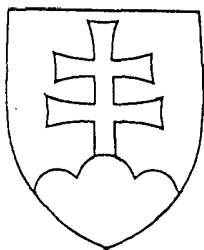


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) 87-93

(13) A3

5(51) A 61 K 31/425

(22) 12.02.93

(32) 15.08.90

(31) 9002659-2

(33) SE

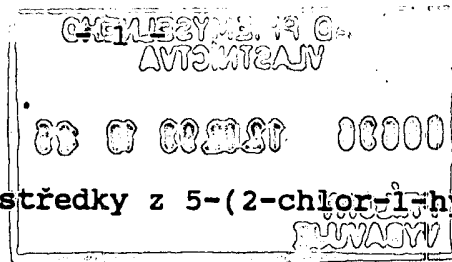
(40) 07.07.93

(71) AKTIEBOLAGET ASTRA, SÖDERTÄLJE, SE;

(72) BOAR Bernard Robin, Hertfordshire, GB; CROSS Alan
John, Surrey, GB; GREEN Alfred Richard, Oxon, GB;
HAGBERG Curt-Eric, Upplands Väsby, SE;

(54) Nové farmaceutické prostriedky
z 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu

(57) Sú uvedené nové farmaceutické prostriedky, ktoré
obsahujú 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthia-
zol alebo jeho optické izoméry alebo jeho farma-
ceuticky prijateľnú soľ alebo solvát.



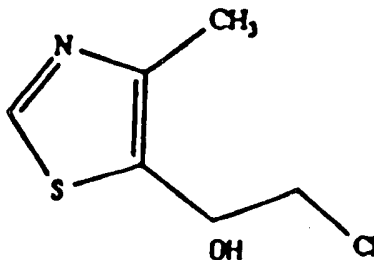
Nové farmaceutické prostředky z 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu

Oblast techniky

Tento vynález se týká 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu, vhodného pro použití v terapii, a farmaceutických prostředků, které obsahují tuto sloučeninu. Vynález se také týká použití uvedené sloučeniny k výrobě léčiv.. Další znak tohoto vynálezu se týká způsobu prevence nebo ošetřování neurodegenerace nebo dosažení sedativního nebo antikonvulsního účinku podáváním této sloučeniny v dostatečném množství. Dalším znakem vynálezu je farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace nebo k dosažení sedativního nebo antikonvulsního účinku, zahrnujícího tuto sloučeninu jako účinnou látku.

Dosavadní stav techniky

Je řada publikací týkající se metabolismu chlormethiazolu. Metabolity zvláštního zájmu v souvislosti s tímto vynálezem jsou 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol vzorce



a jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát. Tato sloučenina je uvedena v literatuře jako metabolit identifikovaný především hmotnostní spektrometrií. Pro zjednodušení se tato sloučenina zde dále bude označovat

jako 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol.

V *Arzneim.-Forsch. (Drug Res. 29 (II), č. 11, 1655-1658 /1979/)* M. Ende, G. Spiteller, G. Remberg a R. Heipertz uvádějí, že jeden z metabolitů chlormethiazolu v lidské moči patrně je 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (látko číslo 9 na straně 1658).

R. Pal a G. Spiteller v *Xenobiotica 12, č. 12, 813-820 /1982/* používají 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol, pro srovnání chlormethiazolových metabolitů za použití hmotnostní spektrometrie.

C.P. Offen, M.J. Frearson, K. Wilson a D. Burnett uvádějí v *Xenobiotica 15, č. 6, 503-511 /1985/* šest hlavních metabolitových piků chlormethiazolu v moči. Pik 4 byl identifikován jako 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol.

Publikované údaje v dokumentech uvedených výše se spíše týkají zejména strukturní identifikace než farmakologických vlastností metabolitů. Dosavadní stav techniky tak neuvádí žádné farmakologické vlastnosti 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká určitého chloromethylazolového metabolitu, a to 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu, jeho optických isomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu. Do rozsahu tohoto vynálezu také spadají optické isomery (+ a -), stejně jako racemická forma (±).

Různými znaky tohoto vynálezu jsou:

- farmaceutický prostředek obsahující 5-(2-chlor-1-hyd-

, roxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery, farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, jako účinnou složku,

- 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol a jeho optické isomery nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát pro použití terapii, zvláště jako prostředek k prevenci nebo ošetřování neurodegenerace nebo jako antikonvulsní nebo sedativní prostředek,
- použití 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu a jeho optických isomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace, zvláště v souvislosti se stavem mrtvičného záchvatu, cerebrální ischemie, hypoxie, epilepsie a při neurodegenerativních chorobách, jako je Alzheimerova choroba, multiinfarktní demence a Huntingtonova choroba, nebo pro výrobu léčiva, které má antikonvulsní nebo sedativní účinek,
- způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace, zvláště ve spojení se stavu, jako je mrtvičný záchvat, cerebrální ischemie, hypoxie, epilepsie a při neurodegenerativních chorobách, jako je Alzheimerova choroba, multiinfarktní demence a Huntingtonova choroba, nebo pro dosažení sedativního nebo antikonvulsního účinku u pacienta, který potřebuje takové ošetřování, podáním dostatečného množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu a
- farmaceutický prostředek pro použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace, zvláště v souvislosti se stavu, jako je mrtvičný záchvat, cerebrální ischemie,

hypoxie, epilepsie a neurodegenerativní choroby, jako je Alzheimerova choroba, multiinfarktní demence a Huntingtonova choroba, pro použití k dosažení sedativního nebo antikonvulsního účinku u pacienta potřebujícího takové ošetřování, které zahrnuje podání 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, jako účinné látky.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou nové sloučeniny a zahrnují hydrochlorid, sůl s kyselinou ethandisulfonovou, soli kyselin methanpolysulfonové, kyselin ethanmonosulfonových a kyselin ethanpolysulfonových. Sůl s kyselinou ethandisulfonovou a hydrochlorid jsou soli zvláště výhodné.

Racemát 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu se může rozštěpit za použití standardního technického postupu, například vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) nebo krystalizace soli.

Jako klinicky nejvýznamnější oblasti použití se berou v úvahu prevence a/nebo ošetřování neurodegenerace v souvislosti s mrtvičným záchvatem, cerebrální ischemií, multiinfarktní demencí a hypoxií, a dosažení sedativního nebo antikonvulsního účinku u pacienta, který potřebuje takové léčení.

Účinnost 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu při použití podle tohoto vynálezu k prevenci nebo ošetřování neurodegenerace se může doložit schopností snížit poškození CA1/CA2 hippokampálních pyramidálních neuronů u gerbil (*Gerbillinae*) po ischemii vyvolané periodou podvázání krkavice s následující novou perfusí. Detailní mechanismus jak dochází k degeneraci hippokampálních neuronů vyvolané ischemií byl již objasněn, avšak svrchu popsany testovací systém na

gerbilách se široce používá jako prediktivní model neuroprotektivní aktivity (viz například B.J. Alps, C. Calder, W.K. Hass a A.D. Wilson, Brit. J. Pharmacol, 93, 877-883 /1988/, R. Gill, A.C. Foster a G.N. Woodruff, J. Neuroscience, 7, 3343-3349, /1987/).

Zvláštním znakem je, že sloučenina podle tohoto vynálezu je účinná při prevenci a/nebo ošetřování neurodegenerace, i když se podává samotná po ischemickém poškození, dokonce až za několik hodin po ischemickém poškození. Dá se předpokládat, že účinnost, pokud se látka podává po vyvolání ischemie, je zvláště významná pro pravděpodobné klinické použití.

Účinnost 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu pro použití podle tohoto vynálezu k dosažení uklidnění se může názorně prokázat schopností sloučeniny potlačit lokomotorickou aktivitu, jak je popsáno dále (S.O. Ögren, Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 329, 73, 13-29 /1986/).

Účinnost 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu pro použití podle tohoto vynálezu k dosažení antikonvulsního účinku je prokázána, jak je posáno dále.

Využitelnost

Podávání při novém způsobu ošetřování podle tohoto vynálezu může být obvykle perorální, rektální nebo parenterální, při úrovni dávky například zhruba od 10 do 3000 mg/kg, s výhodou přibližně od 10 do 1000 mg/kg a zvláště výhodně asi od 25 do 250 mg/kg a může se podávat v režimu 1 až 4 hodin za den. Dávka bude záviset na cestě podání, přičemž zvláště výhodnou cestou je intravenózní infuze vodného roztoku obsahujícího ethandisulfonát 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu, například vodného roztoku

obsahujícího 8 mg/ml ethandisulfonátu 5-(2-chlor-1-hydroxy-ethyl)-4-methylthiazolu. Přitom se má vzít v úvahu, že obtížnost choroby, věk pacienta a další okolnosti obvykle uvažované ošetřujícím lékařem, budou ovlivňovat individuální režim a nejvhodnější dávku pro jednotlivého pacienta.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle vynálezu mohou obvykle mít formu tablet, pilulek, kapslí, sirupů, prášků nebo granulí pro perorální podání, sterilních parenterálních roztoků, suspenzí pro parenterální podání nebo mohou mít formu čípků pro rektální podání.

K výrobě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu podle tohoto vynálezu ve formě dávkové jednotky pro perorální podání se používá například laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škroby, jako bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy, pojiva, jako je želatina nebo polyvinylpyrrolidon a kluzné látky, jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý, polyethylenglykol, vosky, parafinické látky a podobně, a potom se sloučenina podle vynálezu a pomocné látky slisují do tablet. Pokud se požadují povlečené tablety, jádra vyrobená jak je popsáno výše, se mohou povléci koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat například arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid titaničitý a podobně. Podle jiného provedení se tablety mohou povlékat rozpouštědlem známým odborníkovi v oboru, které je rozpuštěno v snadno tékavém organickém rozpouštědle nebo směsi takových organických rozpouštědel. K povlakům se mohou přidávat barviva k snadnému rozlišení mezi tabletami obsahující rozdílné účinné látky nebo odlišná množství účinných sloučenin.

Pro výrobu měkkých želatinových kapslí se účinná látka může smíchat například s rostlinným olejem nebo polyethylenglykolem. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule

účinné látky s kteroukoli z výše uvedených pomocných látek pro tablety, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škroby (například bramborovým škrobem, kukuřičným škrobem nebo amylopektinem), deriváty celulózy nebo želatínou. Do tvrdých želatinových kapslí se mohou také plnit kapalně nebo polotuhé produkty z léčivé látky.

Dávkové jednotky pro rektální použití mohou být roztoky nebo suspenze nebo se mohou připravovat ve formě čípků zahrnujících účinnou látku ve směsi s neutrálním tukovým základem, nebo želatinových rektálních kapslí obsahujících účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem nebo olejem parafinovým.

Kapalné prostředky pro perorální podání mohou být ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících od přibližně 0,2 do zhruba 20 % hmotnostních účinné látky zde výše popsané, přičemž zbytek tvoří cukr a směs ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Takové kapalně prostředky mohou podle potřeby obsahovat barviva, ochucovadla, sacharin a karboxymethylcelulózu jako zahušťovací prostředek nebo jiné pomocné látky, které jsou známy odborníkovi v oboru.

Roztoky pro parenterální použití v injekcích se mohou vyrábět ve vodném roztoku z farmaceuticky přijatelné soli účinné látky rozpustné ve vodě, zvláště v koncentraci od přibližně 0,5 do zhruba 10 % hmotnostních. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační činidla a/nebo pufry a mohou se obvykle zpracovávat v různých dávkových jednotkách do ampulí.

Příklady provedení vynálezu

Způsoby výroby 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu a jeho soli

Ethandisulfonát 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu

K suspenzi 8,76 g (70 mmol) 4-methyl-5-vinylthiazolu v 80 ml vody a 8 ml kyseliny octové se za teploty místnosti během 45 minut přidá 7,8 g (72 mmol) terc.-butylhypochloritu. Vše se míchá po dobu jedné hodiny za teploty místnosti, poté se přidá 100 ml diethyletheru a fáze se rozdělí. Rozpouštědlo se odpaří z organické fáze a odparek se čistí velmi rychlou chromatografií, čímž se dostane 1,85 g oleje.

Tento olej se rozpustí v 3,5 ml isopropanolu, 3 ml vody a 0,5 g koncentrované kyseliny sírové. K roztoku se přidá 1,15 g ethandisulfonátu vápenatého a směs se míchá za teploty 40 °C po dobu 3 hodin. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří s trojím postupným přidáním isopropanolu. Odparek se rekrystaluje z roztoku 20 ml diisopropyletheru, 30 ml ethanolu a 15 ml methanolu. Získá se 1,35 g bílého krystalického produktu, který má teplotu tání 165 až 168 °C.

^1H NMR spektrum ethandisulfonátu (v DMSO): 2,5 (3H, s), 2,85 (2H, s), 3,85 (2H, d), 4,8 (široký), 5,25 (1H, t), 9,25 (1H, s) ppm.

Hydrochlorid 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu

Volná báze 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu se zpracuje s roztokem chlorovodíku v ethanolu. Poté se přidá diethylether a výsledná sraženina se zachytí a rekrystaluje ze směsi methanolu a diethyletheru. Dostane se hydrochlorid, který má teplotu tání 136 až 136,5 °C.

^1H NMR spektrum (v DMSO): 2,5 (3H, s), 3,85 (2H, d), 5,25 (1H, t), 8,4 (2H, široký) a 9,45 (1H, s) ppm. ^{13}C NMR spektrum (v DMSO): 13,9, 49,4, 65,8, 135,9, 145,0 a 153,5 ppm.

Způsoby optického štěpení 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu

a) 2 g 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu ve 200 ml suchého dichlormethanu se uvede do styku s 10 ml triethylaminu a poté 9,7 g chloridu kyseliny (1S)-(-)-kamfanové. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 hodin a poté se promyje 1-normálním roztokem hydroxidu sodného a potom vodou. Organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří za sníženého tlaku, čímž se dostane olej. Tento olej se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu. Dostane se tak ester 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu s kyselinou (1S)-(-)-kamfanovou (diastereomerní směs), který je ve formě rychle tuhnoucího oleje. ^1H NMR spektrum tohoto materiálu v deuterovaném chlorofomu ukazuje postupně piky při 0,89 a 0,94 (kombinovaný souhrn 3H), 1,04 a 1,06 (kombinovaný souhrn 3H) a 1,10 (3H, široký singlet) ppm.

b) Diastereomerní směs esterů získaných jak je popsáno pod a) výše, se dělí na jednotlivé diastereomery vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií za použití silikagelu polygosil 7 μm , 2 x 25 cm kolona, eluční činidlo: 70 % hexanu a 30 % ethylacetátu, průtoková rychlost 20 ml/min, detektor ultrafialového záření.

Diastereomer 1: teplota tání 127 až 128 °C, ^1H NMR spektrum (CDCl_3): 0,94, 1,04 a 1,10 (vždy 3H, s) ppm.

Diastereomer 2: teplota tání 120 až 121 °C, ^1H NMR spektrum (CDCl_3): 0,89, 1,06 a 1,10 (vždy 3H, s) ppm.

c) 5 g diastereomerní směsi esterů, získané jako je uvedeno pod a) výše, v 100 ml acetonu se zpracuje s roztokem 1,3 g kyseliny (1S)-(+)-10-kafrsulfonové ve 100 ml acetonu.

Směs se míchá za teploty místnosti, dokud nevykrystaluje pevná tuhá látka. Tato látka se zachytí filtrací, promyje a vysuší. Získá se tak sloučenina o teplotě tání 178 až 179 °C, která je podle NMR spektroskopické analýzy opticky čistá /0,88, 1,0, 1,07, 1,08 a 1,14 (vždy 3H, s) ppm/. Tato sůl se znovu převede na volnou bázi a dostane se ester 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu s kyselinou (1S)-(-)-kamfanovou, diastereomer 1 /¹H NMR 0,94, 1,04 a 1,1 (vždy 3H, s) ppm/. Vysokoučinná kapalinová chromatografie ukazuje, že tato látka je opticky čistá a je identická s diastereomerem 1 získaným pod b) výše preparativní vysokoučinnou kapalinovou chromatografií.

d) 200 mg diastereomerní směsi esterů získané jak je uvedeno pod a) výše v minimálním objemu acetonu se zpracuje se 117 mg kyseliny (1S)-(-)-kamfanové, rovněž v minimálním objemu acetonu. Výsledný roztok se nechá stát přes noc za teploty -20 °C. Oddělená bílá tuhá látka se zachytí, promyje a vysuší. Dostane se tak látka, která podle NMR chromatografie je opticky čistá /0,90, 1,02, 1,08, 1,105, 1,115 a 1,14 (vždy 3H, s) ppm/. Tato sůl se opět převede na volnou bázi, čímž se dostane ester 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu s kyselinou (1S)-(-)-kamfanovou, diastereomer 2 /¹H NMR 0,89, 1,06 a 1,10 (vždy 3H, s) ppm/. Vysokoučinná kapalinová chromatografie ukazuje, že tato sloučenina je opticky čistá a je identická s diastereomerem 2 získaným preparativní vysokoučinnou kapalinovou chromatografií popsanou výše pod b).

e) Ester 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu s kyselinou (1S)-(-)-kamfanovou, diastereomer 1 /získaný jak je popsáno výše pod b) nebo c)/ nebo diastereomer 2 /získaný jak je popsáno výše b) nebo d/ se odděleně hydrolyzuje za použití přebytku 5-molární kyseliny chlorovodíkové v methanolu při teplotě 60 °C. Dostanou se (+)- and (-)-isomery 5-(2-

-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol ve formě oleje.

^1H NMR spektrum (CDCl_3): 2,5 (3H, s), 3,7 (2H), 5,1 (1H) a 8,7 (1H) ppm.

Vysokoučinná kapalinová chromatografie, použitá k analytickým účelům, na sloupci chirálního AGP s využitím fosfátového pufru o hodnotě pH 7,3 ukazuje, že každý isomer je v rozmezí detekce opticky čistý.

Farmakologické testy

Při testech se používají samčí krysy kmene Wistar o hmotnosti 140 až 170 g a samčí myši kmene TO o hmotnosti 18 až 30 g.

Všechny léčivé látky se rozpouštějí v isotonickém roztoku chloridu sodného. Uváděné hmotnosti se vztahují na volnou bázi.

Neuroprotekční studie

U gerbilů se vyvolá ischemie podvázáním krkavice podle obecně přijímaného postupu, jak je popsáno například v evropském patentu číslo 230 370 a jak také popsal R. Gill, A.C. Foster a G.N. Woodruff v J. Neuroscience 7, 3343-3349, /1987/.

Obvyklý způsob a výsledky dosažené při experimentech jsou tyto:

Podávání testované sloučeniny po vyvolání ischemie

Ischemie se vyvolá u zvířat po pětiminutovém podvázání obou krkavic. Přitom se udržuje tělesná teplota 37 °C.

Obnovení průtoku krve po podvázání se kontroluje vizuálně a zvířata se nechají přežívat 4 dny. Potom se ohodnotí rozsah neuronální degenerace v hippocampu. Testované sloučeniny se podávají (i.p.) v jediné dávce 60 minut po podvázání. Před podvázáním se zvířatům nepodá žádná látka. Typické výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Jak je zřejmé z tabulky 1, hydrochlorid 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu je účinný při snižování poškození CA1/CA2 hippocampálních neuronů.

Tabulka 1

Testovaná sloučenina	Dávka	Čas uplynulý od dávky po vyvolání ischemie	Počet zvířat	% poškození CA1/CA2 hippokampálních neuronů
žádná	--	--	12	92 ± 7
hydrochlorid 5-(2-chlor-1-hydro- xyethyl)-4-methyl- thiazolu	100mg/kg	60 minutes	8	64 ± 8

Studie uklidnění

Testovaná léčivá látka se podává myši a počínaje 20 minutou poté se zaznamenává po dobu 30 minut lokomotorická aktivita. Aktivita se sleduje za použití systému přerušujícího paprsek infračerveného světla v kleci o rozměrech 40 x 40 cm. Údaje se vyjadřují jako dávka potřebná ke snížení lokomotorické aktivity o 50 % (ED₅₀). Typické výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Antikonvulsní studie

Záchvaty způsobené pentylentetrazolem (PTZ)

Práh záchvatu se stanovuje na krysách měřením dávky pentylentetrazolu potřebného k vyvolání záchvatu, přičemž infuze se provádí do ocasní žíly. Do ocasní žíly se zavádí 10 mg/ml pentylentetrazolu v dávce 2,6 ml/min a měří se doba do prvních klonických křečí. Práh záchvatu se vypočte jak popsali Green a Murray v J. Pharm. Pharmacol, 41, 879-880 /1989/. Léčivá sloučenina se podává 15 minut před zavedením pentylentetrazolu. Údaje jsou vyjádřeny jako dávka potřebná ke snížení práhu záchvatu o 50 % (TI₅₀).

Záchvaty způsobené N-methyl-D-aspartátem (NMDA)

Skupině osmi myši se injekcí i.p. zavede 300 mg/kg N-methyl-D-aspartátu a zaznamená se počet myší, u kterých se projeví tonické křeče v následujícím období 15 minut. Léčivá látka se podává 15 minut před zavedením N-methyl-D-aspartátu a údaje se vyjadřují jako dávka potřebná ke snížení příznaků tonických křečí o 50 % (ED₅₀).

• Typické výsledky stanovení křečí jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

ethandisulfonátová sůl
5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-
-4-methylthiazolu

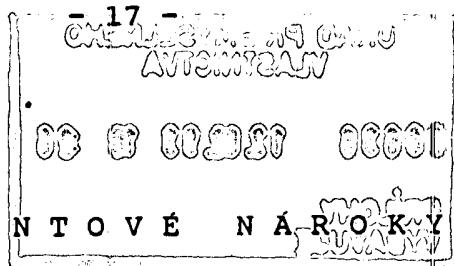
Sedativní účinek (ED ₅₀ mg/kg)	52
PTZ záchvat (TI ₅₀ mg/kg)	34
NMDA záchvat (ED ₅₀ mg/kg)	40

Závěry

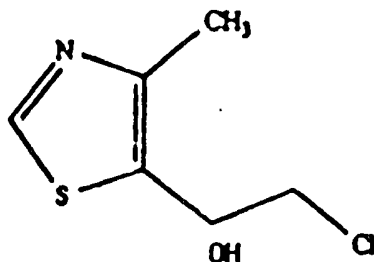
Jak je doloženo výsledky uvedenými výše, účinnost 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu při ubývajícím poškození CA1/CA2 hippokampálních neuronů u gerbil, následujícím ischemické poškození, jasně ilustruje vhodnost této sloučeniny k prevenci neurodegenerace. Sloučenina se má proto pokládat za vhodnou k prevenci a/nebo ošetřování neurodegenerace, zvláště v souvislosti se stavy, jako je mrtvičný záchvat, cerebrální ischemie, hypoxie, epilepsie a při neurodegenerativních chorobách, jako je Alzheimerova choroba, multiinfarktní demence a Huntingtonova choroba.

Jako je doloženo výsledky uvedenými výše, schopnost 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu snižovat lokomotorickou aktivitu zajišťuje sedativní a hypnotické vlastnosti, svědčící o podobné klinické použitelnosti jako má sedativum.

Jak je doloženo výsledky uvedenými výše, schopnost 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu zabránit záchvatům zajišťují antikonvulsních vlastnosti, které svědčí o vhodnosti látky pro ošetřování různých typů stavů vyvolaných křečemi, jako jsou například epileptické stavy, pre-eklampsie a delirium tremens, v klinické praxi.



1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol vzorce



nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát, jako účinnou látku.

2. 5-(2-Chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát k použití v terapii.

3. Sloučenina podle nároku 2 k použití jako prostředek k prevenci nebo ošetřování neurodegenerace.

4. Sloučenina podle nároku 2 k použití jako antikonvulsní prostředek.

5. Sloučenina podle nároku 2 k použití jako sedativní prostředek.

6. Použití 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace.

7. Použití podle nároku 6 k výrobě léčiva pro prevenci

nebo ošetřování neurodegenerace související s mrtvičným záchvatem.

8. Použití podle nároku 6 k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s cerebrální ischemií.

9. Použití podle nároku 6 k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s hypoxií.

10. Použití podle nároku 6 k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s multiinfarktní demencí.

11. Použití podle nároku 6 k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s Alzheimerovou chorobou.

12. Použití podle nároku 6 k výrobě léčiva pro prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s Huntingtonovou chorobou.

13. Použití 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu k výrobě léčiva s antikonvulsním účinkem.

14. Použití 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu k výrobě léčiva se sedativním účinkem.

15. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo

jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

16. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace související s mrtvičným záchvatem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

17. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace související s cerebrální ischemií, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

18. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace související s hypoxií, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

19. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace související s multiinfarktní demencí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

20. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace související s Alzheimerovou chorobou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

21. Způsob prevence nebo ošetřování neurodegenerace související s Huntingtonovou chorobou, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

22. Způsob dosažení uklidnění u pacienta potřebujícího takové ošetření, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

23. Způsob dosažení antikonvulsního účinku u pacienta potřebujícího takové ošetření, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává dostatečné množství 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu nebo jeho optických isomerů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

24. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

25. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s mrtvičným záchvatem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

26. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s cerebrální ischemií, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

27. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s hypoxií, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

28. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s multiinfarktní demencí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

29. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s Alzheimerovou chorobou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

30. Farmaceutický prostředek k použití při prevenci nebo ošetřování neurodegenerace související s Huntingtonovou chorobou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

31. Farmaceutický prostředek k použití pro dosažení uklidnění u pacienta potřebujícího takové ošetření, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

32. Farmaceutický prostředek k použití pro dosažení antikonvulsního účinku u pacienta potřebujícího takové ošetření, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nebo jeho optické isomery nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát jako účinnou látku.

33. Soli 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu.

34. Sůl podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává z ethandisulfonátu 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu.

35. Sůl podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává z hydrochloridu 5-(2-chlor-1-hydroxyethyl)-4-methylthiazolu.