -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), 4-CONHNHSO₂CF₃, (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) vagy (q) általános képletű csoport;
- R² jelentése H; Cl; Br; I; F; NO₂; CN; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos acil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkoxics csoport; CO₂H; CO₂R⁹; HNSO₂CH₃; NHSO₂CF₃; CONHOR¹²; SO₂NH₂; tetrazol-5-il-csoport; arilcsoport; vagy furilcsoport;
- R³ jelentése H; Cl, Br, I vagy F; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;
- R⁴ jelentése CN, NO₂ vagy CO₂R¹¹ általános képletű csoport;
- R⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R⁶ jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport vagy ugyanezen csoportok fluoratómmal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesítve; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, 5-10 szénatomos cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkil-alkinil-csoport; (CH₂)_sZ(CH₂)_mR⁵ általános képletű csoport, amely adott esetben fluoratómmal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesített; benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn 1 vagy 2 halogénatómmal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített;

- R⁷ jelentése H, F, Cl, Br, I, NO₂, C_vF_{2v+1} általános képletű csoport, ahol $v = 1-6$, C₆F₅; CN; -C(=O)R¹⁶; egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenil- vagy fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos; vagy helyettesített fenil- vagy helyettesített fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃ és COOR csoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, ahol R jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R⁸ jelentése H, CN, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport vagy ugyanezek a csoportok fluoratómmal helyettesítve; fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-6 szénatomos; -(CH₂)_m-imidazol-1-il-csoport; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil-csoport, amely adott esetben a CO₂CH₃ vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, -(CH₂)_s-tetrazolilcsoport, -(CH₂)_{n-1}CH(-OR¹⁷)-R¹¹; -(CH₂)_nOC(=O)R¹⁴; -(CH₂)_nSR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(R¹⁴)HOR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(=O)R¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -CH=CH(CH₂)_sOC(=O)R¹¹; -(CH₂)_s-CH(CH₃)-COR¹⁶; -(CH₂)_nC(=O)R¹⁶; -(CH₂)_nOC(=Y)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)OR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=O)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹SO₂R¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)R¹⁰; -(CH₂)_mF; -(CH₂)_mONO₂; -CH₂N₃; -(CH₂)_mNO₂; -CH=N-NR¹¹R¹⁷; (r), (s), (t), (u), (v), (x) vagy (y) csoport;
- R⁹ jelentése (z) általános képletű csoport;
- R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-adamantil-, 1-naftil-, 1-(1-naftil)-etil-csoport vagy (CH₂)_pC₆H₅ általános képletű csoport;

- R¹¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹² jelentése H, metil- vagy benzilcsoport;
- R¹³ jelentése -CO₂H; -CO₂R⁹; -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂R⁹;
-O-S(=O)(OH)₂; -O-P(=O)(OH)₂; -SO₃H; -NH-P(=O)(OH)₂;
-PO₃H₂; -C(CF₃)₂OH; -NHSO₂CH₃; -NHSO₂CF₃; -NHCOCF₃;
-CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (aa), (bb), (cc), -CONHNHSO₂CF₃,
(dd) vagy (ee) általános képletű csoport;
- R¹⁴ jelentése H, 1-8 szénatomos alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷ vagy NR¹⁸R¹⁹ általános képletű csoport;
- R¹⁷ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,
- R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy α-metil-benzil-csoport, vagy a nitrogén-atommal együtt (ff) általános képletű csoport, a képletben
Q jelentése NR²⁰, O vagy CH₂ csoport;
- R²⁰ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R²¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -NR²²R²³ általános képletű csoport vagy -CH(NH₂)CH₂CO₂CH₃ csoport;
- R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy együtt (CH₂)_u általános képletű csoport, ahol u értéke 3-6;
- R²⁴ jelentése H, CH₃ vagy -C₆H₅;



- R²⁵ jelentése NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂, (gg) vagy (hh) képletű csoport;
- R²⁶ jelentése hidrogén, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy allilcsoport;
- R²⁷ és R²⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,
- R²⁹ és R³⁰ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt -(CH₂)_q- általános képletű csoport;
- R³¹ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport; -CH₂CH=CH₂ vagy -CH₂C₆H₄R³² általános képletű csoport;
- X jelentése egyszeres szén-szén kötés, -CO-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(R²⁶)-, -CON(R²³)-, -N(R²³)CO-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷)(R²⁸)-, -NR²³SO₂-, -SO₂NR²³-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, -C(R²⁷)(R²⁸)NH-, -CF₂CF₂-, -CH(OR¹⁴)-, -CH(OCOR¹⁷), -C(=NR²⁵)-, (ii) vagy (jj) általános képletű csoport;
- Y jelentése O vagy S;
- Z jelentése O, NR¹¹ vagy S;
- m értéke 1-5;
- n értéke 1-10;
- p értéke 0-3;
- q értéke 2 vagy 3;
- r értéke 0, 1 vagy 2;
- s értéke 0-5;
- t értéke 0 vagy 1;

azzal a megkötéssel, hogy:

- (1) R¹ nem orto-helyzetben van;
- (2) amikor R¹ jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés és R¹³ jelentése CO₂H vagy tetrazol-5-il-cso-



port, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie; vagy amikor R^1 és X jelentése a fenti és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie;

(3) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport és X jelentése egyszeres vegyértékkötéstől eltérő, akkor R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie, kivéve azt az esetet, amikor X jelentése NR^{23}CO csoport és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie;

(4) amikor R^1 jelentése $4\text{-CO}_2\text{H}$ csoport vagy sója, R^6 nem lehet S-alkil-csoport;

(5) amikor R^1 jelentése $4\text{-CO}_2\text{H}$ csoport vagy sója, az imidazol 4-es helyzetében levő helyettesítő nem lehet CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ vagy $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ csoport,

(6) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $-\text{OCH}_2-$ csoport és R^{13} jelentése $2\text{-CO}_2\text{H}$ csoport, és R^7 jelentése H, akkor R^6 jelentése nem lehet $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ csoport;

(7) amikor R^1 jelentése (kk) képletű csoport és R^6 jelentése n-hexil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogén;

(8) amikor R^1 jelentése (ll) képletű csoport, R^6 jelentése nem metoxi-benzil-csoport;

(9) az R^6 csoport nem $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy CH_2OH csoport;

(10) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $-\text{NHC}(=\text{O})-$ csoport, R^{13} jelentése $2\text{-NHSO}_2\text{CF}_3$ csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(11) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $\text{NH-C}(=\text{O})-$ csoport, R^{13} jelentése 2-COOH csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(12) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X je-

lentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése -CHO csoport, akkor R^{13} jelentése nem 3-(tetrazol-5-il)-csoport;

(13) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése -CHO csoport, akkor R^{13} jelentése nem 4-(tetrazol-5-il)-csoport.

A fenti eljárás egy előnyös megvalósítási módjában az angiotenzin II receptor antagonistá a losartan vagy EXP-3174, vagy gyógyászatilag elfogadható sója. Az eljárás legelőnyösebb megvalósítási módja szerint a szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő beteg 65 éves vagy idősebb.

A találmány mortalitás és hirtelen szívhalál csökkentésére alkalmas eljárásra is vonatkozik, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II receptor antagonistának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány egyik megvalósítási módja eljárás mortalitás és hirtelen szívhalál csökkentésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II receptor antagonistá terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, és az antagonistát a következők közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-{[2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il]-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin, 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 és YM31472. Az eljárásban használható előnyös angiotenzin II receptor agonisták a következők: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsar-



tan, BMS184698 és 3-[2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il]-metil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin.

A találmány egy még további megvalósítása eljárás mortalitás és hirtelen szívhalál csökkentésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy (I) általános képletű angiotenzin II antagonistá vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, a képletben

- R¹ jelentése 4-CO₂H; 4-CO₂R⁹; -O-S(=O)(OH)₂; -SO₃H; -C(CF₃)₂OH; -O-P(=O)(OH)₂; -PO₃H₂; -NH-P(=O)(OH)₂; 4-NHSO₂CH₃; 4-NHSO₂CF₃; -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), 4-CONHNHSO₂CF₃, (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) vagy (q) általános képletű csoport;
- R² jelentése H; Cl; Br; I; F; NO₂; CN; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos acil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkoxycsoport; CO₂H; CO₂R⁹; HNSO₂CH₃; NHSO₂CF₃; CONHOR¹²; SO₂NH₂; tetrazol-5-il-csoport; arilcsoport; vagy furilcsoport;
- R³ jelentése H; Cl, Br, I vagy F; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport;
- R⁴ jelentése CN, NO₂ vagy CO₂R¹¹ általános képletű csoport;
- R⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R⁶ jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport vagy ugyanezen csoportok fluoratómmal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesítve; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, 5-10 szénatomos cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkil-alkinil-csoport; (CH₂)_sZ(CH₂)_mR⁵ általános képletű csoport, amely adott esetben fluoratómmal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesített; benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn 1 vagy 2 halogén-

atommal, 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-csoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített;

R⁷ jelentése H, F, Cl, Br, I, NO₂, C_vF_{2v+1} általános képletű csoport, ahol $v = 1-6$, C₆F₅; CN; -C(=O)R¹⁶; egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenil- vagy fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos; vagy helyettesített fenil- vagy helyettesített fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃ és COOR csoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, ahol R jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

R⁸ jelentése H, CN, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport vagy ugyanezek a csoportok fluoratommal helyettesítve; fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-6 szénatomos; -(CH₂)_m-imidazol-1-il-csoport; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil-csoport, amely adott esetben a CO₂CH₃ vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, -(CH₂)₅-tetrazolilcsoport, -(CH₂)_{n-1}CH(-OR¹⁷)-R¹¹; -(CH₂)_nOC(=O)R¹⁴; -(CH₂)_nSR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(R¹⁴)HOR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(=O)R¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -CH=CH(CH₂)_sOC(=O)R¹¹; -(CH₂)₅-CH(CH₃)-COR¹⁶; -(CH₂)_nC(=O)R¹⁶; -(CH₂)_nOC(=Y)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)OR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=O)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹SO₂R¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)R¹⁰; -(CH₂)_mF; -(CH₂)_mONO₂; -CH₂N₃; -(CH₂)_mNO₂; -CH=N-NR¹¹R¹⁷; (r), (s), (t), (u), (v), (x) vagy (y) csoport;

R⁹ jelentése (z) általános képletű csoport;

R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos per-

- fluor-alkil-csoport, 1-adamantil-, 1-naftil-, 1-(1-naftil)-etil-csoport vagy $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$ általános képletű csoport;
- R¹¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹² jelentése H, metil- vagy benzilcsoport;
- R¹³ jelentése $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{CO}_2\text{R}^9$; $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$; $-\text{O}-\text{S}(=\text{O})(\text{OH})_2$; $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{NH}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$; $-\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$; $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$; $-\text{NHCOCF}_3$; $-\text{CONHOR}^{12}$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; (a), (aa), (bb), (cc), $-\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, (dd) vagy (ee) általános képletű csoport;
- R¹⁴ jelentése H, 1-8 szénatomos alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, $(\text{CH}_2)_p\text{C}_6\text{H}_5$, OR^{17} vagy $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ általános képletű csoport;
- R¹⁷ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,
- R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy α -metil-benzil-csoport, vagy a nitrogén-atommal együtt (ff) általános képletű csoport, a képletben Q jelentése NR^{20} , O vagy CH_2 csoport;
- R²⁰ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R²¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ általános képletű csoport vagy $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;
- R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy együtt $(\text{CH}_2)_u$ általános képletű csoport,

ahol u értéke 3-6;

R²⁴ jelentése H, CH₃ vagy -C₆H₅;

R²⁵ jelentése NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂, (gg) vagy (hh) képletű csoport;

R²⁶ jelentése hidrogén, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy allilcsoport;

R²⁷ és R²⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

R²⁹ és R³⁰ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt -(CH₂)_q- általános képletű csoport;

R³¹ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport; -CH₂CH=CH₂ vagy -CH₂C₆H₄R³² általános képletű csoport;

X jelentése egyszeres szén-szén kötés, -CO-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(R²⁶)-, -CON(R²³)-, -N(R²³)CO-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷)(R²⁸)-, -NR²³SO₂-, -SO₂NR²³-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, -C(R²⁷)(R²⁸)NH-, -CF₂CF₂-, -CH(OR¹⁴)-, -CH(OCOR¹⁷), -C(=NR²⁵)-, (ii) vagy (jj) általános képletű csoport;

Y jelentése O vagy S;

Z jelentése O, NR¹¹ vagy S;

m értéke 1-5;

n értéke 1-10;

p értéke 0-3;

q értéke 2 vagy 3;

r értéke 0, 1 vagy 2;

s értéke 0-5;

t értéke 0 vagy 1;

azzal a megkötéssel, hogy:

(1) R¹ nem orto-helyzetben van;

(2) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés és R^{13} jelentése CO_2H vagy tetrazol-5-il-csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie; vagy amikor R^1 és X jelentése a fenti és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie;

(3) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport és X jelentése egyszeres vegyértékkötéstől eltérő, akkor R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie, kivéve azt az esetet, amikor X jelentése NR^{23}CO csoport és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie;

(4) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, R^6 nem lehet S-alkil-csoport;

(5) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, az imidazol 4-es helyzetében levő helyettesítő nem lehet CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ vagy $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ csoport,

(6) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $-\text{OCH}_2-$ csoport és R^{13} jelentése 2- CO_2H csoport, és R^7 jelentése H, akkor R^6 jelentése nem lehet $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ csoport;

(7) amikor R^1 jelentése (kk) képletű csoport és R^6 jelentése n-hexilcsoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogén;

(8) amikor R^1 jelentése (ll) képletű csoport, R^6 jelentése nem metoxi-benzil-csoport;

(9) az R^6 csoport nem $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy CH_2OH csoport;

(10) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $-\text{NHC}(=\text{O})-$ csoport, R^{13} jelentése 2- NHSO_2CF_3 csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(11) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ csoport, R^{13} jelentése 2- COOH csoport és R^6 jelen-

tése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(12) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése $-\text{CHO}$ csoport, akkor R^{13} jelentése nem 3-(tetrazol-5-il)-csoport;

(13) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése $-\text{CHO}$ csoport, akkor R^{13} jelentése nem 4-(tetrazol-5-il)-csoport.

A találmány egyik előnyös megvalósítási módja a fenti eljárás, ahol angiotenzin II receptor antagonistaként losartant vagy EXP-3174-et vagy gyógyászatilag elfogadható sóját alkalmazzuk. A legelőnyösebb megvalósítási mód a fenti eljárás, ahol a szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő beteg 65 éves vagy idősebb.

A továbbiakban a találmány a hirtelen szívhalál megelőzésére alkalmas eljárásra vonatkozik, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II receptor antagonistá terápian hatásos mennyiségét adagoljuk.

A jelen találmány egyik fogatosítási módja eljárás hirtelen szívhalál megelőzésére, amelyre jellemző, hogy egy szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy angiotenzin II receptor antagonistá terápian hatásos mennyiségét adagoljuk, az antagonistát a következők közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-{{2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin, 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

és YM31472. Ebben az eljárásban használható előnyös angiotenzin II receptor antagonisták a candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698 és a 3-([2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il]-metil)-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin.

A találmány egy még további foganatosítási módja hirtelen szívhalál megelőzésére alkalmas eljárás, amelyre jellemző, hogy egy szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegnek egy (I) általános képletű imidazolszármazék angiotenzin II receptor antagonistája vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk, a képletben

- R^1 jelentése $4\text{-CO}_2\text{H}$; $4\text{-CO}_2\text{R}^9$; $-\text{O-S(=O)(OH)}_2$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$; $-\text{O-P(=O)(OH)}_2$; $-\text{PO}_3\text{H}_2$; $-\text{NH-P(=O)(OH)}_2$; $4\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$; $4\text{-NHSO}_2\text{CF}_3$; $-\text{CONHOR}^{12}$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), $4\text{-CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) vagy (q) általános képletű csoport;
- R^2 jelentése H; Cl; Br; I; F; NO_2 ; CN; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos acil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkoxycsoport; CO_2H ; CO_2R^9 ; HNSO_2CH_3 ; NHSO_2CF_3 ; CONHOR^{12} ; SO_2NH_2 ; tetrazol-5-il-csoport; arilcsoport; vagy furilcsoport;
- R^3 jelentése H; Cl, Br, I vagy F; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport;
- R^4 jelentése CN, NO_2 vagy CO_2R^{11} általános képletű csoport;
- R^5 jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R^6 jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport vagy ugyanezen csoportok fluoratómmal vagy CO_2R^{14} általános képletű csoporttal helyettesítve; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, 5-10 szénatomos cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkil-alkinil-csoport; $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$ általános képletű csoport, amely adott eset-

ben fluoratommal vagy CO_2R^{14} általános képletű csoporttal helyettesített; benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn 1 vagy 2 halogénatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített;

R⁷ jelentése H, F, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ általános képletű csoport, ahol $v = 1-6$, C_6F_5 ; CN; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenil- vagy fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos; vagy helyettesített fenil- vagy helyettesített fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CF_3 és COOR csoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, ahol R jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

R⁸ jelentése H, CN, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport vagy ugyanezek a csoportok fluoratommal helyettesítve; fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-6 szénatomos; $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-il-csoport; $-(\text{CH}_2)_m$ -1,2,3-triazolil-csoport, amely adott esetben a CO_2CH_3 vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, $-(\text{CH}_2)_s$ -tetrazolilcsoport, $-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}(-\text{OR}^{17})-\text{R}^{11}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}^{15}$; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{R}^{14})\text{HOR}^{15}$; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$; $-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COR}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{Y})\text{NHR}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{10}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{ONO}_2$; $-\text{CH}_2\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{17}$; (r), (s), (t), (u), (v), (x) vagy (y) csoport;

- R⁹ jelentése (z) általános képletű csoport;
- R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-adamantil-, 1-naftil-, 1-(1-naftil)-etil-csoport vagy $(CH_2)_pC_6H_5$ általános képletű csoport;
- R¹¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹² jelentése H, metil- vagy benzilcsoport;
- R¹³ jelentése $-CO_2H$; $-CO_2R^9$; $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2R^9$; $-O-S(=O)(OH)_2$; $-O-P(=O)(OH)_2$; $-SO_3H$; $-NH-P(=O)(OH)_2$; $-PO_3H_2$; $-C(CF_3)_2OH$; $-NHSO_2CH_3$; $-NHSO_2CF_3$; $-NHCOCF_3$; $-CONHOR^{12}$; $-SO_2NH_2$; (a), (aa), (bb), (cc), $-CONHNHSO_2CF_3$, (dd) vagy (ee) általános képletű csoport;
- R¹⁴ jelentése H, 1-8 szénatomos alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, $(CH_2)_pC_6H_5$, OR^{17} vagy $NR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport;
- R¹⁷ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,
- R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy α -metil-benzil-csoport, vagy a nitrogén-atommal együtt (ff) általános képletű csoport, a képletben
- Q jelentése NR^{20} , O vagy CH_2 csoport;
- R²⁰ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R²¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-NR^{22}R^{23}$ általános képletű csoport vagy $-CH(NH_2)CH_2CO_2CH_3$ csoport;

- R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy együtt (CH₂)_u általános képletű csoport, ahol u értéke 3-6;
- R²⁴ jelentése H, CH₃ vagy -C₆H₅;
- R²⁵ jelentése NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂, (gg) vagy (hh) képletű csoport;
- R²⁶ jelentése hidrogén, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy allilcsoport;
- R²⁷ és R²⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,
- R²⁹ és R³⁰ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt -(CH₂)_q- általános képletű csoport;
- R³¹ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport; -CH₂CH=CH₂ vagy -CH₂C₆H₄R³² általános képletű csoport;
- X jelentése egyszeres szén-szén kötés, -CO-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(R²⁶)-, -CON(R²³)-, -N(R²³)CO-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷)(R²⁸)-, -NR²³SO₂-, -SO₂NR²³-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, -C(R²⁷)(R²⁸)NH-, -CF₂CF₂-, -CH(OR¹⁴)-, -CH(OCOR¹⁷), -C(=NR²⁵)-, (ii) vagy (jj) általános képletű csoport;
- Y jelentése O vagy S;
- Z jelentése O, NR¹¹ vagy S;
- m értéke 1-5;
- n értéke 1-10;
- p értéke 0-3;
- q értéke 2 vagy 3;
- r értéke 0, 1 vagy 2;
- s értéke 0-5;
- t értéke 0 vagy 1;

azzal a megkötéssel, hogy:

- (1) R^1 nem orto-helyzetben van;
- (2) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés és R^{13} jelentése CO_2H vagy tetrazol-5-il-csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie; vagy amikor R^1 és X jelentése a fenti és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie;
- (3) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport és X jelentése egyszeres vegyértékkötéstől eltérő, akkor R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie, kivéve azt az esetet, amikor X jelentése NR^{23}CO csoport és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie;
- (4) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, R^6 nem lehet S-alkil-csoport;
- (5) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, az imidazol 4-es helyzetében levő helyettesítő nem lehet CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ vagy $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ csoport,
- (6) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése - OCH_2 - csoport és R^{13} jelentése 2- CO_2H csoport, és R^7 jelentése H, akkor R^6 jelentése nem lehet $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ csoport;
- (7) amikor R^1 jelentése (kk) képletű csoport és R^6 jelentése n-hexilcsoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogén;
- (8) amikor R^1 jelentése (ll) képletű csoport, R^6 jelentése nem metoxi-benzil-csoport;
- (9) az R^6 csoport nem - $\text{CHFCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy CH_2OH csoport;
- (10) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése - $\text{NHC}(=\text{O})$ - csoport, R^{13} jelentése 2- NHSO_2CF_3 csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem - CO_2CH_3 csoport;

(11) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése NH-C(=O)- csoport, R^{13} jelentése 2-COOH csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ csoport;

(12) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése $-\text{CHO}$ csoport, akkor R^{13} jelentése nem 3-(tetrazol-5-il)-csoport;

(13) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése $-\text{CHO}$ csoport, akkor R^{13} jelentése nem 4-(tetrazol-5-il)-csoport.

A találmány egyik előnyös megvalósítása a fenti eljárás, ahol angiotenzin II receptor antagonistaként losartant vagy EXP-3174-et vagy gyógyászatilag elfogadható sóját alkalmazzuk. A találmány legelőnyösebb megvalósítási módja a fenti eljárás, ahol a szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő beteg 65 éves vagy idősebb.

1. példa

ELITE vizsgálat

Betegek és módszerek

Az ELITE vizsgálat egy előretekintő kétszeresen vak, randomizált, parallel, kaptoprillal kontrollált klinikai vizsgálat volt, amelyet az Amerikai Egyesült Államokban, Európában és Dél-Amerikában 125 központban végeztek. A vizsgálatokat intézeti testületek hagyták jóvá minden helyen; minden beteg írásos beleegyezési nyilatkozatot adott. Egy független Adat- és Biztonságfigyelő Bizottság (Data and Safety Monitoring Committee) követte a vizsgálatok előrehaladását. Ld. 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.

Betegcsoport

A betegek, akik 65 évesek vagy idősebbek voltak (a kétharmaduk 70

éves vagy idősebb volt), szimptómás szívelégtelenségtől szenvedtek (New York Heart Association szerinti II-IV osztály), a csökkent bal ventrikuláris ejekciós frakciójuk 40%-os vagy annál kisebb volt és nem kezelték őket korábban ACE gátló szerrel. A részvételi és kizárási kritériumok részletes leírását és a vizsgálat tervét már korábban ismertették. Ld. 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.

Randomizálás és vizsgálati terápia

A kéthetes placebo bevezetést követően a betegeket véletlenszerűen 48-hetes aktív terápiához rendeltük, amely vagy 6,25 mg-mal induló, majd 12,5 mg, 25 mg és végül 50 mg mennyiségre beállított kaptoprilrel való kezelést jelentett napi három alkalommal (plusz placebo a losartanhoz) vagy 12,5 mg-mal induló, majd 25 mg és azután 50 mg mennyiségre beállított losartannal végzett kezelést jelentett napi egy alkalommal (plusz placebo a kaptoprilhez). A beállítás általában 7 napos időközönként történt, ahogy a betegek tolerálták. A kezelés mellett minden más kardiovaszkuláris terápia megengedett volt, kivéve a nem a vizsgálatban alkalmazott ACE gátlókat. A randomizált betegeket kor szerint csoportosítottuk (70 év alattiak és 70 évesek vagy 70 év felettiek).

A betegek értékelése

A klinikai meghatározásokat hetente végeztük a beállítás során, és azt követően háromhónapos időközökkel. A laboratóriumi értékeléseket a 3., 6. és 12. héten, majd azt követően 3 hónaponként végeztük.

A vizsgálat végpontjai

A vizsgálat első végpontját a vesediszfunkció kialakulásának biztonsági mértéke szolgáltatta, amelyet a szérumban a kreatinin mennyiségének az alapvonalhoz viszonyított 0,3 mg/dl vagy nagyobb értékkel való növekedéseként határoztunk meg, és amelyet az első meghatározást kö-

vetően 5-14 nappal ismét megmértünk, a kezelés folytatása mellett. A bármilyen okból bekövetkező mortalitás és a szívelégtelenség miatti kórházi ápolás előre meghatározott végpontok voltak, és a halál és/vagy a szívelégtelenség miatti kórházi ápolás összegét második végpontként adtuk hozzá az előírat javításával a két placeboval kontrollált 12 hetes testmozgás-vizsgálat adatain alapulva (kb. 350 beteg volt mindkét csoportban), ami erre a végpontra vonatkozóan előnyös hatást mutatott. (Ld. a 2. példát). A magas vérnyomással kapcsolatos tünetek, a klinikailag fontos szérum-kálium növekedés (0,5 mekv/l vagy nagyobb) és a köhögés, mind eredeti második végpontok, harmadik végponttá minősültek. Minden halálesetet (beleértve a halál-okot) és a kórházi ápolást egy független Klinikai Végpont Elbíráló Bizottság (Clinical Endpoint Adjudication Committee) ítélte meg, amely előtt a kísérleti kezelés nem volt ismert (ld. a mortalitás osztályozási paneljét). További előre meghatározott határok voltak a szívinfarktus/kórházi ápolás instabil angina miatt, a szívelégtelenség romlása, a New York Heart Association szerinti funkcionális osztálybesorolás romlása, a vizsgálatból a vizsgálati hatóanyag intoleranciája, a neurohormonális profilban bekövetkező változások miatti kizárás.

Panel: A mortalitás csoportosítása

- Hirtelen szívhalál: figyelmeztető jel nélkül vagy a tünetek megjelenése után 1 órán belül bekövetkezett halál
- Progresszív szívelégtelenség miatt bekövetkező halál: a halált a szívelégtelenség jeleinek és/vagy tüneteinek rosszabbodása, ezen belül kardiogén sokk előzte meg
- Fatális miokardiális infarktus: az autopsziával bizonyított miokardiális infarktussal kapcsolatos halál vagy a kórház által igazolt akut miokardiális infarktus után 28 napon belül bekövetkező halál, feltéve hogy más szívvel vagy nem szívvel kapcsolatos halál-okot nem találnak
- Más szívvel kapcsolatos ok miatt bekövetkező halál: a halál más szív-

vel kapcsolatos okok, például aritmia miatt következik be

- Más vaszkuláris okok miatt bekövetkező halál: a halál vaszkuláris események, így roham, tüdőembólia, felszakadt aneurizma stb. miatt következik be
- Nem kardiovaszkuláris okok miatt bekövetkező halál: a halál semmilyen kardiális vagy vaszkuláris eseménynek nem következménye

Statisztikai módszerek

Erre a vizsgálatra vonatkozóan a lehetőség és minta-méret becsléseket korábban már leírták. Ld. 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. A renális diszfunkció (a szérum-kreatinin növekedés) analízise egy módosított kezelni kívánt csoporton alapult; azaz, minden beteget megvizsgáltunk a randomizációs csoportjának megfelelően, és megállapítottunk egy végpontot, ha csak kezdeti vagy bizonyítható emelkedés történt a kétszeresen vak terápia során. Azokat a betegeket, akik anélkül hagyták abba a kezelést, hogy ezen végpontnak megfelelték volna, a vizsgálat abbahagyásának idején az eseménynek megfelelő időben ellenőriztük.

A halálok és a szívelégtelenség miatti kórházi ápolás (eldöntött végpontok) analízise egy kezelni kívánt csoporton alapult; minden, a kezelést idő előtt abbahagyó beteget a kísérlet 48 hetes periódusában végig figyeltünk. Azokat a betegeket, akik nem feleltek meg a végpontnak, az esemény idején végzendő analízis során vagy a vizsgálat befejezésének idején (azon betegek esetében akik a vizsgálatban végig részt vettek) vagy a 48 hetes megfigyelési periódus végén (azon betegek esetén, akik abbahagyták a vizsgálatot) ellenőriztük.

Minden esemény idején kapott adat esetében a túlélési analízis alapját a log-rang próba képezte. A kezelt csoport hatását a modellben a

rétegződési tényező (kor kategória, 70 év alattiak és 70 évesek vagy 70 év fölöttiek) ellenőrzésére teszteltük. Az első esemény időpontját vettük figyelembe minden végpontnál. A rizikó-csökkenések a Mantel-Haenszel kor-kategóriához igazított relatív rizikó becsléseken alapultak.

Az első végpontot 5%-os szignifikancia-szinten teszteltük. Nem végeztünk multiplicitási beállításokat a második végpont vagy más érdeklődésre számot tartó próbák esetében; nem-beállított p-értékeket adunk meg.

A megközelítőleg kétéves vizsgálati periódusban 722 beteg vett részt, közülük véletlenszerűen 352 a losartannal és 370 a kaptoprillel kezelt csoportba került (1. ábra). A két kezelési csoport hasonló volt minden kiindulási (alapvonal) jellemző tekintetében. (1. táblázat) Az egyidejűleg folytatott terápiák a kísérlet alatt hasonlóak voltak a két kezelési csoportban; vizelethajtókat a betegek több mint 70%-a, szívglükozidokat a betegek több mint 55%-a és nem-ACE gátló értágító szereket (ezen belül hidralazint és nitrátokat) a betegek több mint 50%-a szedett mindkét csoportban. Háromszáz betegnél (85%) állítottuk be a losartan napi 1 x 50 mg-os céldózisát és 321 betegnél (84%) a kaptopril napi 3 x 50 mg-os céldózisát. A losartannal kezelt betegek 75%-a maradt a napi 50 mg-os céldózisnál (a napi dózis középértéke 42,6 mg/nap) és a kaptoprillel kezelt betegek 71%-a maradt a napi 3 x 50 mg céldózisnál (a napi dózis középértéke 122,7 mg/nap).



1. táblázat

A kezelt csoportok kiindulási (alapvonal) klinikai jellemzői és gyógyszeres kezelése

JELLEMZŐK		LOSARTAN (n=352)		CAPTOPRIL (n=370)	
Nem		a betegek száma (%-a)			
	férfi	234	(66,5)	248	(67,0)
	nő	118	(33,5)	122	(33,0)
Kor (évek)	<70	95	(27,0)	119	(32,2)
	≥70	257	(73,0)	251	(67,8)
	Középérték (standard hiba)	74	(5,8)	73	(6,1)
Faj	kaukázusi	320	(90,9)	326	(88,1)
	feke	16	(4,6)	18	(4,9)
	más	16	(4,6)	26	(7,0)
A szívelégtelenség etiológiája*					
	Isémiás szívbetegség	242	(68,8)	250	(67,6)
	Nem-isémiás szívbetegség	110	(31,3)	120	(32,4)
NYHA szerinti funkcionális osztály**					
	II	231	(65,6)	237	(64,1)
	III	116	(33,0)	126	(34,1)
	IV	5	(1,4)	7	(1,9)
Gyógyszeres kezelés					
	Vizelethajtók	260	(73,9)	275	(74,3)
	Szívglikozidok	199	(56,5)	209	(56,5)
	Hidralazin	12	(3,4)	12	(3,2)
	Nitrátok	180	(51,1)	191	(51,6)
	Kalcium-csatorna blokkolók	123	(34,9)	121	(32,7)
	Kálium-kiegészítő	91	(25,9)	89	(24,1)
	Véralvadásgátlók	60	(17,0)	69	(18,6)
	Béta-blokkolók	55	(15,6)	63	(17,0)
	Aritmiaellenes szerek	37	(10,5)	39	(10,5)
Másodlagos diagnózisok*					
	Szívinfarktus	184	(52,3)	177	(47,8)
	Magas vérnyomás	201	(57,1)	212	(57,3)
	Atriális fibrilláció	86	(24,4)	82	(22,2)
	Cukorbetegség	94	(26,7)	89	(24,1)
	Veseelégtelenség	21	(6,0)	26	(7,0)
	Roham	32	(9,1)	37	(10,0)
	Dohányzó (cigaretták)	39	(11,1)	45	(12,2)
		Középérték (standard hiba)			
	Ejekciós frakció (%)	31	(7,2)	30	(7,6)
	Szérum-kreatinin (mg/dl)***	1,2	(0,4)	1,2	(0,4)
	Szérum-kálium (mekv/l)***	4,3	(0,4)	4,3	(0,5)
	Szívverés (dobbanás/perc)	73	(11,7)	74	(10,4)
Vérnyomás					
	Szisztolés (mmHg)	137	(17,6)	137	(19,1)
	Diasztolés (mmHg)	79	(9,4)	79	(10,6)
Tömeg (kg)		76	(33,1)	74	(33,8)

Jelmagyarázat az 1. táblázathoz:

- * A beteg kórtörténete alapján
- ** NYHA = New York Heart Association
- *** A mikromol/liter-re való átszámításhoz 88,4-del kell szorozni; mekv/l a millimól/liter ekvivalense.

Vese-diszfunkció

Nem volt szignifikáns különbség a losartan és kaptopril között a szérum-kreatinin állandó (azaz a folyamatos kezelés alatt ismételt méréssel bizonyított), az alapvonaltól számított $\geq 0,3$ mg/dl mértékű növekedésében (10,5% a 10,5%-kal szemben, $p = 0,629$; 2. táblázat). 92 losartannal kezelt betegben (26,1%) és 110 kaptoprillel kezelt betegben (29,7%) voltak 0,3 mg/dl-es vagy azt meghaladó emelkedések, azzal a trenddel, hogy kevesebb esetben fordult ez elő a losartannal kezelt betegekben (14% rizikó-csökkenés, 95%-os biztonsági intervallum-0,09-0,32; $p = 0,060$). Ezeknek a betegeknek, akiknél egyszer a szérum-kreatinin 0,3 mg/dl-t meghaladó értékkel emelkedett, 68%-ánál végeztünk megerősítő méréseket még az előirat szerinti aktív kezelés alatt; ezek közül a betegek közül, akiknél ezeket a megerősítő méréseket elvégeztük, 55% felelt meg a végpont követelményének.

Halál és/vagy szívelégtelenség miatti kórházi ápolás

A halálra és a kórházi ápolásra vonatkozó adatok teljesek voltak, kivéve egy losartannal kezelt beteget, aki egy dózis után abbahagyta a vizsgálati gyógyszeres kezelést. A vizsgálat alatt haláleset és/vagy szívelégtelenség miatti kórházi ápolás a 352 losartannal kezelt beteg közül 33 esetében történt (9,4%), míg a 370 kaptoprillel kezelt beteg közül 49 esetében (13,2%) ($p = 0,075$). A halálesetek és/vagy a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések számában a kaptoprillel kezelt betegekhez képest a losartannal kezelt betegek esetében megfigyelt csökkenés valójában az összmortalitásban bekövetkezett 46%-os csökkenés miatt alakult

ki (17 beteg a 32-vel szemben, $p = 0,035$; 3. táblázat). A kumulatív túlélési görbék (kezelní kívánt) korán elváltak és úgy maradtak a 48-hetes vizsgálati periódus alatt (2. ábra). Az összmortalitásban megfigyelt csökkenés elsősorban a hirtelen szívhalál csökkenésének volt betudható (öt beteg a 14 beteggel szemben, $p = 0,043$); mindegyik kezelt csoportban csak egy beteg halt meg progresszív szívelégtelenségben (3. táblázat). Halálos szívinfarktus egy losartannal kezelt beteg esetében fordult elő a kaptopriles csoportban pedig négy esetében. A losartannak a kaptoprillel szemben a mortalításra gyakorolt hatása általában konzisztens megfigyelés volt a különböző alcsoportokban (3. ábra), kivéve a nőbetegek egy alcsoportját (a 118 losartannal kezelt nőbeteg közül 9, a 122 kaptoprillel kezelt nőbeteg közül 8 halt meg).

Kevesebb losartannal kezelt beteg szorult kórházi ápolásra összességében, bármilyen ok miatt a 48-hetes vizsgálati megfigyelési periódusban, mint kaptoprillel kezelt beteg [86 (24,4%) illetve 119 (32,2%), $p = 0,018$]. A szívelégtelenség miatti kórházi ápolás előfordulása azonban nem volt különböző a két kezelt csoportban (mindkettő 5,7%) (3. táblázat).

Funkcionális státus és norepinefrin-szintek

A New York Heart Association szerinti funkcionális osztálybesorolás hasonlóan javult a losartannal és a kaptoprillel kezelt betegek esetében ($p \leq 0,001$ az alapvonalhoz viszonyítva minden kezelt csoportban); a losartannal kezelt betegek 80%-a és a kaptoprillel kezelt betegek 82%-a került a New York Heart Association szerinti I vagy II osztályba a kísérlet végén, ez a szám a vizsgálat kezdetekor a losartannal kezelt betegek esetében 66%, a kaptoprillel kezelt betegek esetében 64% volt (4. ábra). A plazma-norepinefrin szintek tekintetében a losartannal kezelt csoportban a 469 pg/ml-es mértani közép alapvonalhoz viszonyítva 3%-os csökkenés volt megfigyelhető, szemben a 424 pg/ml-es mértani közép alapvonalhoz viszonyított 5%-os növekedéssel a kaptopril esetében ($p = \text{NS}$ a kezelt csoportok között).

2. táblázat: A szérumban kreatinin-növekedés gyakorisága az összes betegben valamint a kor függvényében

Esemény	Kor kategória*	Kezelés	N	Esemény-arány betegek száma (%-a)	Rizikó csökkenés (95 % CI)**	P-érték***
≥0,3 mg/dl	teljes	Losartan	352	37 (10,5)	0,02 (-0,51, 0,36)	0,629
Növekedés	< 70 év	Captopril	370	39 (10,5)		
(megerősít-		Losartan	95	8 (8,4)	0,00 (-1,44, 0,59)	
ve 5-14 na-	≥ 70 év	Captopril	119	10 (8,4)		
pon belül)		Losartan	257	29 (11,3)	0,02 (-0,59, 0,40)	
		Captopril	251	29 (11,6)		

* A kezeléseket csak az egész csoportra vonatkozóan hasonlítottuk össze.

** A rizikó csökkenés a vonatkozó végpont elérésének csökkent rizikója a losartannal kezelt csoportban a kaptoprillel kezelt csoporthoz képest (a negatív szám a rizikó növekedését jelenti); összefoglaló értékek a kor kategóriára; CI a megbízhatósági tartományt jelenti.

*** P-érték a log-rang teszt alapján (túélési analízis) a kor-kategóriával, amelyet a modell rétegező tényezőként foglal magában.



3. táblázat: Mortalitás/szívelégtelenség miatti kórházi ápolás és a halál oka

Változó	LOSARTAN n=352	KAPTORPIL n=370	RIZIKÓ-CSÖKKENÉS (95 % CI)*	P-érték**
	a betegek száma (%)			
Halál és/vagy kórházi ápolás szív- elégtelenség miatt	33 (9,4)	49 (13,2)	0,32 (-0,04, 0,55)	0,075
Összmortalitás	17 (4,8)	32 (8,7)	0,46 (0,05, 0,69)	0,035
Kardiovaszkuláris				
Hirtelen halál	5 (1,4)	14 (3,8)	0,64 (0,03, 0,86)	0,043
Progresszív szívelégtelenség	1 (0,3)	1 (0,3)	-0,11 (-20,23, 0,94)	0,930
Halálos szívinfarktus	1 (0,3)	4 (1,1)	0,76 (-0,83, 0,97)	0,172
Más vaszkuláris	5 (1,4)	5 (1,4)	-0,03 (-2,63, 0,71)	0,958
Nem kardiovaszkuláris	5 (1,4)	8 (2,2)	0,35 (-0,94, 0,78)	0,434
Kórházi ápolás szívelégtelenség miatt	20 (5,7)	21 (5,7)	0,04 (-0,74, 0,47)	0,894

* A rizikó-csökkenés a vonatkozó végpont csökkent rizikója a losartan csoportban a kaptopril csoporthoz viszonyítva (a negatív szám a rizikó növekedését jelenti); beszűlt kontroll a korkategóriára; CI a megbízhatósági tartományt jelenti.

** A P-értéke a log-rang teszten (túlélési analízis) alapul a kor-kategóriával, amelyet a modell rétegzési faktorként foglal magában.



Az ELITE az első hosszú ideig tartó (48 hetes) összehasonlító vizsgálata a losartannal, egy angiotenzin II 1 típusú receptor antagonistával való kezelés hatásának és egy ACE gátlóval (kaptopril) történő kezelés hatásának szimptomás szívelégtelenségtől és szisztolés bal ventrikuláris diszfunkciótól szenvedő betegek esetében. Ehhez a vizsgálathoz összehasonlító ACE gátlóként a kaptopril választottuk, mivel azt feltételeztük, hogy kevésbé káros hatású a vesére nézve, mint a hosszabb ideig tartó hatású ACE gátlók (ld. Packer M., Lee W.H., Yushak M., Medina N.: Comparison of Captopril and Enalapril in patients with severe chronic heart failure. N. Engl. J. Med., 315:847-853). A tartós renális diszfunkció fellépése, amelyet a szérum-kreatinin 0,3 mg/dl-es állandó növekedéseként határoztunk meg (a primer végpont), nem különbözött a losartannal és a kaptoprilrel kezelt betegekben (mindkét esetben 10,5%). Összességében az a megfigyelés, hogy mind a losartant, mind a kaptopril aránylag jól tűrték a veseműködés szempontjából, nyilvánvaló volt, mivel a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba emiatt a kezelést mindegyik csoportban. Ez klinikai szempontból releváns a szívelégtelenségtől szenvedő idősebb emberek kezelésére vonatkozóan.

Ezen vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a losartannal való kezelés az összes okból fellépő mortalitást 46%-kal csökkentette a kaptoprilrel kezelt csoporthoz képest, amely gyógyszernek már több tanulmányban kimutatták jótékony hatását. (Ld. Pfeffer M. A., Braunwald E., Moye L. A. et al. on behalf of the SAVE Investigators: Effect of captopril 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. et al.: Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial. J. Am. Coll.

Cardiol 1992; 19: 842-850; és 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.) A losartan kumulatív túlélés szempontjából előnyös hatását már a vizsgálat elején megfigyeltük, és ez állandósult a 48-hetes kezelési időszak alatt, és egyező volt minden alcsoportban, kivéve a nőbetegeket. Meg kell jegyeznünk, hogy a kísérletben résztvevő nőbetegek száma aránylag kicsi volt; és ily módon a mortalitásra gyakorolt előnyös hatás nem volt bemutatható. A kaptoprillel kezelt betegek nagyobb kiesési aránya nem felelős azért, hogy a losartan jótékony hatást mutatott az ösztimortalitásra; a kezelések között az összes mortalitásban mutatkozó különbség elsősorban azok miatt alakult ki, akik megmaradtak a kezelt csoportban.

A losartannal való kezelés hatására a túlélésben mutatkozó javuláshoz hasonló nagyságrendű javulást figyeltek meg két placeboval ellenőrzött 12-hetes testmozgás-vizsgálatban. Ld. Klinger G., Jaramillo N., Ikram H. et al.: Effects of losartan on exercise capacity, morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1996 (közlés alatt); (kivonat). A három-hónapos kontroll csoport mortalitási arányai a testmozgás-vizsgálatokban és a jelen kísérletben összemérhető a placebo és az enalapril mortalitási arányaival a Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) kísérletben (5. ábra). Ld. 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. A kereszt-vizsgálati összehasonlítások korlátjai ellenére a losartannal való kezelés a testmozgás-vizsgálatokban és a jelen vizsgálatban összemérhetően alacsony mortalitási aránnyal párosult, amely kisebb volt, mint a placebo illetve az enalapril esetében a SOLVD-ban.

Az ACE gátlók alkalmazását megelőzően a progresszív szívelégte-

lenség a szívelégtelenség következtében történő elhalálozások okainak megközelítőleg 50%-át teszi ki. Ld. Applefield M.M. Chronic congestive heart failure: Where have we been? Where are we heading? Am. J. Med. 1986; 80: 73-77. Az enyhe vagy mérsékelt szívelégtelenségtől szenvedő betegekben, akiket ACE gátlóval kezeltek, a progresszív szívelégtelenség oly mértékben csökkent, hogy a hirtelen szívhalál vált a halál domináns módjává. Például a nemrégiben abbahagyott Survival With Oral d-Sotalol (SWORD) vizsgálatban az enyhe vagy mérsékelt szívelégtelenségtől vagy bal ventrikuláris diszfunkciótól szenvedő betegeket véletlenszerűen d-Sotalol vagy placebo csoportra osztották a szokásos terápiával, ezen belül ACE gátló alkalmazásával a háttérben, az aritmiás halál a placebo csoportban a teljes mortalitás kb. kétharmadát okozta, míg a progresszív szívelégtelenség csak egyhatodát. Ld. Waldo A. L., Camm A. J., deRuyter H. et al., for the SWORD Investigators. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Lancet 1996; 348:7-12. A jelen vizsgálatban a hirtelen szívhalál szintén a leggyakoribb halál-ok volt a kaptoprillel kezelt betegek között. Érdekes, hogy a losartannal kezelt betegek mortalitásának a jelen vizsgálatban a kaptoprillel kezelt betegekéhez viszonyított megfigyelt csökkenése főként a hirtelen szívhalál csökkenésének köszönhető. (ld. a 3. táblázatot). Néhány beteg halt meg progresszív szívelégtelenség vagy halálos szívinfarktusban egyik vagy másik kezelt csoportban, bár szám szerint a halálos szívinfarktus miatt bekövetkező halál kevesebb volt a losartannal kezelt csoportban.

Az a mechanizmus, amellyel a losartan csökkenti a hirtelen szívhalált a kaptoprillel szemben, bizonytalan. Hogy a hirtelen szívhalál csökkenése az angiotenzin II hatások egy teljesebb blokádjának vagy a losartan egy saját antiaritmiás/antifibrilláns tulajdonságának tulajdonítható-e, még meghatározásra vár. Az ACE aktivitás nem lehet teljesen visszaszorítva a

jelenleg vizsgált kaptopril dozírozási renddel (a céldózis 50 mg napi három alkalommal), amely adagolási rend a mortalitás szempontjából előnyösnek tekintett. Ld. Cohn J.N. The management of chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 1996; 335:490-498. Emellett az angiotenzin II nem-ACE-függő úton is képződhet. (Ld. Miura S., Ideishi M., Sakai T. et al.: 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; és Aldigier J. C., Huang H., Dalmay F. et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 21: 289-295.) Lehetséges, hogy az angiotenzin II losartan általi teljesebb blokádjá a katecholaminok teljesebb visszaszorítását eredményezi a szövet szinten. Ld. Brasch H., Sieroslawski L., Dominiak P.: Angiotensin II increases norepinephrine release from atria by acting on angiotensin subtype 1 receptors. Hypertension 1993; 22: 699-704. Továbbá a bradikinin, amelyről tudott, hogy norepineftint szabadít fel, nem képződik közvetlenül az angiotenzin II blokádj esetén, ha az ACE gátló terápiához hasonlítjuk. (Ld. 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; és Timmermans P., Wong P. C., Chiu A. T. et al.: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol. Reviews 1993; 45: 205-251.) A jelen vizsgálatban a losartan esetében a kaptoprilhez viszonyítva a plazma norepinefrin középértékében egy kis csökkenést figyeltünk meg. A plazma katechol-

amin szintek azonban nem feltétlenül utalnak a helyi szívszövet-szintekre, és a nyugalmi értékek nem biztos hogy tükrözik a stressz vagy isémia alatti átmeneti növekedéseket.

Ebben a vizsgálatban a szívelégtelenség státusz hasonlóképpen javult mindkét kezelési csoportban. A New York Heart Association szerinti funkcionális osztálybesorolás szignifikánsan és összevethető mértékben javult az alapvonalhoz képest mind a losartannal, mind a kaptoprillal végzett hosszú ideig tartó kezelés során. A szívelégtelenség miatti kórházi ápolás aránya a losartannal kezelt betegek között hasonló volt a kaptoprillel kezelt betegeknek megfigyelt arányhoz. Egy másik hasonlóság a progresszív szívelégtelenség miatti kórházi ápolás kevés számú előfordulása volt (kevesebb mint egy százalék mind a losartannal, mind a kaptoprillal kezelt betegek között), feltételezve, hogy a kezelések hasonló előnyös hatást fejtettek ki. Az összes kórházi ápolás azonban kevésbé volt gyakori a losartannal kezelték között, mint a kaptoprillel kezelték között.

Végeredményben a szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő idősebb emberek a losartant jobban tolerálták, mint a kaptoprilt, kevesebb beteg hagyta abba a kezelést a káros hatások vagy kórházi ápolás miatt, de nem volt eltérés a kaptopriltól az állandó renális diszfunkció kiváltásában, amelyet a szérum-kreatinin folyamatosan tartó növekedéseként határoztunk meg. A progresszív szívelégtelenség miatti kórházi ápolásra gyakorolt hatás és a New York Heart Association szerinti funkcionális osztálybesorolás javulása hasonló volt mind a két kezelt csoportban. Az összes ok miatti mortalitásban azonban csökkenést figyeltünk meg a losartannal kezelt csoportban a kaptoprillel kezelt csoporthoz viszonyítva, ami főként a hirtelen szívhalál csökkenésének következménye. Ezek az eredmények azt feltételezik, hogy a losartannal végzett kezelés fontos terápiás előnyöket nyújthat az ACE gátlókhoz viszonyítva, és nagy jelentő-

ségű lehet a szívelégtelenségtől szenvedő betegek kezelése szempontjából.

2. példa

Testmozgás vizsgálat - A) és B) előirat

Az A) és B) előirat multicentrikus, kétszeresen vak, randomizált, parallel, placeboval ellenőrzött vizsgálat volt a losartan 18 éven felüli, szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegek testmozgás-kapacitására gyakorolt hatásának tanulmányozására.

Megközelítőleg háromszázötven (350) szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő beteget (a NYHA szerinti II-IV, legalább 50%-ban a III-IV funkcionális osztályba tartozó) és $\leq 40\%$ -os bal ventrikuláris ejekciós frakciójú beteg véletlenszerűen elosztva napi egy alkalommal losartant vagy placebot kapott egy 12 hetes kísérletben. A minimális 15-napos alapvonalnak számító placebo időszak után, amely alatt az alapvonal mozgás tesztekben minimum 5 és maximum 8 csoportot végeztek (futószalag mozgás-teszt és 6 perces gyaloglás teszt), a betegeket véletlenszerűen losartanos vagy placebos csoportba osztottuk 2:1 arányban. Az előiratoknak megfelelően a betegek a harmadik alapvonal testmozgás teszt vizitet megelőzően legalább 6 hétig nem kaphattak ACE-gátlót. Az ACE-gátlóval való kezelés soha nem volt megengedve ezen kísérlet ideje alatt.

Ez a beszámoló összefoglalja a Meta-analízis eredményeit, amelyet (a Data Analysis Plan által javasolt módon) a két kísérlet alatt megfigyelt mortalitás és pangásos szívelégtelenség (CHF) miatti kórházi ápolás alapján végeztünk. A mortalitás és CHF miatti kórházi ápolás nem volt a protokollban végpontként meghatározva, azonban a szándék az volt, hogy a biztonság részeként kerüljenek analízisre. Ily módon az ezekből az analízisekből származó eredmények nem értelmezhetők szignifikancia tesztként, mivel ezekhez a biztonsági paraméterekhez nem voltak előre meghatározott hipotézisek. Azonban ezek az eredmények egyszerűen a



losartan és placebo csoportok közötti különbség mértékének tekinthetők a két kísérlet megfigyelt eredményei vonatkozásában. Az esélyarányt 95%-os biztonsági tartománnyal adjuk meg ezekre a változókra.

A Peto által módosított Mantel-Haenszel (Fleiss J.L.: Statistical Methods for Rates and Proportions, Wiley, NY, 1981) módszert használtuk a két 12 hetes testmozgási vizsgálatokban a halál és a CHF miatti kórházi ápolás arányainak Meta-analíziséhez. Ez a módszer a vizsgálat során homogenitást feltételez, és a heterogenitásra egy tesztet bocsát rendelkezésre. A Meta-analízis eredményeit a 4-6. táblázatokban foglaljuk össze.

Háromszázötvenegy (351) beteg vett részt az A) előírat szerinti kísérletben; 237 beteget véletlenszerűen a losartánnal kezelendő csoportba és 114 beteget véletlenszerűen a placebo csoportba osztottunk. 4 (3,5%) haláleset fordult elő a placebo csoportban és 4 (1,7%) a losartan csoportban a kétszeresen vak terápia alatt vagy súlyosan káros eseményekkel (AE) volt kapcsolatos a kétszeresen vak terápia alatt. Emellett 10 (8,8%) CHF miatti kórházi kezelésre került sor a placebo csoportban a losartan csoportban előforduló 10-hez (4,2%) képest a kétszeresen vak vizsgálat alatt, vagy súlyos AE-vel volt kapcsolatos a kétszeresen vak periódus alatt.

A 4. táblázat mutatja az A) előírat szerinti testmozgás-vizsgálatban a halál és a CHF miatti kórházi ápolás esélyarányát. A placebo csoportban a halál esélye 2,1-szerese a losartan csoportban mutatkozó elhalálozás esélyének, míg a CHF miatti kórházi ápolás esélye a placebo csoportban 2,2-szerese a CHF miatti kórházi ápolás losartan csoportban mutatkozó esélyének. Azonban, mivel az 1,0 is benne van mindkét 95%-os megbízhatósági tartományban, annak a lehetősége, hogy a halál (vagy a CHF miatti kórházi ápolás) esélye a placebo csoportban ugyanakkora, mint a halál (vagy a CHF miatti kórházi ápolás) esélye a losartan csoportban,

nem zárható ki (ld. a 4. táblázatot).

Összesen háromszáznyolcvanöt (385) beteg vett részt a B) előirat szerinti testmozgás-vizsgálatban; 254 beteg kapott a véletlenszerű kiválasztás után losartant és 131 beteg kapott a véletlenszerű kiválasztás után placebo. A placebo csoportban 9 (6,9%), a losartan csoportban 3 (1,2%) haláleset történt a kétszeresen vak terápia alatt vagy volt kapcsolatos súlyos AE-vel a kétszeresen vak periódus alatt. Emellett 7 (5,3%) CHF miatti kórházi ápolásra került sor a placebo csoportban és 5-re (2,0%) a losartan csoportban a kétszeresen vak terápia alatt vagy súlyos AE-vel volt kapcsolatos a kétszeresen vak terápia alatt.

Az 5. táblázat a B) előirat szerinti testmozgás-vizsgálatban mutatja a halál és a CHF miatti kórházi ápolás esélyarányát. A placebo csoportban a halál esélye 5,6-szer nagyobb, mint a losartan csoportban a halál esélye, míg a CHF miatti kórházi ápolás esélye a placebo csoportban 2,7-szer nagyobb, mint a CHF miatti kórházi ápolás esélye a losartan csoportban. A 95%-os megbízhatósági tartomány a halál-esélyre vonatkozóan (1,61, 19,34). Ez magában foglalja, hogy a placebo csoportban az elhalálozás esélye nagyobb, mint a losartan csoportban. Azonban, mivel a 95%-os megbízhatósági tartomány az 1,0-t magában foglalja a CHF miatti kórházi ápolás esélyére vonatkozóan, nem zárható ki annak a lehetősége, hogy a CHF miatti kórházi ápolás esélye a placebo csoportban ugyanakkora, mint a losartan csoportban a CHF miatti kórházi ápolás esélye (ld. 5. táblázat).

Mivel az A) és B) előiratok szerint végzett vizsgálat eredményei egyezők, egy biztonsági Meta-analízist végeztünk, amint azt a Data Analysis Plan ajánlotta. A halál és a CHF miatti kórházi ápolás esélyarányát tekintve a két vizsgálat között homogenitást találtunk.

A 6. táblázat mutatja a két 12-hetes testmozgás-vizsgálat Meta-analízisének eredményeit. A placebo csoportban az elhalálozás esélye

3,5-szerese az elhalálozás esélyének a losartan csoportban, míg a CHF miatti kórházi ápolás esélye a placebo csoportban 2,4-szerese a CHF miatti kórházi ápolás esélyének a losartan csoportban. A halál és a CHF miatti kórházi ápolás esélyarányára vonatkozóan a 95%-os megbízhatósági tartomány (1,43, 8,77) illetve (1,19, 4,76). Ily módon a placebo csoportban az elhalálozás esélye szignifikánsan nagyobb, mint a losartan csoportban. Hasonlóképpen, a CHF miatti kórházi ápolás esélye a placebo csoportban szignifikánsan nagyobb, mint a CHF miatti kórházi ápolás esélye a losartan csoportban.

4. táblázat
Klinikai események - A) előirat

	PBO (N=131)	Losartan (N=254)	Esély- arány	95 %-os megbíz- hatósági tartomány	
				alsó	felső
Halál ^b	3,5 %	1,7 %	2,1	0,56	7,96
CHF miatti kórházi ápolás (a kétszeresen vak terápia alatt)	8,8 %	4,2 % ^a	2,2	0,90	5,28

b: a kétszeresen vak terápia alatt vagy a kétszeresen vak terápia alatt súlyos AE-vel volt kapcsolatos

a: egy beteg a rosszabbodó szívelégtelenség miatt abbahagyta a terápiát, és 2 nappal azután, hogy a kétszeresen vak terápiát abbahagyta, kórházba került.

5. táblázat
Klinikai események - B) előirat

	PBO (N=131)	Losartan (N=254)	Esély- arány	95 %-os megbíz- hatósági tartomány	
				alsó	felső
Halál ^b	6,9 %	1,2 %	5,6*	1,61	19,34
CHF miatti kórházi ápolás (a kétszeresen vak terápia alatt)	5,3 %	2,0 % ^a	2,7	0,89	8,39

b: a kétszeresen vak terápia alatt vagy a kétszeresen vak terápia alatt súlyos AE-vel volt kapcsolatos

*: az esély nagyobb a placebo csoportban, mint a losartan csoportban

6. táblázat - Meta-analízis@

Klinikai esemény - A) és B) előirat

	PBO (N=245)	Losartan (N=491)	Esély- arány	95 %-os megbíz- hatósági tartomány	
				alsó	felső
Halál ^b	5,3 %	1,4 %	3,5*	1,43	8,77
CHF miatti kórházi ápolás (a kétszeresen vak terápia alatt)	6,9 %	3,1 % ^a	2,4	1,19	4,76

@: Peto-módosított Mantel-Haenszel módszer

b: a kétszeresen vak terápia alatt vagy a kétszeresen vak terápia alatt súlyos AE-vel volt kapcsolatos

a: egy beteg a rosszabbodó szívelégtelenség miatt abbahagyta a terápiát, és 2 nappal azután, hogy a kétszeresen vak terápiát abbahagyta, kórházba került.

*: az esély nagyobb a placebo csoportban, mint a losartan csoportban

Szabadalmi igénypontok:

1. Egy angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistá alkalmazása szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegeknek a mortalitás csökkentése céljából történő kezelésére használható gyógyászati készítmény előállítására, amely az antagonistá terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

2. Egy angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistá alkalmazása szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegeknek a mortalitás csökkentése céljából történő kezelésére használható gyógyászati készítmény előállítására, amely az antagonistá terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza, ahol az angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistát a következők közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3- $\{[2'-(\text{tetrazol-5-il})-1,1'-\text{bifen-4-il}]-\text{metil}\}-5,7\text{-dimetil-2-etil-3H-imidazo}[4,5-b]\text{piridin}$, 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 és YM31472.

3. Egy angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistá 2. igénypont szerinti alkalmazása, ahol az angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistát a következők közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS184698 és 3- $\{[2'-(\text{tetrazol-5-il})-1,1'-\text{bifen-4-il}]-\text{metil}\}-5,7\text{-dimetil-2-etil-3H-imidazo}[4,5-b]\text{piridin}$.

4. Egy (I) általános képletű angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistá alkalmazása szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegeknek a mortalitás csökkentése céljából történő kezelésére használható gyógyá-

szati készítmény előállítására, amely a fenti antagonistá vagy gyógyászati-
lag elfogadható sóinak terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza, a
képletben

- R¹ jelentése 4-CO₂H; 4-CO₂R⁹; -O-S(=O)(OH)₂; -SO₃H;
-C(CF₃)₂OH; -O-P(=O)(OH)₂; -PO₃H₂; -NH-P(=O)(OH)₂;
4-NHSO₂CH₃; 4-NHSO₂CF₃; -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (b),
(c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), 4-CONHNHSO₂CF₃, (j), (k), (l), (m),
(n), (o), (p) vagy (q) általános képletű csoport;
- R² jelentése H; Cl; Br; I; F; NO₂; CN; 1-4 szénatomos alkilcsoport;
1-4 szénatomos acil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkoxycsoport;
CO₂H; CO₂R⁹; HNSO₂CH₃; NHSO₂CF₃; CONHOR¹²;
SO₂NH₂; tetrazol-5-il-csoport; arilcsoport; vagy furilcsoport;
- R³ jelentése H; Cl, Br, I vagy F; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4
szénatomos alkoxycsoport;
- R⁴ jelentése CN, NO₂ vagy CO₂R¹¹ általános képletű csoport;
- R⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos ciklo-
alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R⁶ jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil-
vagy alkinilcsoport vagy ugyanezen csoportok fluoratommal vagy
CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesítve; 3-8 szénato-
mos cikloalkilcsoport, 4-10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport,
5-10 szénatomos cikloalkil-alkenil- vagy cikloalkil-alkinil-csoport;
(CH₂)_sZ(CH₂)_mR⁵ általános képletű csoport, amely adott eset-
ben fluoratommal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal he-
lyettesített; benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn 1 vagy 2 halogén-
atommal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, 1-4 szénatomos alkil-
csoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített;
- R⁷ jelentése H, F, Cl, Br, I, NO₂, C_vF_{2v+1} általános képletű csoport,
ahol v = 1-6, C₆F₅; CN; -C(=O)R¹⁶; egyenes- vagy elágazóláncú

- 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenil- vagy fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos; vagy helyettesített fenil- vagy helyettesített fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃ és COOR csoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, ahol R jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R⁸ jelentése H, CN, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport vagy ugyanezek a csoportok fluoratómmal helyettesítve; fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-6 szénatomos; -(CH₂)_m-imidazol-1-il-csoport; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil-csoport, amely adott esetben a CO₂CH₃ vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, -(CH₂)_s-tetrazolilcsoport, -(CH₂)_{n-1}CH(-OR¹⁷)-R¹¹; -(CH₂)_nOC(=O)R¹⁴; -(CH₂)_nSR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(R¹⁴)HOR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(=O)R¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -CH=CH(CH₂)_sOC(=O)R¹¹; -(CH₂)_s-CH(CH₃)-COR¹⁶; -(CH₂)_nC(=O)R¹⁶; -(CH₂)_nOC(=Y)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)OR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=O)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹SO₂R¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)R¹⁰; -(CH₂)_mF; -(CH₂)_mONO₂; -CH₂N₃; -(CH₂)_mNO₂; -CH=N-NR¹¹R¹⁷; (r), (s), (t), (u), (v), (x) vagy (y) csoport;
- R⁹ jelentése (z) általános képletű csoport;
- R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-adamantil-, 1-naftil-, 1-(1-naftil)-etil-csoport vagy (CH₂)_pC₆H₅ általános képletű csoport;
- R¹¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;

- R¹² jelentése H, metil- vagy benzilcsoport;
- R¹³ jelentése -CO₂H; -CO₂R⁹; -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂R⁹;
 -O-S(=O)(OH)₂; -O-P(=O)(OH)₂; -SO₃H; -NH-P(=O)(OH)₂;
 -PO₃H₂; -C(CF₃)₂OH; -NHSO₂CH₃; -NHSO₂CF₃; -NHCOCF₃;
 -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (aa), (bb), (cc), -CONHNHSO₂CF₃;
 (dd) vagy (ee) általános képletű csoport;
- R¹⁴ jelentése H, 1-8 szénatomos alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷ vagy NR¹⁸R¹⁹ általános képletű csoport;
- R¹⁷ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,
- R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy α-metil-benzil-csoport, vagy a nitrogén-atommal együtt (ff) általános képletű csoport, a képletben
 Q jelentése NR²⁰, O vagy CH₂ csoport;
- R²⁰ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R²¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -NR²²R²³ általános képletű csoport vagy -CH(NH₂)CH₂CO₂CH₃ csoport;
- R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy együtt (CH₂)_u általános képletű csoport, ahol u értéke 3-6;
- R²⁴ jelentése H, CH₃ vagy -C₆H₅;
- R²⁵ jelentése NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂, (gg) vagy (hh) képletű csoport;

- R²⁶ jelentése hidrogén, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy allilcsoport;
- R²⁷ és R²⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,
- R²⁹ és R³⁰ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt -(CH₂)_q- általános képletű csoport;
- R³¹ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport; -CH₂CH=CH₂ vagy -CH₂C₆H₄R³² általános képletű csoport;
- X jelentése egyszeres szén-szén kötés, -CO-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(R²⁶)-, -CON(R²³)-, -N(R²³)CO-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷)(R²⁸)-, -NR²³SO₂-, -SO₂NR²³-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, -C(R²⁷)(R²⁸)NH-, -CF₂CF₂-, -CH(OR¹⁴)-, -CH(OCOR¹⁷)-, -C(=NR²⁵)-, (ii) vagy (jj) általános képletű csoport;
- Y jelentése O vagy S;
- Z jelentése O, NR¹¹ vagy S;
- m értéke 1-5;
- n értéke 1-10;
- p értéke 0-3;
- q értéke 2 vagy 3;
- r értéke 0, 1 vagy 2;
- s értéke 0-5;
- t értéke 0 vagy 1;

azzal a megkötéssel, hogy:

- (1) R¹ nem orto-helyzetben van;
- (2) amikor R¹ jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés és R¹³ jelentése CO₂H vagy tetrazol-5-il-csoport, akkor R¹³-nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie; vagy amikor R¹ és X jelentése a fenti és R¹³ jelentése NH₂SO₂CF₃ vagy NH₂SO₂CH₃

csoport, R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie;

(3) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport és X jelentése egyszeres vegyértékkötéstől eltérő, akkor R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie, kivéve azt az esetet, amikor X jelentése $NR^{23}CO$ csoport és R^{13} jelentése $NHSO_2CF_3$ vagy $NHSO_2CH_3$ csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie;

(4) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, R^6 nem lehet S-alkil-csoport;

(5) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, az imidazol 4-es helyzetében levő helyettesítő nem lehet CH_2OH , CH_2OCOCH_3 vagy CH_2CO_2H csoport,

(6) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése - OCH_2 - csoport és R^{13} jelentése 2- CO_2H csoport, és R^7 jelentése H, akkor R^6 jelentése nem lehet C_2H_5S csoport;

(7) amikor R^1 jelentése (kk) képletű csoport és R^6 jelentése n-hexilcsoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogén;

(8) amikor R^1 jelentése (II) képletű csoport, R^6 jelentése nem metoxi-benzil-csoport;

(9) az R^6 csoport nem - $CHFCH_2CH_2CH_3$ vagy CH_2OH csoport;

(10) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése - $NHC(=O)$ - csoport, R^{13} jelentése 2- $NHSO_2CF_3$ csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem - CO_2CH_3 csoport;

(11) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $NH-C(=O)$ - csoport, R^{13} jelentése 2- $COOH$ csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem - CO_2CH_3 csoport;

(12) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése - CHO csoport, akkor R^{13} jelentése nem 3-(tétrazol-5-il)-csoport;

(13) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése -CHO csoport, akkor R^{13} jelentése nem 4-(tétrazol-5-il)-csoport.

5. Egy az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I') általános képletű angiotenzin (II) (AT_1) receptor antagonistá vagy gyógyászati lag elfogadható sóinak 4. igénypont szerinti alkalmazása, a képletben

- R^1 jelentése $-CO_2H$; $NHSO_2CF_3$; tetrazol-5-il-csoport; (mm) vagy (nn) általános képletű csoport;
- R^6 jelentése 3-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport, 3-10 szénatomos alkinilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn az 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport és nitrocsoport közül választott legfeljebb két csoporttal helyettesített;
- R^8 jelentése fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-4 szénatomos, $-(CH_2)_m$ -imidazol-1-il-, $-(CH_2)_m$ -1,2,3-triazolil- általános képletű csoport, amely adott esetben a CO_2CH_3 csoport vagy az 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített; $(CH_2)_m$ -tétrazolil, $-(CH_2)_nOR^{11}$; $-(CH_2)_nOC(=O)R^{14}$; $-CH=CH(CH_2)_sC(=O)R^{16}$, $-CH=CH(CH_2)_sC(R^{14})HOR^{15}$; $-(CH_2)_nC(=O)R^{16}$; $-(CH_2)_nNHC(=O)OR^{10}$; $-(CH_2)_nNHSO_2R^{10}$; $-(CH_2)_mF$; $-C(=O)R^{16}$ általános képletű csoport;
- R^{13} jelentése CO_2H , $-CO_2R^9$, $-NHSO_2CF_3$; $-SO_3H$; vagy tetrazol-5-il-csoport;
- R^{16} jelentése H, 1-5 szénatomos alkilcsoport, OR^{17} vagy $NR^{18}R^{19}$ általános képletű csoport;
- X jelentése egyszeres szén-szén kötés, $-CO-$, $-CON(R^{23})-$, $-CH_2CH_2-$, $-N(R^{23})CO-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-SCH_2-$, $-CH_2S-$,

-NHCH₂-, -CH₂NH- vagy -CH=CH csoport;

és ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

6. Egy (I') általános képletű angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistá vagy gyógyászatilag elfogadható sóinak 5. igénypont szerinti alkalmazása, ahol a képletben

- R² jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R⁶ jelentése 3-7 szénatomos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R⁷ jelentése H, Cl, Br, C_vF_{2v+1} általános képletű csoport, ahol v=1-3, vagy -C(=O)R¹⁶ általános képletű csoport;
- R⁸ jelentése -(CH₂)_mOR¹¹; -(CH₂)_mOC(=O)R¹⁴; -CH=CH-CH(R¹⁴)OR¹⁵; -(CH₂)_mC(=O)R¹⁶; -CH₂NHC(=O)OR¹⁰; -(CH₂)_mNHSO₂R¹⁰ általános képletű csoport; tetrazol-5-il-metil-csoport; vagy -COR¹⁶ általános képletű csoport;
- R¹⁰ jelentése CF₃, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R¹¹ jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R¹³ jelentése CO₂H; CO₂CH₂OCOC(CH₃)₃; NHSO₂CF₃; és tetrazol-5-il-csoport;
- R¹⁴ jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos acilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-5 szénatomos alkilcsoport; OR¹⁷ általános képletű csoport vagy morfolinocsoport;
- m értéke 1-5;
- X jelentése egyszeres vegyértékkötés, -O-, -CO-; -NHCO-; vagy -OCH₂- csoport.

7. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I') általános képletű angiotenzin II (AT₁) receptor agonistát a következő vegyületek közül vá-

lasztjuk:

- 2-butil-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-5-(hidroxi-metil)-
-imidazol;
- 2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-imidazol;
- 2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-[(metoxi-karbonil)-amino-
-metil]-imidazol;
- 2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)metil]-5-[(propoxi-karbonil)-amino-
-metil]-imidazol;
- 2-butil-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karboxaldehid;
- 2-butil-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karboxaldehid;
- 2-(1E-butenil)-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-5-(hidroxi-metil)-
-imidazol;
- 2-(1E-butenil)-4-klór-1-[(2'-karboxi-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-karbox-
aldehid;
- 2-propil-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-5-(hidroxi-metil)-
-imidazol;
- 2-propil-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-karbox-
aldehid;
- 2-butil-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidzol-5-karbox-
aldehid;
- 2-(1E-butenil)-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-5-(hidroxi-
-metil)-imidazol;
- 2-(1E-butenil)-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-
-karboxaldehid;
- 2-butil-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-
-karbonsav;
- 2-propil-4-klór-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-imidazol-5-
-karbonsav;

2-propil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbonsav;

2-propil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol;

2-butil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbonsav;

2-propil-4-(trifluor-metil)-1-{{2'-(karboxi-bifenil-4-il)-metil}-imidazol-5-karboxaldehid};

2-propil-4-(pentafluor-etil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol;

2-propil-1-{{2-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-4,5-dikarbonsav;

2-propil-4-(pentafluor-etil)-1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbonsav;

2-propil-4-(pentafluor-etil)-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karboxaldehid};

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I') általános képletű angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistá

2-butil-4-klór-1-{{2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-5-(hidroxi-metil)-imidazol; és

2-butil-4-klór-1-{{2'-(tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-imidazol-5-karbonsav vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő beteg 65 éves vagy idősebb.

10. Angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistá alkalmazása szimptómás szívelégtelenségtől szenvedő betegeknek

i) a hirtelen szívhalál csökkentése, vagy

ii) a mortalitás csökkentése és a hirtelen szívhalál csökkentése, vagy

iii) a hirtelen szívhalál megelőzése, vagy

iv) a kórházi ápolás csökkentése céljából végzett kezelésére használható gyógyászati készítmény előállítására, amely az antagonistá terápian hatásos mennyiségét tartalmazza.

11. Angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistá alkalmazása szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegeknek

i) a hirtelen szívhalál csökkentése, vagy

ii) a mortalitás csökkentése és a hirtelen szívhalál csökkentése, vagy

iii) a hirtelen szívhalál megelőzése, vagy

iv) a kórházi ápolás csökkentése céljából végzett kezelésére használható gyógyászati készítmény előállítására, ahol az angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistát a következő vegyületek közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS-184698, 3-{{2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin, 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 és YM31472.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistát a következők közül választjuk: candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, BMS184698 és 3-{{2'-(tetrazol-5-il)-1,1'-bifen-4-il}-metil}-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin.

13. Egy (I) általános képletű angiotenzin II (AT₁) receptor antagonistá alkalmazása szimptomás szívelégtelenségtől szenvedő betegeknek

i) a hirtelen szívhalál csökkentése, vagy

ii) a mortalitás csökkentése és a hirtelen szívhalál csökkentése, vagy

iii) a hirtelen szívhalál megelőzése, vagy

iv) a kórházi ápolás csökkentése céljából végzett kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására, amely az antagonistá vagy gyógyászati lagon elfogadható sóinak terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza, a képletben

- R¹ jelentése 4-CO₂H; 4-CO₂R⁹; -O-S(=O)(OH)₂; -SO₃H; -C(CF₃)₂OH; -O-P(=O)(OH)₂; -PO₃H₂; -NH-P(=O)(OH)₂; 4-NHSO₂CH₃; 4-NHSO₂CF₃; -CONHOR¹²; -SO₂NH₂; (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), 4-CONHNHSO₂CF₃ (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p) vagy (q) általános képletű csoport;
- R² jelentése H; Cl; Br; I; F; NO₂; CN; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos acil-oxi-csoport; 1-4 szénatomos alkoxics csoport; CO₂H; CO₂R⁹; HNSO₂CH₃; NHSO₂CF₃; CONHOR¹²; SO₂NH₂; tetrazol-5-il-csoport; arilcsoport; vagy furilcsoport;
- R³ jelentése H; Cl, Br, I vagy F; 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport;
- R⁴ jelentése CN, NO₂ vagy CO₂R¹¹ általános képletű csoport;
- R⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-4 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport;
- R⁶ jelentése 2-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport vagy ugyanezen csoportok fluoratommal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesítve; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-10 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, 5-10 szénatomos cikloalkenil- vagy cikloalkinilcsoport; (CH₂)_sZ(CH₂)_mR⁵ általános képletű csoport, amely adott esetben fluoratommal vagy CO₂R¹⁴ általános képletű csoporttal helyettesített; benzilcsoport, amely a fenilgyűrűn 1 vagy 2 halogénatommal, 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy nitrocsoporttal helyettesített;

- R⁷ jelentése H, F, Cl, Br, I, NO₂, C_vF_{2v+1} általános képletű csoport, ahol $v = 1-6$, C₆F₅; CN; -C(=O)R¹⁶; egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; fenil- vagy fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos; vagy helyettesített fenil- vagy helyettesített fenil-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomos, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃ és COOR csoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, ahol R jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R⁸ jelentése H, CN, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkenilcsoport vagy ugyanezek a csoportok fluoratómmal helyettesítve; fenil-alkenil-csoport, amelyben az alifás rész 2-6 szénatomos; -(CH₂)_m-imidazol-1-il-csoport; -(CH₂)_m-1,2,3-triazolil-csoport, amely adott esetben a CO₂CH₃ vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választott egy vagy két csoporttal helyettesített, -(CH₂)_s-tetrazolilcsoport, -(CH₂)_{n-1}CH(-OR¹⁷)-R¹¹; -(CH₂)_nOC(=O)R¹⁴; -(CH₂)_nSR¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sCHO(R¹⁴)R¹⁵; -CH=CH(CH₂)_sC(=O)R¹⁶; -C(=O)R¹⁶; -CH=CH(CH₂)_sOC(=O)R¹¹; -(CH₂)_s-CH(CH₃)-COR¹⁶; -(CH₂)_nC(=O)R¹⁶; -(CH₂)_nOC(=Y)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=Y)OR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹C(=O)NHR¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹SO₂R¹⁰; -(CH₂)_nNR¹¹CR¹⁰; -(CH₂)_mF; -(CH₂)_mONO₂; -CH₂N₃; -(CH₂)_mNO₂; -CH=N-NR¹¹R¹⁷; (r), (s), (t), (u), (v), (x) vagy (y) csoport;
- R⁹ jelentése (z) általános képletű csoport;
- R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 1-6 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-adamantil-, 1-naftil-, 1-(1-naftil)-etil-csoport vagy (CH₂)_pC₆H₅ általános képletű csoport;

- R¹¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹² jelentése H, metil- vagy benzilcsoport;
- R¹³ jelentése -CO₂H; -CO₂R⁹; -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂R⁹;
-O-S(=O)(OH)₂; -O-P(=O)(OH)₂; -SO₃H; -NH-P(=O)(OH)₂;
-PO₃H₂; -C(CF₃)₂OH; -NHSO₂CH₃; -NHSO₂CF₃; -NHCOCF₃;
-CONHOR₁₂; -SO₂NH₂; (a), (aa), (bb), (cc), -CONHNHSO₂CF₃,
(dd) vagy (ee) általános képletű csoport;
- R¹⁴ jelentése H, 1-8 szénatomos alkil- vagy perfluor-alkil-csoport; 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;
- R¹⁵ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, fenacilcsoport;
- R¹⁶ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, (CH₂)_pC₆H₅, OR¹⁷ vagy NR¹⁸R¹⁹ általános képletű csoport;
- R¹⁷ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport,
- R¹⁸ és R¹⁹ jelentése egymástól függetlenül H, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil-, benzil- vagy α-metil-benzil-csoport, vagy a nitrogén-atommal együtt (ff) általános képletű csoport, a képletben
Q jelentése NR²⁰, O vagy CH₂ csoport;
R²⁰ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;
- R²¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, -NR²²R²³ általános képletű csoport vagy -CH(NH₂)CH₂CO₂CH₃ csoport;
- R²² és R²³ jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy együtt (CH₂)_u általános képletű csoport, ahol u értéke 3-6;
- R²⁴ jelentése H, CH₃ vagy -C₆H₅;

- R²⁵ jelentése NR²⁷R²⁸, OR²⁸, NHCONH₂, NHCSNH₂, (gg) vagy (hh) képletű csoport;
- R²⁶ jelentése hidrogén, 1-6 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy allilcsoport;
- R²⁷ és R²⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,
- R²⁹ és R³⁰ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt -(CH₂)_q- általános képletű csoport;
- R³¹ jelentése H, 1-4 szénatomos alkilcsoport; -CH₂CH=CH₂ vagy -CH₂C₆H₄R³² általános képletű csoport;
- X jelentése egyszeres szén-szén kötés, -CO-, -CH₂-, -O-, -S-, -NH-, -N(R²⁶)-, -CON(R²³)-, -N(R²³)CO-, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂-, -CH₂S-, -NHC(R²⁷)(R²⁸)-, -NR²³SO₂-, -SO₂NR²³-, -CH=CH-, -CF=CF-, -CH=CF-, -CF=CH-, -CH₂CH₂-, -C(R²⁷)(R²⁸)NH-, (ii) vagy (jj) általános képletű csoport;
- Y jelentése O vagy S;
- Z jelentése O, NR¹¹ vagy S;
- m értéke 1-5;
- n értéke 1-10;
- p értéke 0-3;
- q értéke 2 vagy 3;
- r értéke 0, 1 vagy 2;
- s értéke 0-5;
- t értéke 0 vagy 1;

azzal a megkötéssel, hogy:

- (1) R¹ nem orto-helyzetben van;
- (2) amikor R¹ jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés és R¹³ jelentése CO₂H vagy tetrazol-5-il-csoport, akkor R¹³-nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie; vagy amikor

R^1 és X jelentése a fenti és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie;

(3) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport és X jelentése egyszeres vegyértékkötéstől eltérő, akkor R^{13} -nak orto-helyzetben kell lennie, kivéve azt az esetet, amikor X jelentése NR^{23}CO csoport és R^{13} jelentése NHSO_2CF_3 vagy NHSO_2CH_3 csoport, akkor R^{13} -nak orto- vagy meta-helyzetben kell lennie;

(4) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, R^6 nem lehet S-alkil-csoport;

(5) amikor R^1 jelentése 4- CO_2H csoport vagy sója, az imidazol 4-es helyzetében levő helyettesítő nem lehet CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ vagy $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ csoport,

(6) amikor R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése - OCH_2 - csoport és R^{13} jelentése 2- CO_2H csoport, és R^7 jelentése H, akkor R^6 jelentése nem lehet $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$ csoport;

(7) amikor R^1 jelentése (kk) képletű csoport és R^6 jelentése n-hexilcsoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogén;

(8) amikor R^1 jelentése (ll) képletű csoport, R^6 jelentése nem metoxi-benzil-csoport;

(9) az R^6 csoport nem - $\text{CHFCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy CH_2OH csoport;

(10) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése - $\text{NHC}(=\text{O})$ - csoport, R^{13} jelentése 2- NHSO_2CF_3 csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem - CO_2CH_3 csoport;

(11) amikor $r = 0$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése $\text{NH-C}(=\text{O})$ - csoport, R^{13} jelentése 2- COOH csoport és R^6 jelentése n-propil-csoport, akkor R^7 és R^8 jelentése nem - CO_2CH_3 csoport;

(12) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése -CHO

csoport, akkor R^{13} jelentése nem 3-(tetrazol-5-il)-csoport;

(13) amikor $r = 1$, R^1 jelentése (d') általános képletű csoport, X jelentése egyszeres vegyértékkötés, R^7 jelentése Cl és R^8 jelentése -CHO csoport, akkor R^{13} jelentése nem 4-(tetrazol-5-il)-csoport.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az angiotenzin II (AT_1) receptor antagonistá losartan vagy EXP-3174 vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a szimptomás szív-elégtelenségtől szenvedő beteg 65 éves vagy idősebb.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

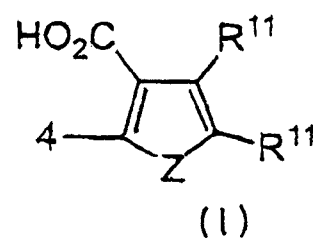
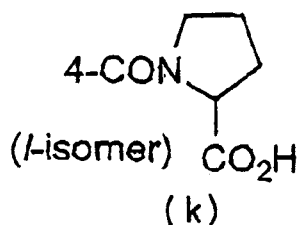
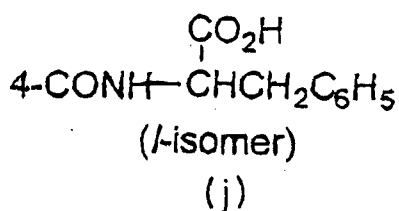
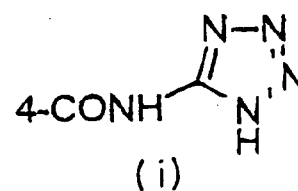
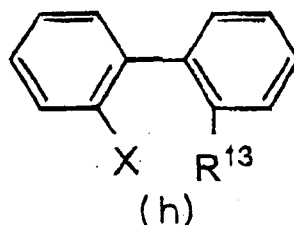
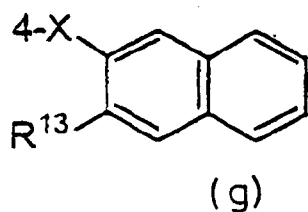
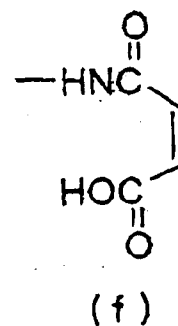
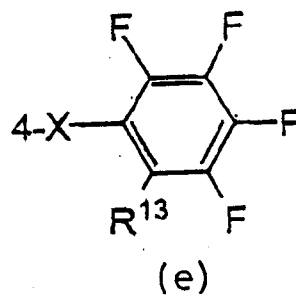
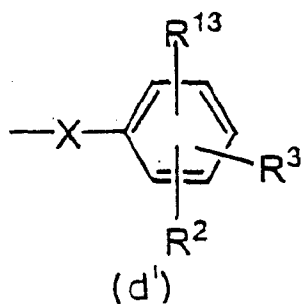
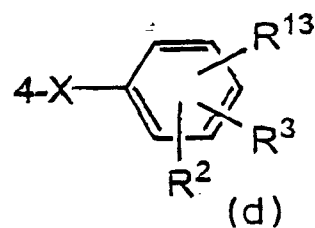
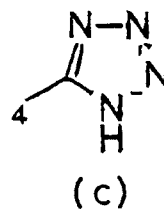
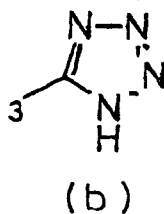
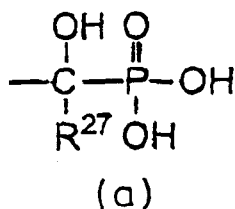
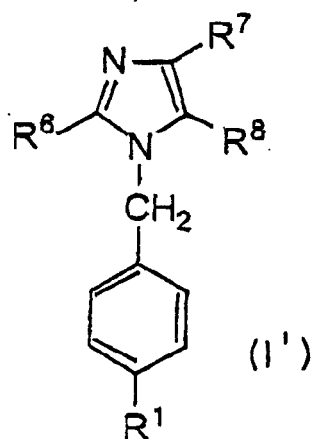
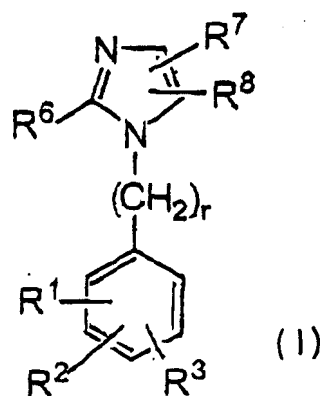
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy iroda Kft.

47.

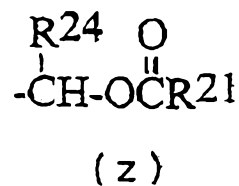
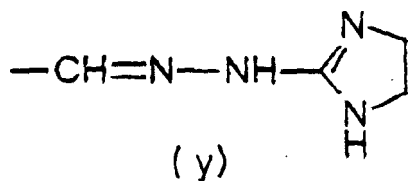
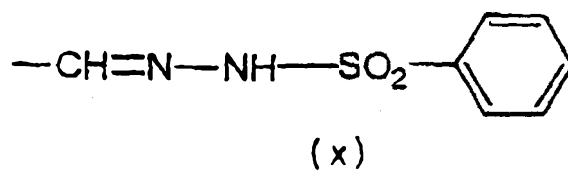
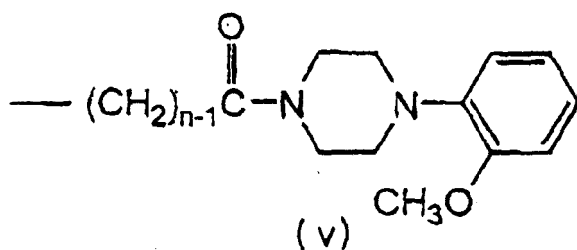
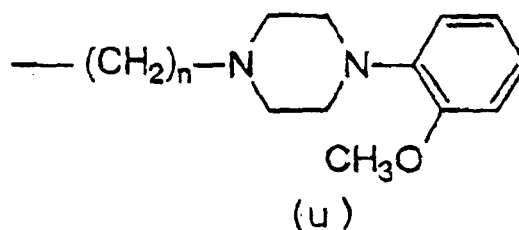
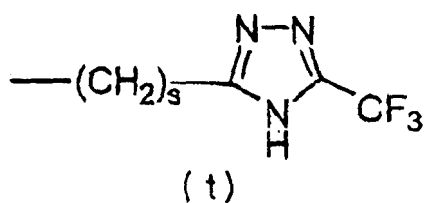
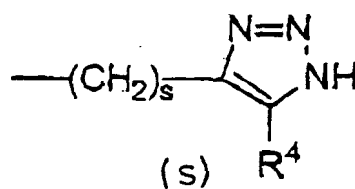
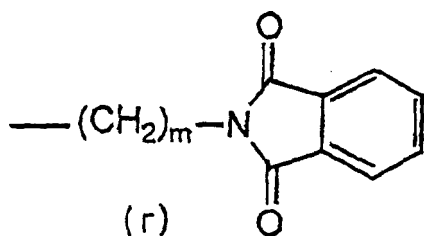
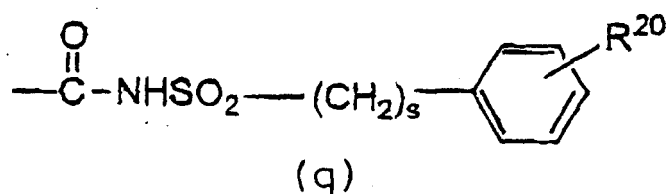
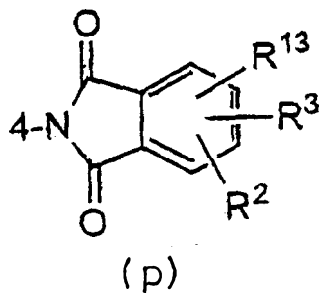
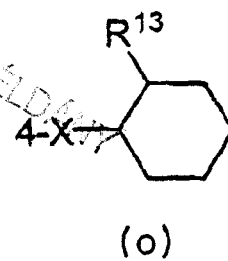
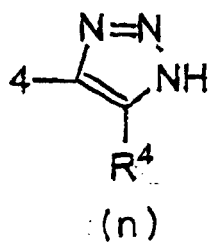
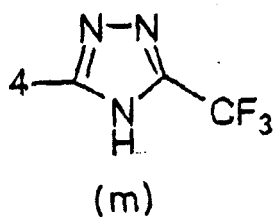
Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő

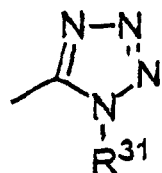
+3 lap rajz

KÖZZETÉL PÉLDÁNY

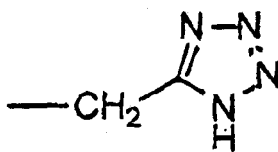


ÖZETETELI PÉLDÁK

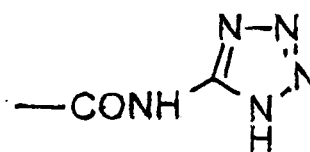




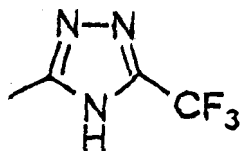
(aa)



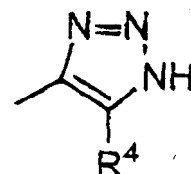
(bb)



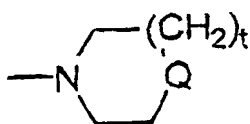
(cc)



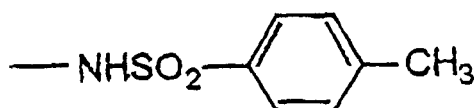
(dd)



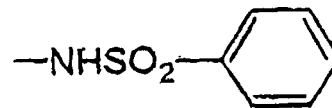
(ee)



(ff)



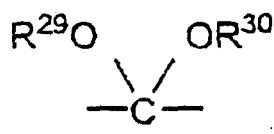
(gg)



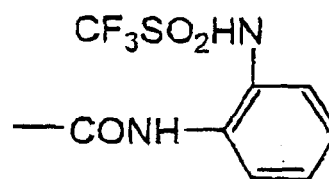
(hh)



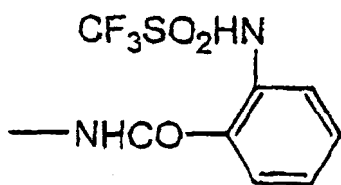
(ii)



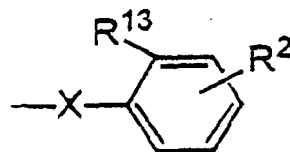
(jj)



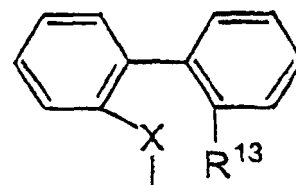
(kk)



(ll)



(mm)



(nn)