



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020362A A2

HR P20020362A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 25.04.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 29.02.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/10126

Datum podnošenja međunarodne prijave 14.10.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/30327

Datum međunarodne objave 03.05.2001.

(31) Broj prve prijave: 199 51 701.0 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.10.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main, DE

(72) Izumitelji:

Andreas Weichert, Leipziger Strasse 21, 63329 Egelsbach, DE

Udo Albus, Am Römerkastell 9, 61197 Florstadt, DE

Hans-Willi Jansen, Distelweg 25, 65527 Niedernhausen, DE

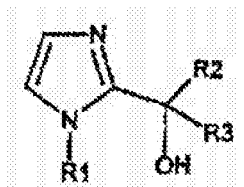
(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

UPOTREBA 2-IMIDAZOLIL-SUPSTITUIRANIH KARBINOLA ZA PROIZVODNJU LIJEKA ZA LIJEČENJE ILI PROFILAKSU BOLESTI UZROKOVANIH ISHEMIJSKIM STANJIMA

(57) Sažetak: Izum se odnosi na upotrebu 3-imidazolil supstituiranih karbinola (I)

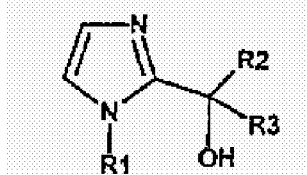


i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja. U formuli (I), R1, R2 i R3 imaju značenja opisana u patentnim zahtjevima.

HR P20020362A A2

OPIS IZUMA

Nedavno su objavljene patentne prijave u kojima se zahtijevaju spojevi formule I



U DE-OS 23 05 212 su opisani spojevi slične konstitucije s analgetičkim, anorektičkim, antiflogističkim i antipiretičkim djelovanjem. U DE-OS 2164919 se zahtjeva antikolesteremijski učinak tih spojeva. U WO 97 49 704 su opisani predstavnici tog razreda spojeva u indikaciji bolesti raka, pri čemu oni zahvaćaju u izmjenu vitamina A i kisika. U JP 63270665 je opisano njihovo djelovanje protiv čira.

U nijednoj od tih publikacija nema naznake o djelovanju ovih spojeva kod ishemijskih stanja.

Izum se odnosi na upotrebu s 2-imidazol-supstituiranih karbinola I i njihovih farmaceutski podnošljivih soli, u kojoj formuli

R1 je ravan ili razgranati C₁-C₈-alkil ili fenil-(CH₂)_m-;

m je nula, 1 ili 2;

pri čemu fenilna jezgra nije supstituirana ili nosi jedan do tri supstituenta iz skupine koju čine F, Cl, CH₃ ili CH₃O,

R² i R³ predstavljaju ravan ili razgranati C₁-C₆-alkil ili fenil, pri čemu fenilna jezgra nije supstituirana ili nosi jedan do tri supstituenta iz skupine koju čine F, Cl, CH₃ ili CH₃O; ili

R² i R³ mogu zajedno tvoriti (C₅-C₆)-prsten, koji nije supstituiran ili su oni kondenzirani na fenilni prsten, za proizvodnju lijeka za terapiju ili profilaksu ishemijskih stanja.

Upotrebljavaju se ponajprije spojevi I, u kojima:

R1 predstavlja ravan ili razgranati C₄-C₆-alkil, fenil ili benzil, pri čemu fenilna jezgra nije supstituirana ili ona nosi jedan do tri supstituenta iz skupine koju čine F, Cl, CH₃ ili CH₃O;

R2 i R3 predstavljaju ravan ili razgranati C₁-C₆-alkil ili fenil, pri čemu fenilna jezgra nije supstituirana ili nosi jedan do tri supstituenta iz skupine koju čine F, Cl, CH₃ ili CH₃O; ili

R2 i R3 zajedno sa C atomom na koji su oni povezani tvore fluoren.

Ako jedan od tri supstituenta R1, R2 ili R3 sadrži središte asimetrije, tada u izum spadaju kako spojevi S konfiguracije, tako također i spojevi R konfiguracije. Spojevi koji se upotrebljavaju prema izumu mogu biti prisutni kao optički izomeri, kao diastereoizomeri, kao racemati ili kao njihove smjese.

Ovi već poznati spojevi iznenađujuće se odlikuju inhibicijom izmjene Na⁺/H⁺. Time su oni zbog njihovih farmakoloških svojstava posebno prikladni kao anti-aritmijski lijekovi s kardioprotektivnom komponentom za profilaksu infarkta i za liječenje infarkta kao i za liječenje angine pectoris, pri čemu oni također preventivno inhibiraju ili jako sprečavaju patofiziološke procese kod nastanka ozljeda uzrokovanih ishemijom, posebno kod pojave srčanih aritmija uzrokovanih ishemijom. Zbog njihovog zaštitnog učinka protiv patoloških hipoksičkih i ishemijskih situacija, spojevi formule I, zbog inhibicije staničnog mehanizma izmjene Na⁺/H⁺ mogu se upotrijebiti kao lijek za liječenje svih akutnih ili kroničnih ozljeda izazvanih ishemijom ili time primarno ili sekundarno induciranih bolesti. To se odnosi na njihovu upotrebu kao lijeka za operativne zahvate, npr. kod transplantacija organa, pri čemu se ovi spojevi mogu upotrijebiti također za zaštitu organa u darovatelju prije i tijekom uzimanja, za zaštitu izvađenih organa, na primjer pri obradi ili njihovom odlaganju u kupelji fiziološke otopine, kao također pri prenošenju u organizam primaoca. Ovi spojevi su također dragocjeni lijekovi protektivnog djelovanja kod provedbe angioplastičnih operativnih zahvata na, primjer na srcu, kao također na perifernim žilama. U skladu s njihovim protektivnim djelovanjem protiv ozljeda induciranih ishemijom, spojevi prema izumu mogu se također prikladno upotrijebiti kao lijekovi za liječenje ishemija nervnog sistema, posebno središnjeg nervnog sistema, pri čemu su oni prikladni npr. za liječenje udara kapi ili moždanog edema. Nadalje, spojevi formule I također su prikladni za liječenje oblika šoka, kao na primjer alergijskog, kardiogenog, hipovolemijskog i bakterijskog šoka.

Prema izumu upotrijebljeni spojevi su učinkoviti inhibitori staničnih natrij-proton-antiportera (izmjenjivači Na⁺/H⁺), koji su povišeni kod brojnih oboljenja (esencijalna hipertenzija, ateroskleroza, dijabetes itd.) također i u takovim stanicama koje su lako dostupne mjerenju, kao na primjer u eritrocitima, trombocitima ili leukocitima. Zbog toga su spojevi prema izumu prikladni kao istaknuto i jednostavno znanstveno sredstvo, na primjer za njihovu upotrebu kao dijagnostika za određivanje i razlikovanje određenih oblika hipertenzije, ali također i ateroskleroze, dijabetesa, itd. Nadalje, spojevi formule I prikladni su za preventivnu terapiju za sprečavanje geneze visokog krvnog tlaka, na primjer esencijalne hipertenzije.

Pri tome, lijek koji sadrži spoj I može se dati oralno, parenteralno, intravenski, rektalno ili inhalacijom, pri čemu najpovoljnija aplikacija ovisi u svakom slučaju o pojavnosti bolesti. Pri tome, spojevi I mogu doći u primjenu sami ili zajedno s galenskim pomoćnim tvarima, i to kako u veterini, tako također u humanoj medicini.

5 Izbor pomoćnih tvari koje su prikladne za željenu formulaciju lijeka stručnjaku je moguć na temelju njegovog stručnog znanja. Osim otapala, sredstava za tvorbu gela, osnove za čepiće, pomoćnih tvari za čepiće mogu se upotrijebiti i drugi nosači aktivne tvari kao, na primjer, antioksidanti, disperzanti, emulgatori, sredstva protiv pjenjenja, sredstva za korekciju okusa, konzervansi, sredstva za pospješivanje otapanja ili bojila.

10 Za oralni oblik aplikacije aktivni spojevi I se pomiješaju s dodatnim tvarima koje su prikladne za tu svrhu, kao što su nosači, stabilizatori ili inertna sredstva za razrjeđivanje i uobičajenim postupcima se dovedu oblike prikladne za davanje, kao tablete, dražeje, utične kapsule, vodene, alkoholne ili uljne otopine. Kao inertni nosači mogu se upotrijebiti npr. guma arabika, magnezijev oksid, magnezijev karbonat, kalijev fosfat, mliječni šećer, glukoza ili škrob, naročito kukuruzni škrob. Pri tome, pripravak se može proizvesti kako kao suhi, tako također i kao mokri granulat. Kao uljni
15 nosači ili kao otapala u obzir dolaze, na primjer, biljna ili životinjska ulja, kao suncokretovo ulje ili riblje jetreno ulje.

Za supkutanu ili intravensku aplikaciju aktivni spojevi I, prema potrebi zajedno s uobičajenim tvarima za tu svrhu kao što su sredstva za pospješivanje otapanja, emulgatori ili druge pomoćne tvari, se dovedu u otopinu, suspenziju ili emulziju. Kao otapala u obzir dolaze npr. voda, fiziološka otopina NaCl ili alkoholi, npr. etanol, propanol, glicerol, te
20 također otopine šećera kao otopina glukoze ili otopina manita, ili također mješavina različitih navedenih otapala.

Kao farmaceutska formulacija za davanje u obliku aerosola ili spreja prikladne su npr. otopine, suspenzije ili emulzije aktivne tvari formule I upotrijebljene prema izumu u farmaceutski nedvojbenom otapalu, kao što je posebno etanol ili voda, ili mješavina takovih otapala.

25 Formulacija može prema potrebi sadržavati još i druge farmaceutske pomoćne tvari kao tenzide, emulgatore i stabilizatore, te potisni plin. Takav pripravak sadrži aktivnu tvar obično koncentracijom od pribl. 0,1 do 10, naročito od pribl. 0,3 do 3 mas. %.

30 Doziranje aktivne tvari formule I pri aplikaciji i učestalost davanja ovise o jačini aktivne tvari formule I i o trajanju djelovanja upotrijebljenih spojeva; osim toga, ono također ovisi i o vrsti i jačini bolesti koju se liječi te o spolu, starosti, težini i pojedinačnoj reakciji liječenog sisavca.

U prosjeku, dnevna doza spoja formule I za pacijenta teškog pribl. 75 kg iznosi najmanje 0,001 mg/kg, ponajprije 0,01 mg/kg, do najviše 10 mg/kg, ponajprije 1 mg/kg tjelesne težine. Kod akutnog izbijanja bolesti, eventualno neposredno nakon pretrpljenog srčanog infarkta, može biti potrebno također i više, a prije svega češće doziranje, npr. do 4 pojedinačne doze dnevno. Posebno kod i.v. aplikacije, eventualno kod pacijenta na intenzivnoj njezi, može biti potrebno i do 200 mg dnevno.

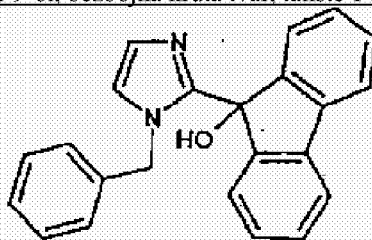
40 EKSPERIMENTALNI DIO

Popis kratica

RT	sobna temperatura
EE	etil acetat (EtOAc)
45 tal.	talište
THF	tetrahidrofuran
ekv.	ekvivalent

Primjer 1

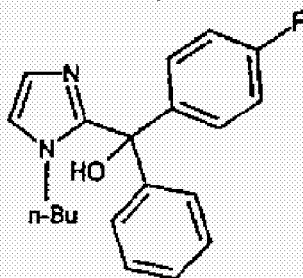
9-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-9H-fluoren-9-ol, bezbojna kruta tvar, talište 149°C, $M^+ + H = 339$.



K N-benzil-imidazolu u THF-u pri -70°C doda se 1,2 ekv. n-butil-litija. U roku od jednog sata pusti se zagrijati na -20°C i zatim se ponovno ohladi na -70°C. Nakon dodatka 1 ekv. fluorenona u THF-u u roku od 5 h pusti se zagrijati na sobnu temperaturu. Zatim slijedi vodena obrada, ekstrakcija s EE, i zatim sušenje organske faze preko magnezijevog sulfata i isparavanje otala, nakon čega se dobije kruti žućkasti ostatak. On se protirja s dietil eterom, nakon čega se dobile krutu tvar koju se odsisa.

Primjer 2

(1-butil-1H-imidazol-2-il)-fenil-4-fluorfenil-karbinol, bezbojna kruta tvar, tal. 138°C, $M^+ + H^+ = 325$.



Naslovni spoj je dobiven postupkom opisanim pod 1) upotrebom N-n-butil-imidazola i 4-fluorfenil-fenil-ketona.

Farmakološki podaciInhibicija Na^+/H^+ -izmjenjivača u eritrocitima kunića

Bijeli novozelandski kunići (Ivanovas) primali su standardnu hranu s 2% kolesterina tijekom šest tjedana da bi se aktiviralo izmjenu Na^+/H^+ i tako moglo plamenom fotometrijom odrediti dotok Na^+ u eritrocite putem izmjene Na^+/H^+ . Krv je uzeta iz usnih arterija i zgrušavanje je spriječeno dodatkom 25 IE kalij-heparina. Dio svakog uzorka je upotrijebljen za dvostruko određivanje hematokrita centrifugiranjem. Alikvoti od po 100 μ l poslužili su za mjerenje početnog sadržaja Na^+ u eritrocitima.

Da bi se odredilo dotok natrija osjetljiv prema amiloridu, 100 μ l svakog uzorka krvi inkubirano je u 5 ml hiperosmoticke otopine sol/saharoze (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 saharoze, 0,1 ouabaina, 20 tris-hidroksimetil-amino-metan) pri pH 7,4 i 37°C. Nakon toga su eritrociti isprani tri puta s ledeno hladnom otopinom $MgCl_2$ -ouabaina (mmol/l: 112 $MgCl_2$, 0,1 ouabaina) i hemolizirani u 2,0 ml destilirane vode. Intracelularni sadržaj natrija određen je plamenom fotometrijom.

Neto dotok Na^+ izračunat je iz razlike početne vrijednosti natrija i sadržaja natrija u eritrocitima nakon inkubacije. Dotok natrija koji se može inhibirati s amiloridom dobije se iz razlike sadržaja natrija u eritrocitima nakon inkubacije sa i bez amilorida 3×10^{-4} mol/l. Na taj način postupilo se je i sa spojevima prema izumu.

Rezultati

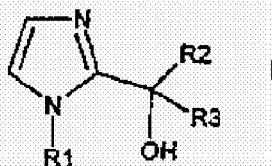
Inhibicija izmjenjivača Na^+/H^+ :

Primjer IC_{50} (μ mol/l)

1	9,3
2	<50

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Upotreba spoja I,



u kojoj

R1 je ravan ili razgranati C₁-C₈-alkil ili fenil-(CH₂)_m;

m je nula, 1 ili 2;

pri čemu fenilna jezgra nije supstituirana ili nosi jedan do tri supstituenta iz skupine koju čine F, Cl, CH₃ ili CH₃O,

R2 i R3 predstavljaju ravan ili razgranati C₁-C₆-alkil ili fenil,

pri čemu fenilna jezgra nije supstituirana ili nosi jedan do tri supstituenta iz skupine koju čine F, Cl, CH₃ ili CH₃O;

ili

R2 i R3 mogu zajedno tvoriti (C₅-C₆)-prsten, koji nije supstituiran ili su oni kondenzirani na fenilni prsten, i njegovih farmaceutski podnošljivih soli, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu bolesti uzrokovanih ishemijskim stanjem.

2. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu srčanog infarkta.

3. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu angine pektoris.

4. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja srca.

5. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja perifernog i središnjeg nervnog sistema i udara kapi.

6. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja perifernih organa i udova.

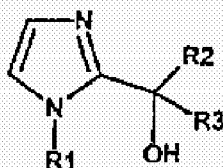
7. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje stanja šoka.

8. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za upotrebu pri kirurškim operacijama i transplantacijama organa.

9. Upotreba spoja I prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da se on koristi za proizvodnju lijeka za konzerviranje i odlaganje transplantata za kirurške zahvate.

SAŽETAK

Izum se odnosi na upotrebu 3-imidazolil supstituiranih karbinola (I)



i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja. U formuli (I), R1, R2 i R3 imaju značenja opisana u patentnim zahtjevima.