



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5380/84

(22) Indleveringsdag: 13 nov 1984

(41) Alm. tilgængelig: 15 maj 1985

(44) Fremlagt: 27 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 nov 1983 AT 3999/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 471/04
 //(C 07 D 471/04
 C 07 D 221:00
 C 07 D 235:00)

(71) Ansøger: *Hafslund Nycomed Pharma AG; St. Peter-Strasse 25; A-4021 Linz, AT

(72) Opfinder: Dieter *Binder; AT, Franz *Rovenszky; AT

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 2-(2-Thienyl-imidazo(4,5-b)pyridin-derivater og syreadditionssalte deraf samt farmaceutisk formulering indeholdende en sådan forbindelse

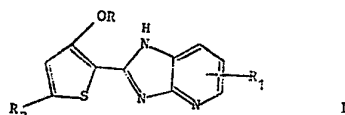
(56) Fremdragne publikationer

EP off. g. skrift nr. 72926
 DE off. g. skrift nr. 2305339

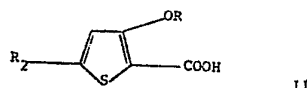
(57) Sammen drag:

5380-84

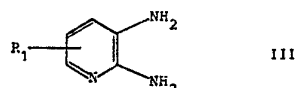
Hidtil ukendte 2-(2-thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-derivater med formlen



hvor R er methyl eller ethyl, R₁ er hydrogen eller methyl, og R₂ er methylthio, methylsulfinyl eller methoxy, fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formlen



hvor R har den ovenfor angivne betydning, og R₂ er methylthio eller methoxy, med en forbindelse med formlen

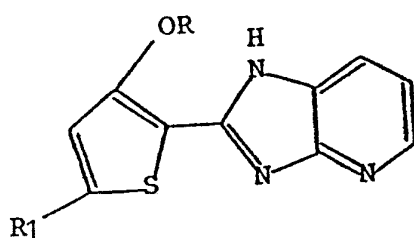


hvor R₁ har ovenfor angivne betydning, i nærværelse af POCl₃ eller SOCl₂ og eventuelt omsætte en opnået forbindelse (I) med en organisk persyre eller H₂O₂ til opnåelse af en forbindelse (I), hvor R₂ er methylsulfinyl.
 Forbindelserne (I) og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte besidder nyttige farmakologiske egenskaber, især en positiv inotrop virkning på hjertet.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte, terapeutisk værdifulde derivater af 2-(2-thienyl)-imidazo-[4,5-b]pyridiner og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf samt en farmaceutisk formulering indeholdende en sådan forbindelse i kombination med et farmaceutisk acceptabelt bærerstof.

I EP offentliggørelsesskrift nr. 0 072 926 og DE offentliggørelsesskrift nr. 23 05 339 beskrives bl.a. benzen-substituerede imidazo-[4,5-b]pyridiner med positiv inotrop virkning. Det har nu overraskende vist sig, at thiofen-substituerede imidazo-[4,5-b]pyridiner ifølge opfindelsen udviser en forbedret farmakologisk virkningsprofil, idet de har en mere udpræget isoprenalin-potenserende virkning på isolerede forkamre, en større koronarstrømningsforøgende virkning på isolerede hjerter og en kraftigere positiv chronotrop virkning end de kendte forbindelser.

Opfindelsen angår derfor en gruppe af forbindelser med den almene formel



(I),

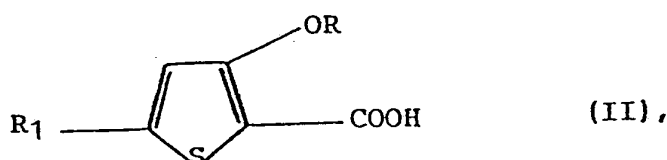
hvor R betegner methyl eller ethyl, og R₁ betegner methylthio eller methylsulfinyl, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af disse forbindelser.

Forbindelserne med den ovenfor angivne almene formel (I) besidder værdifulde farmakologiske egenskaber, i særdeleshed en positiv inotrop virkning på hjertet.

De omhandlede forbindelser med den ovenfor viste almene formel (I) kan fremstilles ved, at man

(a) omsætter en forbindelse med formlen

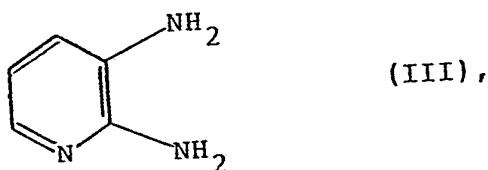
5



10

hvor R har den ovenfor angivne betydning og R₁ betegner methylthio, med en forbindelse med formlen

15



20

i nærværelse af phosphoroxychlorid eller thionylchlorid, hvorefter man om fornødent

25

(b) omsætter den således opnåede forbindelse med den almene formel (I), hvor R₁ betegner methylthio eller methoxy, med organiske persyrer eller hydrogenperoxid til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R₁ betegner methylsulfinyl.

30

Den ovenfor under (a) angivne omsætning gennemføres med phosphoroxychlorid eller thionylchlorid som vandbindende kondensationsmiddel, idet det er bedst samtidigt at anvende dette kondensationsmiddel som opløsningsmiddel. Den foretrukne reaktionstemperatur er tilbagesvalingstemperaturen for det pågældende opløsningsmiddel.

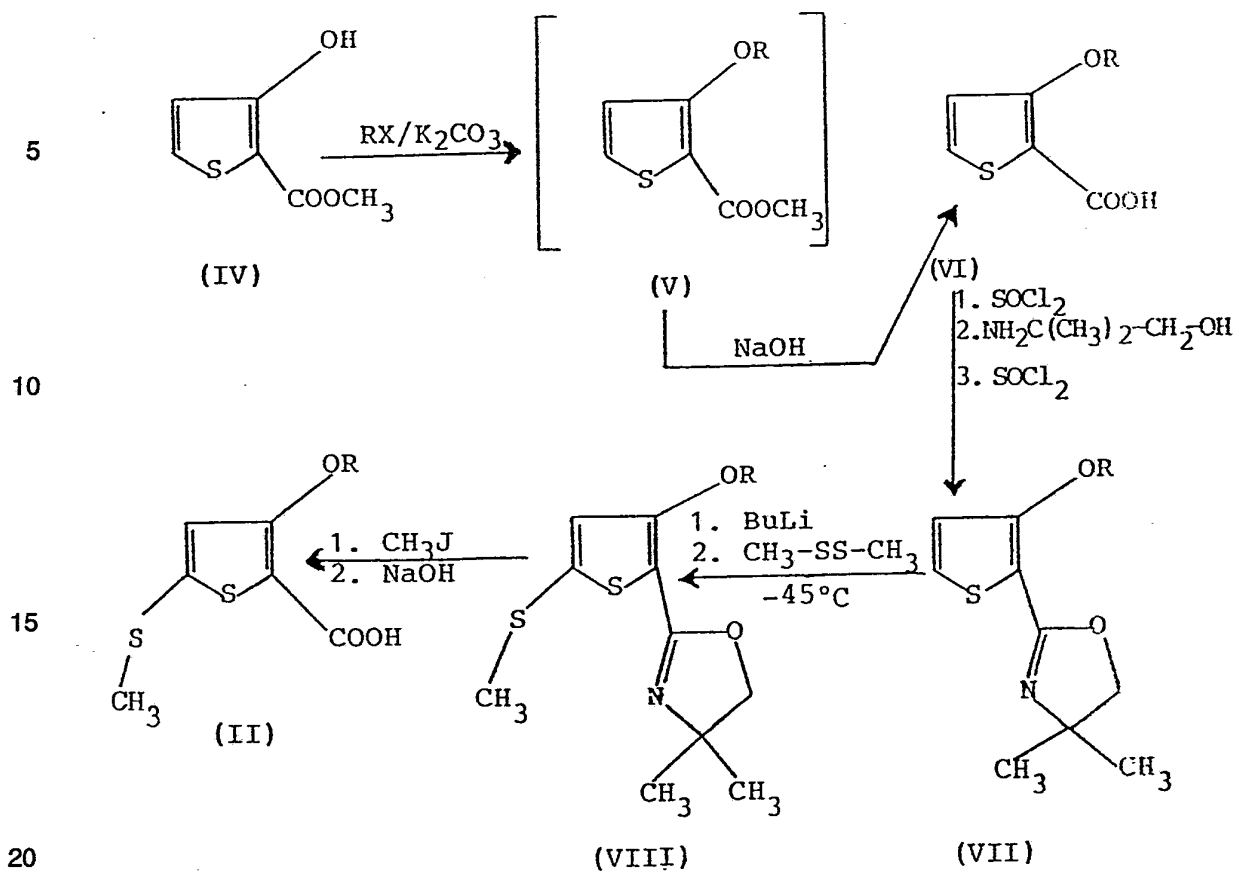
35

Fremstillingen af sulfinylforbindelserne med den almene formel (I) ifølge trin (b), hvor man går ud fra den opnåede methylmercapto-forbindelse med den almene formel (I), kan gennemføres med beregnede mængder organiske persyrer, f.eks. pereddikesyre eller m-chlorbenzoesyre, i et reaktionsinert opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid eller chloroform, ved temperaturer på omkring 0 °C, eller den gennemføres med beregnede mængder 30 % hydrogenperoxid i iseddikesyre ved stuetemperatur.

Forbindelserne med den almene formel (I) har stærkt basiske egenskaber. Derfor kan man let overføre forbindelserne i krystallinske, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, eksempelvis hydrochlorider, som let lader sig rense ved omkrystallisation. Til dette formål opløser man den rå base i et egnet opløsningsmiddel, eksempelvis i en lavere alkohol, og tilsætter en ækvivalent mængde af en protonsyre, hvorefter man afdamper opløsningsmidlet i vakuum og omkrystalliserer inddampningsresten fra methanol eller ethanol, eventuelt under tilsætning af ether. Udover saltene af saltsyre kan man som eksempler på egnede, farmaceutisk acceptable salte nævne saltene af svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre, sulfonsyrer, benzoesyre, maleinsyre, vinsyre og citronsyre.

De således opnåede syreadditionssalte ifølge opfindelsen har en lige så stor positiv inotrop virkning som de tilsvarende frie baser med formel (I).

Forbindelserne med den ovenfor viste formel (III) kendes fra litteraturen. Forbindelserne med den ovenfor viste formel (II) kan fremstilles ved den nedenfor viste syntesevej, som vil være velkendt for fagmanden, ud fra forbindelser med formel (IV), som kendes fra litteraturen:



R = CH₃ eller C₂H₅

R₁ = methylthio

X = Br, I eller O-SO₂-OR.

Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]-pyridin (formel (I)); $R = CH_3$, $R_1 = H$ og $R_2 = SCH_3$

5 6,83 g (33,4 mmol) 3-methoxy-5-methylthio-2-thiophen-carboxylsyre (formel (II): $R = CH_3$, $R_2 = SCH_3$) blev sammen med 3,65 g (33,4 mmol) 2,3-diaminopyridin (formel (III): $R_1 = H$) i 80 ml phosphoroxychlorid opvarmet i 3 timer under tilbagesvaling. Derefter blev den opnåede reaktionsblanding portionsvis udhældt i ca. 1,5 liter koldt vand, og blandingen blev omrørt grundigt og filtreret over Hyflo. Blandingen blev gjort basisk med kaliumcarbonat og ammoniak og derefter ekstraheret flere gange med methylenchlorid. De forenede organiske faser blev tørret over 15 natriumsulfat og derefter inddampet. Den mørke inddampningsrest blev suspenderet i ca. 300 ml methanol og omsat med et overskud af methanolisk saltsyre, hvorefter blandingen blev opvarmet til kogning. Der tilsattes aktivt kul og filtreredes, og efter inddampning til ca. 100 ml fik opløsningen lov at afkøle. Det herved udfældede gule hydrochlorid af forbindelsen (I) blev frasuget og vasket med en lille mængde methanol. Til fremstilling af den frie base blev krystallerne suspenderet i 28 ml methanol, 25 og der tilsattes dråbevis 1,2 g af en 25 % vandig ammoniakopløsning. Efter tilsætning af 80 ml vand blev de udfældede gullige krystaller frafiltreret, vasket med vand og tørret. Udbytte: 4,24 g (46 %); smeltepunkt (ethanol): 224 °C (dekomponering).

30

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

3-methoxy-2-thiophencarboxylsyre (VI* $R = CH_3$)

35 48,5 g (0,31 mmol) 3-hydroxy-2-thiophencarboxylsyremethylester (IV: $R_3 = H$) opløses i 400 ml acetone, og der tilsættes 84,7 g (0,61 mol) kaliumcarbonat og 77,3 g

(0,61 mol) dimethylsulfat, hvorefter blandingen opvarmes i 1 time under omrøring og tilbagesvaling. Derefter bliver saltmassen frasuget og vasket flere gange med acetone, og det samlede filtrat inddampes i vakuum. Der til-

5 sættes 750 ml vandigt 2 N natriumhydroxid, hvorefter der koges i et kort tidsrum. Opløsningen afkøles, vaskes med ether og gøres sur med koncentreret HCl. De farveløse krystaller, som herved udfældes, frafiltreres og omkrystalliseres fra ethanol. Udbytte: 43,1 g (89 %); smelte-

10 punkt: 184-185 °C.

3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-2-thienyl)-oxazol
(VII: R = CH₃)

15 50,2 g (0,32 mol) 3-methoxy-2-thiophencarboxylsyre i 300 ml thionylchlorid opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer, hvorefter opløsningen inddampes i vakuum. Den krystallinske rest (56 g) optages i 250 ml methylenchlorid, og opløsningen sættes i løbet af 1/2 time dråbevis, ved 0

20 °C og under omrøring, til en opløsning af 57 g (0,64 mol) 2-amino-2-methyl-1-propanol i 200 ml methylenchlorid. Efter 12 timers omrøring ved stuetemperatur inddampes blandingen i vakuum og afkøles, og det herved udfældede bundfald suges fra, vaskes omhyggeligt med vand og tørres.

25 Det tørrede bundfald omsættes langsomt og under afkøling med 135 ml thionylchlorid, og blandingen omrøres i 12 timer ved stuetemperatur. Derefter inddampes blandingen i vakuum, og indampningsresten opløses i vand og ekstraheres med ether. Den vandige fase gøres basisk med 2 N na-

30 triumhydroxid og ekstraheres flere gange med methylenchlorid. De forenede methylenchlorid-faser tørres med natriumsulfat og inddampes i vakuum. Udbytte: 57,0 g (84 %); smeltepunkt (petroleumsether): 97-98 °C.

3,4-dihydro-4-dimethyl-2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)oxazol (VIII: R = CH₃)

27 g (0,128 mol) 3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-2-oxazol) opløses i 400 ml absolut tetrahydrofuran, og opløsningen afkøles til -45 °C, hvorefter 88 ml (0,141 mol) af en 1,6 molær opløsning af butyllithium i n-hexan tildryppes på en sådan måde, at reaktionsblandingen temperatur på -45 °C ikke overskrides. Efter endt tilsætning omrøres i yderligere 1,5 timer ved -45 °C, hvorefter der tilsættes en opløsning af 13,9 g (0,147 mol) dimethyldisulfid i 70 ml absolut tetrahydrofuran. Derpå omrøres i yderligere 30 minutter ved den nævnte temperatur. Efter opvarmning til -20 °C udhældes blandingen i vand, og der ekstraheres flere gange med ether. De samlede etherfaser tørres med natriumsulfat og affarves med aktivt kul, hvorefter der indampes i vakuum. Den krystallinske inddampningsrest omkrystalliseres fra petroleumsether. Udbytte: 24,7 g (75 %); smeltepunkt: 56-58 °C.

3-methoxy-5-methylthio-2-thiophencarboxylsyre (II: R = CH₃, R₂ = SCH₃)

24,2 g (0,094 mol) 3,4-dihydro-4,4-dimethyl-2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)oxazol omsættes med 250 ml methyliodid, og blandingen omrøres i 12 timer ved stuetemperatur. Derefter afdestilleres det overskydende methyliodid, og den krystallinske rest omsættes med 350 ml 1 N natriumhydroxid. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 12 timer ved stuetemperatur, hvorefter den fortyndes med vand, indtil det gule bundfald går i opløsning. Derpå ekstraheres opløsningen med ether, og den vandige fase gøres sur med koncentreret saltsyre, hvorved der udfældes et bundfald af farveløse krystaller. Disse krystaller frasuges, vaskes med vand og tørres. Udbytte: 15,8 g (82 %); smeltepunkt (CCl₄): 126-128 °C (dekomponering).

EKSEMPEL 2

2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (I: R = CH₃, R₁ = H og R₂ = SO-CH₃)

5

3,80 g (13,7 mmol) af den ifølge eksempel 1 opnåede 2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin blev opløst i 80 ml iseddikesyre og omsat med 1,63 g (14,4 mmol) 30 % vandigt hydrogenperoxid, hvorefter der omrørtes i 30 timer ved stuetemperatur. Derpå blev blandingen indampet i vakuum, og indampningsresten blev opløst i en lille mængde vand og neutraliseret med en mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Krystallerne, som herved udfældede, blev frasuget og tørret. Udbytte: 3,95 g (98 %); smeltepunkt (ethanol): 233-235 °C (dekomponering).

10
15EKSEMPEL 3

2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

20

3,0 g (10,8 mmol) af den ifølge eksempel 2 opnåede 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin suspenderes i 80 ml methanol og omsættes med 14 ml 1 N methanolisk saltsyre. Dernæst inddampes til tørhed i vakuum, og indampningsresten omkrystalliseres fra ethanol. Udbytte: 3 g (95,5 %) gule krystaller med smeltepunkt 210 °C (dekomponering).

25

30

På analog måde opnås:

2-(3-methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid, smeltepunkt 217 °C (dekomp.).

35

Som allerede nævnt besidder forbindelserne ifølge opfindelsen værdifulde farmakologiske egenskaber, i særdeles-

hed en positiv inotrop indvirkning på hjertet, hvilket i det følgende vil blive eftervist ved hjælp af en repræsentativ forbindelse ifølge opfindelsen, nemlig 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid (opnået ifølge eksempel 3).

Denne forbindelse blev afprøvet såvel in vitro (på isolerede perfunderede marsvine- og rottehjerter, som slog spontant) som in vivo på rotter med hensyn til hæmodynamisk aktivitet.

Den afprøvede forbindelse havde positiv inotrop virkning på hjerterne fra begge dyrearter in vitro, idet virkningen mindede om virkningen af glycosidet quabain. Ved en dosering på 6×10^{-6} M skete der en overraskende forhøjelse af den venstre-ventrikulære trykudvikling på 130 %, og den maximale trykstigningshastighed blev forhøjet med 120 %. I nærværelse af testforbindelsen skete der ikke nogen hæmning af den myocardiale oxygenforsyning.

In vivo bestemte man følgende hæmodynamiske parametre på rotter, der befandt sig i Inactin®-narkose, via et specielt ultraminiature-manometer med kateterspids: Hjerterfrekvensen, det venstre-ventrikulære systoliske tryk (LVSP) og stigningshastigheden for det venstre ventrikulære tryk (LV dP/dt max). Denne metode er beskrevet af H. G. Zimmer: Basic Research Cardiol. 78, 77-84 (1983).

Det afprøvede dosisområde lå imellem 0,1 og 20 mg/kg/time. Undersøgelsen in vivo bekræftede den positive inotrope virkning, som blev fundet in vitro.

I den efterfølgende tabel er anført data fra to repræsentative eksperimenter:

5

Dosering	Hjertefrekvens	LV dP/dt max	LVSP
20 mg/kg/time	(slag/min)	(mm Hg/s)	(mm Hg)
før applikation	316	6,769	143
efter applikation	440	10,154	129
før applikation	336	5,230	136
efter applikation	992	12600	136

10

15

Det er påfaldende, at den positive inotrope effekt forekom i relativt lang tid, også efter at infusionen var blevet afbrudt.

20

Sammenfattende kan man sige, at der med 2-(3-methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid ud fra et terapeutisk synspunkt til behandling af myocardial insufficiens er tale om en særdeles interessant forbindelse, som vil kunne erstatte de meget toksiske glycosider.

25

Farmakologisk forsøgsrapport

30

For at bestemme hjertevirkningen af forbindelserne 2-(3-methoxy-5-methyl-sulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo-(4,5-b)-pyridin-hydrochlorid (forbindelse A ifølge opfindelsen) og 2-(2-methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-1H-imidazo-(4,5-b)pyridin-hydrochlorid (forbindelse B omfattet af DE offentliggørelsesskrift nr. 2305339) blev disse forbindelser testet på isolerede forkamre fra marsvin og på isolerede hjerter ifølge Langendorff.

35

A. Metodik1. Isoleret forkammer

5 Marsvin af begge køn med en vægt på 400-650 g blev afli-
vet ved nakkeslag, hvorefter det venstre forkammer fra
hvert hjerte hurtigt blev præpareret. Der kunne samtidigt
suspenderes fire forkamre i 5 ml tyrodeopløsning (mmol/l:
10 NaCl 128; KCl 4,0; CaCl_2 1,25; MgCl_2 0,5; NaH_2PO_4 0,9;
 NaHCO_3 20; glucose 5,5), og de fremkomne suspensioner
blev beluftet med 95 % O_2 /5 % CO_2 . For at kunne måle kon-
traktionskraften isometrisk blev forkamrene fastgjort
mellem en bipolar platinelektrode og en Gould UC2
Transducer. Optegningen af de isometriske kontraktioner
15 foregik ved hjælp af en Watanabe Recorder Type Mark V.

2. Isoleret hjerte ifølge Langendorff

20 Marsvin af begge køn med en vægt på 400-650 g blev afli-
vet ved nakkeslag, og efter åbning af thorax blev hjertet
udtaget. Hjerteposen blev fjernet, hvorefter aorta blev
delt i to dele omkring 1 cm over aortaklappen. Vedhæften-
de fedt- og bindevæv såvel som pulmonalarteriens forgre-
ning blev ligeledes forsigtigt fjernet.

25 Derefter blev hjertet perfunderet blærefrit over aorta
med en Krebs-Ringer-opløsning (mmol/l NaCl 127; KCl 4,7;
 CaCl_2 1,3; KH_2PO_4 1,2; NaHCO_3 25; glucose 5,5; Na-pyruvat
2). Perfusionsvæsken havde en konstant temperatur på 37
30 °C, og den blev beluftet med 95 % O_2 /5 % CO_2 . Efter sta-
bilisering af hjertet skubbede man en væskefyldt latex-
ballon (volumen 0,03 ml) ind i den venstre ventrikel gen-
nem det venstre forkammer, som forinden var blevet åbnet
med en saks, og gennem den venstre AV-klap. Denne ballon
35 stod via en stålkanyale i forbindelse med en Statham tryk-
transducer.

Ved at holde perfusionstrykket konstant vil en ændring af koronar-karsystemets bredde bevirke en ændring af den koronare gennemstrømning. Målingen af koronarstrømningen foregik ved hjælp af et strømningsmålehoved (Statham), som var indbygget i perfusionsstrømmen kort før hjertet. Man registrerede frekvens, koronarstrømning, kontraktionskraft og $L \cdot Vdp/dt$ ved hjælp af Gould- og Statham-forstærkere og en Gould 4-kanal-termoskriver model 4402. Forbindelserne, som skulle testes, blev indført i perfusionsstrømmen ved hjælp af en motorsprøjte (Unita-Persufor fra firmaet Braun-Melsungen). Det tilførte volumen pr. tidsenhed var det samme ved alle forbindelser, nærmere bestemt stigende fra 0,01 ml/min til 1 ml/min. Med hensyn til opløsningernes koncentration henvises til afsnittet "Substanser og opløsninger".

3. Substanser og opløsninger

Isoprenalin

Man fremstillede en 10 mM stamopløsning i destilleret vand, som til forsøgene med Langendorff-hjerter blev fortyndet yderligere med Kreds-Ringer-opløsning (tilsætning af en 10 μ M brugsopløsning). Til forsøgene med isolerede forkamre blev 10 mM stamopløsningen fortyndet yderligere med destilleret vand.

Forbindelse A og forbindelse B

Man fremstillede en 10 mM stamopløsning af hver af disse forbindelser i destilleret vand. Den videre fortynding til en 1 mM brugsopløsning foregik også i dette tilfælde ved en fortynding (1:10) med Krebs-Ringer-opløsning (Langendorff-præparation) henholdsvis destilleret vand (forkammer-præparation).

CaCl₂-opløsning: 0,1 mmol/l i destilleret vand.

4. Anvendelse

5 Isoleret forkammer

Ved eksperimenterne med det isolerede venstre forkammer målte man kontraktionsamplituden, som blev udtrykt som den værdi, der opnåedes ved forhøjelse af Ca²⁺-koncentrationen til 4,3 mM, og angivet i procent. Ud fra de enkelte kurver beregnede man en kurve for middelværdien.

Isoleret hjerte ifølge Langendorff

15 Man målte følgende parametre: kontraktionskraften, frekvensen og koronarstrømningen.

Forandringerne hos disse parametre blev beregnet og udtrykt som procenter i forhold til den maximale virkning af isoprenalin. Den koncentration af substansen, som forefandtes i de enkelte hjerter, blev bestemt på grundlag af den ved hjælp af motorsprøjten tilførte mængde og den dertil hørende koronarstrømning. Ud fra de enkelte dosis-aktivitetskurver beregnedes middelværdien af ED₅₀ samt et 95 % konfidensinterval som produkt af SEM x Student's t-værdi. For at kunne angive det tidsmæssige forløb af virkningen efter afsluttet infusion ("udvaskningskurver") tog man også den maximale isoprenalin-værdi i betragtning som referenceværdi.

30 Til statistisk sammenligning af virkningen af forbindelsen A med virkningen af forbindelsen B anvendte man Student's t-test (uparret), (signifikansniveau $p < 0,5$).

B. Resultater

1. Sammenligning af de positive inotrope virkninger i forkammeret

5

Såvel forbindelsen A som forbindelsen B bevirkede en dosisafhængig stigning af kontraktionskraften i det venstre forkammer (fig. 1). Den halvmaximale effekt opnåedes for begge substansers vedkommende ved en koncentration på 28 $\mu\text{mol/l}$. Også den positive inotrope virknings maximum var det samme for begge substanser (80 % beregnet på kontraktionskraften ved 4,3 mmol/l Ca^{2+}).

10

15

2. Positiv inotrop virkning af isoprenalin på forkammeret i nærværelse af forbindelsen A henholdsvis forbindelsen B

20

25

I nærværelse af de to substanser blev den positive inotrope virkning af isoprenalin tydeligt forstærket (fig. 2). ED_{50} -værdien af isoprenalin i nærværelse af 10 $\mu\text{mol/l}$ af forbindelsen A blev bestemt til 5 nmol/l , mens ED_{50} -værdien i nærværelse af 10 $\mu\text{mol/l}$ af forbindelsen B blev bestemt til 15,5 nmol/l (kontrol 29 nmol/l). Potenseringen af isoprenalin-virkningen var således mere udpræget i nærværelse af forbindelsen A end i nærværelse af forbindelsen B.

30

35

3. Sammenligning af virkningerne på isolerede hjerter ifølge Langendorff

3.1. Positiv inotrop virkning

Fig. 3 illustrerer et repræsentativt forsøg. De på grundlag af 5-6 enkeltforsøg beregnede middelværdier for ED_{50} andrager 13,0 $\mu\text{mol/l}$ for forbindelsen A og 9,6 $\mu\text{mol/l}$ for forbindelsen B. Forbindelserne A og B bevirker hver især en dosisafhængig forøgelse af kontraktionskraften.

3.2. Koronarstrømningsforøgende virkning

Repræsentative enkeltforsøg er vist på fig. 4. Forbindelsen A og forbindelsen B bevirkede hver især en dosisafhængig forøgelse af koronarstrømningen gennem de isolerede hjerter. Middelværdien af ED_{50} for denne virkning lå på 12,3 $\mu\text{mol/l}$ for forbindelsen A og på 18,9 $\mu\text{mol/l}$ for forbindelsen B.

Den maksimale stigning i koronarstrømningen, som blev opnået, var 77 % for forbindelsen A, hvilket var signifikant højere ($p < 0,05$) end hos forbindelsen B (49 %).

3.3 Frekvensforøgende virkning

Repræsentative enkeltforsøg er vist på fig. 5. Begge testforbindelser (forbindelse A og forbindelse B) fremkaldte en dosisafhængig forøgelse af hjertefrekvensen. Den halvmaximale effekt opnåedes for forbindelsen A ved 11,1 $\mu\text{mol/l}$ og for forbindelsen B ved 12,9 $\mu\text{mol/l}$. Den maksimale frekvensforøgelse var 48 % for forbindelsen A; denne forøgelse var signifikant højere ($p < 0,05$) end forøgelsen opnået med forbindelsen B (ca. 21 %).

3.4 Tidsmæssigt forløb af ophøret af virkningen på isolerede hjerter

5 Med hensyn til den positive inotrope virknings ophør efter endt infusion er det ikke muligt at fastslå nogen forskel imellem de testede substanser. Slutværdien blev i hvert enkelt tilfælde opnået 2-3 minutter efter afbrudt infusion. Den koronarstrømningsforøgende virkning aftager, således som det fremgår af fig. 6. Den stærkere koronarstrømningsforøgende virkning af forbindelsen A i 10 forhold til forbindelsen B lod sig også efter endt infusion opretholde i længere tid end virkningen af forbindelsen B. Koronarstrømningen var stadig forøget med 14 %, altså klart over udgangsværdien, 5 minutter efter afbrydelse af infusionen med forbindelsen A, hvorimod den 15 stigning i koronarstrømningen, som fremkaldes af forbindelsen B, allerede efter gennemsnitlig 4 minutter er faldet til udgangsværdien. Den frekvensforøgende virkning af forbindelsen A faldt efter afsluttet infusion med omtrent 20 samme hastighed som virkningen af forbindelsen B.

C. Sammenfatning

25 Forbindelsen A har vist sig at virke forøgende på kontraktionskraften, såvel i det isolerede forkammer som i ventriklen (måling på det isolerede hjerte ifølge Langendorff).

30 Det var ikke muligt at fastslå nogen forskel imellem forbindelsen A og forbindelsen B i henseende til den positive inotrope virkning. Efter afsluttet infusion af den aktive forbindelse i de isolerede hjerter faldt den positive inotrope virkning lige hurtigt hos begge forbindelser.

35 Såvel forbindelsen A som forbindelsen B viste sig at forstærke den positive inotrope virkning af isoprenalin. Dosis-aktivitetskurven var i nærværelse af forbindelsen A

mere udpræget end i nærværelse af forbindelsen B. Denne
potensering af isoprenalinets virkning tyder på at begge
testforbindelser fremkalder en hæmning af phosphodi-
esterasen.

5

Den koronarstrømningsforøgende virkning af forbindelsen A
på isolerede hjerter var (med hensyn til det opnåede
virkningsmaximum) mere udpræget end virkningen af forbin-
delsen B. Efter endt tilførsel af testforbindelsen skete
10 faldet med hensyn til den positive chronotrope virkning
lige hurtigt hos begge testforbindelser.

15

Ved den samme positive inotrope virkning kunne man hos
forbindelsen A konstatere en kraftigere positiv chrono-
trop virkning i sammenligning med forbindelsen B. Man
kunne også fastslå en kraftigere koronarstrømningsfor-
øgende virkning og en udpræget potensering af isoprena-
lin-virkningen.

20

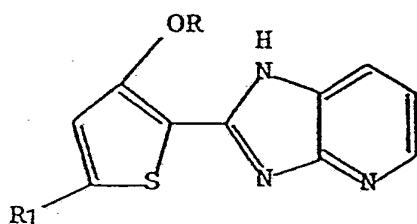
25

30

35

P a t e n t k r a v:

1. 2-(2-Thienyl)-imidazo[4,5-b]pyridiner, k e n d e-
5 t e g n e t ved, at de har den almene formel



(I),

15 hvori R betegner methyl eller ethyl, og R₁ betegner me-
thylthio eller methylsulfinyl, og farmaceutisk acceptable
syreadditionssalte deraf

2. 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-
20 b]pyridin og hydrochloridet deraf.

3. 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo-
[4,5-b]pyridin og hydrochloridet heraf.

25 4. Farmaceutisk formulering, k e n d e t e g n e t ved,
at den indeholder en forbindelse ifølge ethvert af krave-
ne 1-3 i kombination med et farmaceutisk acceptabelt bær-
erstof.

30

35