

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000312 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/421**,
31/506, 31/47, 31/496, A61P 19/00, 1/00, 25/00

(74) **Anwalt: GOSMANN, Martin**; Solvay Pharmaceuticals
GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006319

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Juni 2003 (16.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
02013387.2 19. Juni 2002 (19.06.2002) EP

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH** [DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): RUPP, Heinz** [DE/DE]; Dusslingerstrasse 24, 72810 Gomaringen (DE). **EISELE, Bernd** [DE/DE]; Breslauer Strasse 11, 30880 Laatzen (DE). **ZIEGLER, Dieter** [DE/DE]; Muggenwinkel 44, 30966 Hemmingen (DE). **JÄGER, Bodo** [DE/DE]; Lindenstrasse 33, 30559 Hannover (DE). **MAISCH, Bernhard** [DE/DE]; Feldbergstrasse 45, 35043 Marburg (DE).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** MEDICAMENT FOR THE TREATMENT OF DISEASES REQUIRING INHIBITION OR A REDUCTION IN THE ACTIVITY OF PH VALUE-REGULATING BICARBONATE TRANSPORTER PROTEINS

(54) **Bezeichnung:** ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON EINE INHIBITION ODER AKTIVITÄTSVERMINDERUNG VON PH-WERT-REGULIERENDEN BIKARBONAT-TRANSPORTER-PROTEINEN ERFORDERNDEN ERKRANKUNGEN

(57) **Abstract:** Disclosed is the use of selective imidazoline receptor agonists, particularly moxonidine, rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847, and BU-98008, and the physiologically acceptable salts thereof, for the production of pharmaceutical preparations used for treating and/or preventing functional disturbances and/or diseases in larger mammals or humans, which require inhibition or a reduction in the activity of proteins that regulate the intracellular pH value and belong to the superfamily of bicarbonate transporters, particularly diseases which affect the bones as a result of an undesired bone resorption level, especially osteoporosis, diseases of the gastrointestinal tract, especially gastric ulcers, and neural and/or neuropsychiatric diseases that are related to a pathologically modified, preferably an increased, neural activity, preferably depression, Alzheimer's, eating disorders, and schizophrenia.

(57) **Zusammenfassung:** Es wird die Verwendung von Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten, insbesondere von Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in grösseren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern, insbesondere von Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Mass an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, von Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüre, und von neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Erkrankungen, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, vorzugsweise Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie, beschrieben.

WO 2004/000312 A2

Arzneimittel zur Behandlung von eine Inhibition oder Aktivitätsverminderung von pH-Wert-regulierenden Bikarbonat-Transporter-Proteinen erfordernden Erkrankungen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern, und zur Herstellung von für diese Behandlung und/oder Prophylaxe geeigneten Arzneimitteln.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue pharmazeutische Zubereitungen zu entwickeln, welche geeignet sind zur Behandlung von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern. Insbesondere besteht die Aufgabe darin, Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen bereitzustellen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüre, und neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Erkrankungen, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, insbesondere Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie.

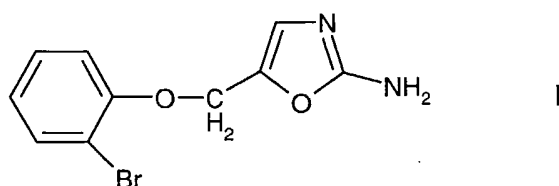
Erfindungsgemäß werden zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüre, und neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Krankheiten, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, insbesondere Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie, selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze verwendet.

Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten eignen sich Salze mit anorganischen Säuren, beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, oder mit organischen Säuren, beispielsweise niederen aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren wie Essigsäure, Fumarsäure oder Weinsäure oder aromatischen Carbonsäuren wie z.B. Salicylsäure.

Verbindungen, die Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten darstellen, sind zum Beispiel aus den Europäischen Patentanmeldungen EP 0 710 658 und EP 0 846 688, sowie aus den PCT Anmeldungen WO 01/41764 und WO 00/02878 bereits bekannt, ohne damit die Gruppe der selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten einzuschränken. Die in der Europäischen Patentanmeldung EP 0 710 658 beschriebenen neuen 5-(Aryloxymethyl)-Oxazolin Derivate zeichnen sich durch eine selektive Affinität für den Imidazolin Rezeptor des Typs 1 aus. In der Europäischen Patentanmeldung EP 0 846 688 werden neue Imidazolin-Derivate beschrieben, die Bindungsaffinität zu Imidazolin Rezeptoren besitzen, aber kaum Affinität zu den adrenergen Rezeptoren aufweisen. Die PCT Anmeldung WO 01/41764 beschreibt neue Isochinolin und Chinolin Derivate, die Affinität für Imidazolin Rezeptoren besitzen. Die PCT Anmeldung WO 00/02878 offenbart neue β -Carbolin Derivate als potentielle Liganden für Imidazolin Rezeptoren. Die besagten Verbindungen können auf an sich bekannte

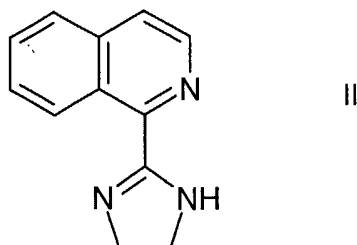
Weise nach den in den vorgenannten Patentanmeldungen beschriebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren hergestellt werden.

Aus den oben angeführten Patentanmeldungen seien insbesondere die folgenden Verbindungen genannt, die Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten darstellen. Zunächst sei die Verbindung 5-[(2-Bromphenoxy)methyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin (S-23515) der Formel I



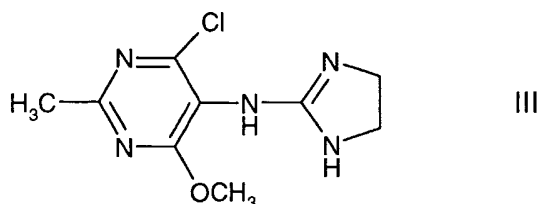
genannt, die zu den in der oben angeführten Europäischen Patentanmeldung EP 0 710 658 beschriebenen 5-(Aryloxymethyl)-Oxazolin Derivaten gehört.

Weiterhin sei die Verbindung 1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-isochinolin (BU98008) der Formel II



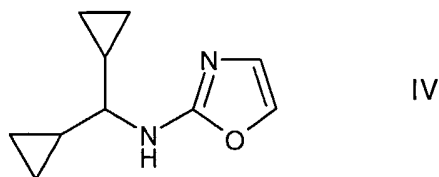
genannt, die zu den in der oben angeführten PCT Anmeldung WO 01/41764 beschriebenen Isochinolin und Chinolin Derivaten gehört. Die genannten Verbindungen können auf an sich bekannte Weise nach den in den vorgenannten Patentanmeldungen beschriebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren hergestellt werden.

Weiterhin zählen insbesondere die in der deutschen Patentanmeldung Nr. 28 49 537 beschriebenen 5-[(2-Imidazolin-2-yl)-amino]-pyrimidin-Derivate, die blutdrucksenkende Eigenschaften aufweisen, zu der Gruppe der Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten. Hier sei insbesondere die Verbindung 4-Chlor-5-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-amino]-6-methoxy-2-methylpyrimidin (= Moxonidin) der Formel III



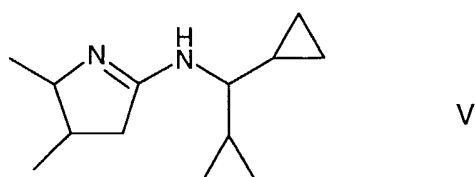
genannt. Moxonidinhaltige pharmazeutische Zubereitungen sind als Antihypertensiva unter den Markennamen Physiotens® im Handel erhältlich und werden medizinisch als Antihypertensivum eingesetzt. Aus dem Stand der Technik ist hinlänglich bekannt, dass es sich bei Moxonidin um einen selektiven Liganden des Imidazolin Rezeptors des Typs I handelt (siehe auch z.B. [Ernsberger (2000) Pharmacology of moxonidine: an I1-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 35:S27-41]). Die oben genannten Verbindungen können auf an sich bekannte Weise nach den in der vorgenannten Patentanmeldung beschriebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren hergestellt werden.

Weiterhin gehören die in der deutschen Patentanmeldung Nr. 23 62 754 beschriebenen Cyclopropylmethylamine, die blutdruckvermindernde Eigenschaften besitzen, zu der Gruppe der Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten. Hier sei insbesondere die Verbindung N-(Dicyclopropylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin (Rilmendine) der Formel IV



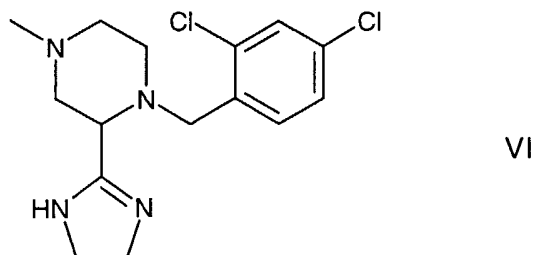
genannt. Dass es sich bei Rilmendine um einen selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten handelt, ist aus dem Stand der Technik hinlänglich bekannt (siehe z. B. [Bock et al. (1999) Analysis of the receptor involved in the central hypotensive effect of rilmenidine and moxonidine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 359:262-71]). Die oben genannten Verbindungen können auf an sich bekannte Weise nach den in der vorgenannten Patentanmeldung beschriebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren hergestellt werden.

Desweiteren gehören die in der Europäischen Patentanmeldung EP 1 101 756 beschriebenen neuen Aminopyrrolin Derivate, die für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, u.a. von Bluthochdruck, geeignet sind, zu der Gruppe der Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten. Hier sei insbesondere die Verbindung cis-/trans-Dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-amin (LNP-509) der Formel V

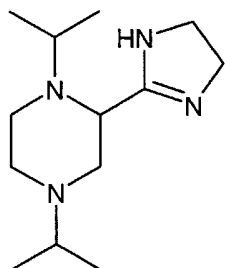


genannt. Bei LNP-509 handelt es sich um einen Liganden, der selektiv für den Imidazolin Rezeptor Typ I1 ist und hypotensive Eigenschaften besitzt [Schann *et al.* (2001) Synthesis and biological evaluation of pyrrolinic isosteres of rilmenidine. Discovery of cis-/trans-dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-amine (LNP 509), an I1 imidazoline receptor selective ligand with hypotensive activity. *J Med Chem.* 44):1588-93]. Die oben genannten Verbindungen können auf an sich bekannte Weise nach den in der vorgenannten Patentanmeldung beschriebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren hergestellt werden.

Auch die in der Europäischen Patentanmeldung EP 0 638 568 beschriebenen neuen substituierten Piperazin Derivate, die für die Behandlung von nicht-insulin abhängigem Diabetes geeignet sind, zählen zu der Gruppe der Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten. Hier seien insbesondere die Verbindung 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-methylpiperazin (PMS-812, auch als S-21663 bezeichnet) der Formel VI



oder die Verbindung 1-Methyl-4-(2,4-dichlorobenzyl)-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-piperazin, sowie die Verbindung 1,2-Diisopropyl-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-piperazin (PMS-847, auch als S-22068 bezeichnet) der Formel VII



VII

genannt. Bei PMS-812 (S-21663) und PMS-847 (S-22068) handelt es sich um Imidazolin-Derivate, die an Imidazolin Rezeptoren binden [Rondou *et al.* (1997) Design and synthesis of imidazoline derivatives active on glucose homeostasis in a rat model of type II diabetes. 1. Synthesis and biological activities of N-benzyl-N'-(arylalkyl)-2-(4',5'-dihydro-1'H-imidazol-2'-yl)piperazines. *J Med Chem.* 40:3793-803; Le Bihan *et al.* (1999) Design and synthesis of imidazoline derivatives active on glucose homeostasis in a rat model of type II diabetes. 2. Syntheses and biological activities of 1,4-dialkyl-, 1,4-dibenzyl, and 1-benzyl-4-alkyl-2-(4',5'-dihydro-1'H-imidazol-2'-yl)piperazines and isosteric analogues of imidazoline. *J Med Chem.* 42:1587-603]. Die oben genannten Verbindungen können auf an sich bekannte Weise nach den in der vorgenannten Patentanmeldung beschriebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren hergestellt werden.

Lebende Zellen sind mit Mechanismen zur Erhaltung des intrazellulären pH-Wertes ausgestattet. Zellen sind einerseits mit einer Säurebelastung aus ihrem Metabolismus konfrontiert, andererseits stellt die elektrische Potentialdifferenz an der Zellmembran eine beträchtliche treibende Kraft für den H⁺-Ionen-Einstrom in die Zellen dar. Für die Konstanthaltung des intrazellulären pH-Wertes sind vor allem zwei Mechanismen verantwortlich, die metabolische Pufferung und der Transport von Säuren und Basen durch die Zellmembran. Von besonderem Interesse sind hier solche Proteine, die Protonen- und Bikarbonat-Ionen über die Zellmembran transportieren.

Die Proteinsuperfamilie der Bikarbonat-Transporter umfasst sowohl die Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat-Austauscher (abgekürzt AE, von „anion exchange“), verschiedene Na^+ -/Bikarbonat-Cotransporter (abgekürzt NBC) als auch Na^+ -abhängige Anionen-Austauscher (abgekürzt NDAE), wie den Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat-Austauscher (abgekürzt N(D)CBE, von „ Na^+ -driven chloride/bicarbonate exchanger“). Ein Charakteristikum der meisten Bikarbonat Transporter ist, dass sie durch die Verbindung 4,4'-Diisothiocyanostilben-4,4'-disulfonat (DIDS) relativ effektiv inhibiert werden [Boron (2001) Sodium-coupled bicarbonate transporters. JOP 24(Suppl):176-81].

Der Na^+ -unabhängige Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher AE katalysiert die Freisetzung des Bikarbonat-Ions HCO_3^- aus der Zelle im Austausch gegen die Aufnahme eines Chlorid-Ions Cl^- in die Zelle. Dieser Austausch ist elektrisch neutral. Dieser Austauscher ist bekanntermaßen vor allem an der Regulation des intrazellulären pH-Wertes, des Zellvolumens und der intrazellulären Chlorid-Ionen Konzentration beteiligt. Dieser Austauscher wird generell durch intrazelluläre Alkalose aktiviert. Die Genfamilie des Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauschers umfasst bisher die drei Isoformen AE1, AE2 und AE3, die auf Aminosäureebene besonders im Carboxy-terminalen Bereich eine hohe Homologie aufweisen und sich in ihrem Expressionsmuster unterscheiden.

So werden zum Beispiel in ventrikulären Myozyten die AE Proteine durch extrazelluläre Azidose oder intrazelluläre Alkalose aktiviert. Als Reaktion auf einen Abfall des extrazellulären pH-Wertes fangen die AE Proteine an, Bikarbonat Ionen zu exportieren; als Folge stellt sich eine Abnahme des intrazellulären pH-Wertes ein. Ist der pH-Wert im Zellinnern erhöht, wird durch die Aktivität der AE Proteine der intrazelluläre pH-Wert wieder normalisiert. Während einer Ischämie des Myokards ist eine Inhibition von AE Proteinen in den ventrikulären Myozyten sehr nützlich, da der als Folge verminderte Export der intrazellulären Bikarbonat-Ionen eine intrazelluläre Azidose mit ihren negativen Konsequenzen für die Zellen verhindert.

Die $\text{Na}^+/\text{Bikarbonat}$ -Cotransporter (NBC) katalysieren den gleichzeitigen Transport von Bikarbonat HCO_3^- und Na^+ Ionen über die Zellmembran. Der Transport kann in Abhängigkeit von der exprimierten NBC-Isoform mit einer Stöchiometrie von 3:1, 2:1 oder von, elektrisch neutral, 1:1 erfolgen. Außerdem kann der Transport

nach außen (aus der Zelle hinaus) wie in der Niere oder nach innen (in die Zelle hinein) wie im Herzen, der Bauchspeicheldrüse oder im Gehirn gerichtet sein.

Die Na^+ -abhängigen Anionen-Austauscher (NDAE oder N(D)CBE) katalysieren den gleichzeitigen Transport von Bikarbonat HCO_3^- und Na^+ Ionen über die Zellmembran ins Zellinnere im Austausch gegen die Ausschleusung eines Chlorid Ions Cl^- aus der Zelle. Die NBCE's scheinen für die pH Regulation in Neuronen von größter Wichtigkeit zu sein. Die Aktivität des NDAE lässt sich demgegenüber in Neuronen, in der Niere und in Fibroblasten nachweisen [Romero et al. (2000) Cloning and characterization of a Na^+ -driven anion exchanger (NDAE1). A new bicarbonate transporter. *J Biol Chem* 275:24552-9].

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze sehr vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Insbesondere hat sich gezeigt, dass Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten Inhibitoren von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat Transporter gehörenden Proteinen darstellen und eine der Verbindung 4,4'-Diisothiocyanostilben-4,4'-disulfonat (DIDS), einem Standardinhibitor von Bikarbonat-Transporter Proteinen, ähnliche, inhibierende Wirkung aufweisen. Daraus folgt, dass Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze nicht nur, wie in den vorstehend zitierten Patentanmeldungen angegeben, selektiv an Imidazolin Rezeptoren binden und für die Behandlung von mit Imidazolin Rezeptoren verbundenen pathologischen Zuständen, wie zum Beispiel Erkrankungen im Herzkreislauf-Bereich, insbesondere Bluthochdruck, oder nicht-insulin abhängigem Diabetes, geeignet sind, sondern auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat Transporter gehörenden Proteinen erfordern, eingesetzt werden können.

Zu den durch die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen behandelbaren funktionellen Störungen oder Erkrankungen zählen insbesondere pathologische Zustände, deren Behandlung eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von

Na⁺-unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat (Cl⁻ /HCO₃⁻) Austauscher Proteinen (AE) erfordert. Des Weiteren zählen zu den durch die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen behandelbaren funktionellen Störungen oder Erkrankungen insbesondere pathologische Zustände, deren Behandlung eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von Na⁺-/Bikarbonat (Na⁺ /HCO₃⁻) Cotransporter Proteinen (NBC) erfordert. Weiterhin zählen zu den durch die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen behandelbaren funktionellen Störungen oder Erkrankungen insbesondere pathologische Zustände, deren Behandlung eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von Na⁺-abhängigen Chlorid-/Bikarbonat (Cl⁻ /HCO₃⁻) Austauscher Proteinen (NDAE und N(D)CBE) erfordert.

Die pharmakologische Bewertung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, die Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten darstellen, zeigte insbesondere, dass Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen oder Krankheitsbildern der Knochen geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind.

Die menschlichen Knochen unterliegen einem fortwährenden dynamischen Umbauprozess, der Knochenresorption und Knochenaufbau beinhaltet. Diese Prozesse werden von dafür spezialisierten Zelltypen gesteuert, Knochenaufbau beruht auf der Ablagerung von Knochenmatrix durch Osteoblasten, während Knochenresorption auf dem Abbau von Knochenmatrix durch Osteoklasten beruht. Die Mehrzahl der Knochenerkrankungen basiert auf einem gestörten Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption. So ist die Krankheit Osteoporose gekennzeichnet durch einen Verlust an Knochenmatrix. Bei Osteoklasten, den wichtigsten am Knochenresorptionsprozess beteiligten Zellen, handelt es sich um polarisierte Zellen mit einer spezialisierten Region auf der zur Knochenoberfläche hin gewandten Seite, der sogenannten „geriffelten Kante“ (aus dem engl. „ruffled border“), siehe Fig. 1. Zwischen der „geriffelten Kante“ und der Knochenoberfläche befindet sich die Resorptionslakune. Die Osteoklasten transportieren Protonen durch eine H⁺-ATPase vom Vakuolentyp über die „geriffelte Kante“ in die Resorptionslakune, so dass die in ihr befindliche Flüssigkeit angesäuert wird. Die saure Umgebung bewirkt, auch im Zusammenspiel mit zusätzlich in die Resorptionslakune sezernierten proteolytischen Enzymen, eine Auflösung des Knochenmaterials und damit einen Abbau des

Knochens. Im Osteoklasten selbst erfolgt die Bereitstellung der Protonen über die Hydratation von CO_2 und anschließende Dissoziation in Protonen und Bikarbonat-Ionen. Der ständige Abtransport von Protonen aus der Zelle führt zu einer intrazellulären Alkalisierung, die mit einem intrazellulären Überschuss von Bikarbonat-Ionen einhergeht. Die Ausschleusung der Bikarbonat Ionen erfolgt über das auf der anderen Zellseite des Osteoklasten lokalisierte AE Protein durch die gleichzeitige Aufnahme von Chlorid-Ionen. Die Elektroneutralität wird durch den parallel zum Protonen Transport erfolgenden Transport der Cl^- Ionen auf der Knochen Seite bewahrt. Eine Reduktion der Aktivität des AE Proteins reduziert nachgewiesenermaßen den Prozess der Knochenresorption [Teti *et al.* (1989) Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. *J Clin Invest.* 83:227-33; Hall *et al.* (1989) Optimal bone resorption by isolated rat osteoclasts requires chloride/bicarbonate exchange. *Calcif Tissue Int.* 45:378-80].

Demnach sind die erfindungsgemäß verwendeten Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten, da sie durch die Reduktion der Aktivität des AE Proteins der Osteoklasten die Knochenresorption durch die Osteoklasten reduzieren bzw. inhibieren, insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen oder Krankheitsbildern der Knochen geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind. Knochenkrankheiten gegen die Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten bevorzugt eingesetzt werden können, sind insbesondere Osteoporose, Hypercalcämie, Osteopenie, beispielsweise hervorgerufen durch Metastasen, Zahnerkrankungen, Hyperparathyroidismus, periarticulare Erosionen bei rheumathoider Arthritis und die Paget'sche Krankheit. Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Selektiven Imidazolin Rezeptor Antagonisten zur Linderung, Vermeidung oder Therapie von Knochenerkrankungen, die durch Glucocorticoid-, Steroid- oder Corticosteroid-Therapie oder durch einen Mangel an Sexualhormon(en) hervorgerufen werden, eingesetzt werden. Alle diese Erkrankungen sind durch Verlust von Knochensubstanz gekennzeichnet, der auf dem Ungleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau beruht.

Die pharmakologische Bewertung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, die Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten darstellen, zeigte insbesondere, dass Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten zur Herstellung von pharmazeuti-

schen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen oder Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, z.B. Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren, Hypersekretion von Magensäure und Reisekrankheit, geeignet sind.

Tatsächlich besitzen die Parietalzellen des Magens einen basolateralen AE (Isoform AE2) dessen Aktivität für die Aufrechterhaltung der Magensäuresekretion durch die apikale H^+/K^+ ATPase essentiell ist [Muallem *et al.* (1988) Activation of the Na^+/H^+ and Cl^-/HCO_3^- exchange by stimulation of acid secretion in the parietal cell. *J Biol Chem.* 263:14703-11]. Eine Inhibition dieses AE Proteins führt zu einer verminderten Sekretion von Magensäure. Die Epithelzellen des Dickdarms besitzen ein apikales AE Protein, das in die Sekretion von Wasser und Bikarbonat involviert ist und das die Bindungsstelle des Cholera Toxins darstellt.

Die pharmakologische Bewertung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen, die Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten darstellen, zeigte insbesondere, dass Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von neuronalen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, geeignet sind, wie zum Beispiel Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen (Anorexia), Schizophrenie, Agitiertheit (motorische und affektive Unruhe), Angstzustände, Schlafstörungen, Epilepsie, und, allgemeiner, auf veränderter Dopamin-Freisetzung beruhende Krankheiten, Krankheiten in Folge von ischämisch-hypoxischen Ereignissen und altersbedingte degenerative Krankheiten.

Eine gesteigerte neuronale Aktivität führt zu einer lang anhaltenden intrazellulären Ansäuerung (Anstieg der Protonenkonzentration), welche die Zelle gegen einen neuen neuronalen Impuls refraktär macht. In diesem Zusammenhang fungieren intrazelluläre Protonen ähnlich wie neuromodulatorische Faktoren, vergleichbar mit anderen Arten von intrazellulären Botenstoffen („second messengers“) [Takahashi & Copenhagen (1996) Modulation of neuronal function by intracellular pH. *Neurosci Res.* 24:109-16; Trapp *et al.* (1996) Acidosis of rat dorsal vagal neurons in situ during spontaneous and evoked activity. *J Physiol.* 496:695-710]. Um diese refraktären

Bedingungen zu überwinden, muss die intrazelluläre Ansäuerung wieder neutralisiert werden, d.h. es muss eine Anhebung des abgesenkten intrazellulären pH-Wertes auf einen physiologisch neutralen pH-Wert erfolgen. Für diese Neutralisierung sind Anionen Austauscher Proteine wie der NDAE und der N(D)CBE verantwortlich, und auch die Anwesenheit von extrazellulären Bikarbonat-Ionen ist hierfür essentiell [Canzoniero et al. (1996) Recovery from NMDA-induced intracellular acidification is delayed and dependent on extracellular bicarbonate. *Am J Physiol.* 270:C593-9]. Eine Inhibition dieser Austauscher führt zu einer Verlangsamung der Neutralisierung des intrazellulären pH-Wertes, d.h. die intrazelluläre Protonen-Konzentration bleibt länger erhöht; als Konsequenz davon sind die Zellen noch länger gegen einen neuen neuronalen Impuls refraktär [Bonnet *et al.* (2000) Alteration of intracellular pH and activity of CA3-pyramidal cells in guinea pig hippocampal slices by inhibition of transmembrane acid extrusion. *Brain Res.* 872:116-24].

Soweit die Erfindung die Behandlung von Störungen des Zentralnervensystems betrifft, die mit einem veränderten intrazellulären pH-Wert assoziiert sind, handelt es sich bei den entsprechenden Krankheiten vorzugsweise um die Alzheimer'sche-Krankheit, um durch die veränderte Freisetzung von Dopamin oder anderen Transmittern bedingten Krankheiten oder um durch ischämisch-hypoxische Ereignisse bedingte Krankheiten.

Bei der Alzheimer'schen-Krankheit ist die erhöhte Proliferation von Alzheimer-Lymphoblasten begleitet von einer intrazellulären Alkalisierung, die durch Inhibierung von Anionen-Austauschern, z.B. solchen ähnlich zum Na⁺/H⁺ Austauscher, beeinflusst werden kann [Urcelay E, Ibarreta D, Parrilla R, Ayuso MS, Martin-Requero A. Enhanced proliferation of lymphoblasts from patients with Alzheimer dementia associated with calmodulin-dependent activation of the na⁺/H⁺ exchanger; *Neurobiol Dis* 2001;8:289-98]. Weiterhin wurde berichtet, daß Veränderungen der Struktur von Anionen-Austauschern beim Altern und insbesondere bei der Alzheimer-Krankheit durch einen Inhibitor des Anionen-Austauschers beeinflusst werden können [Bosman GJ, Renkawek K, Van Workum FP, Bartholomeus IG, Marini S, De Grip WJ. Neuronal anion exchange proteins in Alzheimer's disease pathology. *J Neural Transm Suppl* 1998;54:248-57].

In Bezug auf Krankheiten, die auf einer veränderten Dopamin-Freisetzung beruhen, ist festzuhalten, dass die neuronale Dopamin-Freisetzung durch den intrazellulären pH-Wert moduliert wird. Die Zusammenhänge der intrazellulären Ansäuerung mit der erhöhten Dopamin-Freisetzung werden von Pothos diskutiert [Regulation of dopamine quantal size in midbrain and hippocampal neurons. Behav Brain Res 2002;130:203-7]. Die Inhibierung von Anionen-Transportern, die der Ansäuerung entgegenwirken, kann daher die Dopamin-Freisetzung beeinflussen.

Krankheiten, die aus ischämisch-hypoxischen Ereignissen resultieren, hängen wie folgt mit dem intrazellulären pH-Wert zusammen: Da eine schnelle Wiederherstellung des sauren intrazellulären pH-Wertes im Zusammenhang mit ischämisch-hypoxischen Ereignissen mit dem Austausch von H^+ gegen Na^+ durch den Na^+/H^+ Austauscher mit nachfolgender Ca^{2+} Akkumulation über den Na^+/Ca^{2+} Austauscher assoziiert ist, ist die Gefahr von Zellschädigungen erhöht. Die Inhibierung von am zellulären Na^+ Influx beteiligten Anionen-Transportern zeigt daher eine protektive Wirkung. Dieses steht im Einklang mit der zunehmenden Beobachtung, dass Inhibitoren des Na^+/H^+ Austauschers verschiedene protektive Wirkungen nach ischämisch-hypoxischen Ereignissen aufweisen [Avkiran M, Marber MS. $Na(+)/H(+)$ exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects. J Am Coll Cardiol 2002 Mar 6;39(5):747-53].

Die Erfindung umfasst die Verwendung von Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und Prophylaxe von Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, von Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere von Magengeschwüren, von neuronalen und neuropsychiatrischen Erkrankungen, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, insbesondere Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie, und außerdem von Erkrankungen, die auf einer Störung des Säure-Base-Gleichgewichts (Azidose und Alkalose) oder des hydroelektrolytischen Gleichgewichts beruhen. Insbesondere umfasst die Erfindung die Verwendung von Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und Prophylaxe von Osteoporose.

Des weiteren umfasst die Erfindung insbesondere die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008 oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern. Insbesondere umfasst die Erfindung die Verwendung einer der oben genannten Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (AE) Proteinen, von Na^+ -Bikarbonat ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteinen oder/und von Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteinen erfordern. Insbesondere umfasst die Erfindung die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008 oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, von Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüren, oder von neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Krankheiten, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, insbesondere Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie, in größeren Säugetieren oder Menschen. Des Weiteren umfasst die Erfindung insbesondere die Verwendung einer der oben angeführten Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Osteoporose in größeren Säugetieren oder Menschen.

Ferner umfasst die Erfindung die Verwendung aller vorgenannten Verbindungen, insbesondere eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008, oder

deren physiologisch verträglicher Säureadditionssalze zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von einer der vorgenannten funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, insbesondere von Osteoporose, in Frauen, die sich in der Peri- oder Postmenopause befinden.

Es wurde nun gefunden, dass Moxonidin einen inhibitorischen Effekt auf die den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen hat. Insbesondere wurde gefunden, dass Moxonidin einen selektiven Inhibitor der Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat-Austauscher (AE) Proteine darstellt. Durch die Reduktion des Austausches oder Transportes von Bikarbonat-Ionen über die Zellmembran wird der intrazelluläre pH-Wert beeinflusst. Die inhibitorische Wirkung von Moxonidin auf Bikarbonat-Transporter Proteine ist mit Wirkung von 4,4'-Diisothiocyanostilben-4,4'-disulfonat (DIDS), einer Verbindung mit völlig anderer chemischer Struktur, vergleichbar. Wegen ihrer inhibitorischen Wirkung auf Bikarbonat-Transporter Proteine eignen sich Moxonidin und dessen pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze daher insbesondere zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern. Insbesondere umfasst die Erfindung die Verwendung von Moxonidin oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen oder Erkrankungen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (AE) Proteinen, von Na^+ -/Bikarbonat ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteinen oder/und von Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteinen erfordern, insbesondere für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die im Zusammenhang stehen mit Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, mit Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, oder mit neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Krankheiten, die mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen. Insbesondere umfasst die Erfindung insbesondere die Verwendung von Moxo-

nidin oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Osteoporose in größeren Säugetieren oder Menschen. Ferner umfasst die Erfindung die Verwendung von Moxonidin oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von einer der vorgenannten funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, insbesondere von Osteoporose, in Frauen, die sich in der Peri- oder Postmenopause befinden.

In einem weiteren Aspekt umfasst die Erfindung die Verwendung von Moxonidin oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die gleichzeitige Behandlung und/oder Prophylaxe von Osteoporose und von Bluthochdruck in größeren Säugetieren oder Menschen, insbesondere in Frauen, die sich in der Peri- oder Postmenopause befinden.

Zur erfindungsgemäßen Behandlung von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen, insbesondere von Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (AE) Proteinen, von Na^+ -Bikarbonat ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteinen oder/und von Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteinen, erfordern, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, von Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüren, oder von mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängenden neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Krankheiten, insbesondere Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie, können Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten, insbesondere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008, und ganz besonders Moxonidin, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze in üblichen pharmazeutischen Zubereitungen oral, intravenös oder auch transdermal verabreicht werden.

So können Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten, insbesondere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008, und ganz besonders Moxonidin, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze in einer für die Behandlung von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen, insbesondere von Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (AE) Proteinen, von Na^+ -/Bikarbonat ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteinen oder/und von Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteinen, erfordern, insbesondere für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, von Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüren, oder von mit einer pathologisch veränderten, vorzugsweise einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen neuronalen und/oder neuropsychiatrischen Krankheiten, insbesondere Depression, Alzheimer'sche Erkrankung, Essstörungen und Schizophrenie, wirksamen Menge zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in festen oder flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein. Als Beispiele fester Präparate, die zur direkten oder verzögerten Wirkstoff-Freisetzung formuliert sein können, seien oral applizierbare Präparate wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver oder Granulate genannt, oder auch Suppositorien und Pflaster (transdermale therapeutische Systeme). Diese festen Präparate können pharmazeutisch übliche anorganische und/oder organische Trägerstoffe wie z.B. Milchzucker, Talkum oder Stärke neben pharmazeutisch üblichen Hilfsmitteln, beispielsweise Gleitmitteln oder Tabletensprengmitteln, enthalten. Im Falle von Pflastern wird der Wirkstoff in einem Wirkstoffreservoir, insbesondere z.B. einer Wirkstoffmatrix (z.B. eine Polymermatrix) untergebracht. Flüssige Präparate wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Öle und/oder Suspensionsmittel wie Polyethylenglykole und dergleichen enthalten. Es können zusätzlich weitere Hilfsstoffe zugegeben werden, wie z.B. Konservierungsmittel, Geschmackskorrigenzen und dergleichen.

Die Wirkstoffe können mit den pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in an sich bekannter Weise gemischt und formuliert werden. Zur Herstellung fester Arzneiformen können die Wirkstoffe beispielsweise mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen in üblicher Weise gemischt und nass oder trocken granuliert werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpresst werden. Diese können gewünschtenfalls in bekannter Weise dragiert werden. Pflaster bzw. transdermale therapeutische Systeme können in der üblichen Weise z.B. aus Abdeckfolie, Wirkstoffreservoir (selbsthaftend oder mit zusätzlicher Adhäsivschicht) und Abziehfolie sowohl als matrix-gesteuerte als auch membrangesteuerte (d.h. mit zusätzlicher Kontrollmembran ausgerüstete) Systeme aufgebaut werden.

Kurze Erläuterung der Zeichnung

Fig. 1: Schematische Darstellung eines Osteoklasten

Die Zeichnung zeigt eine schematische Darstellung eines Osteoklasten mit seiner „geriffelten Kante“. Zwischen der „geriffelten Kante“ und der Knochenoberfläche befindet sich die Resorptionslakune, in die Protonen (H^+) sezerniert werden. In der Zelle dissoziiert hydratisiertes CO_2 in Protonen (H^+) und Bikarbonat-Ionen (HCO_3^-). Die Bikarbonat-Ionen werden durch den Na^+ -unabhängige Chlorid-/Bikarbonat (Cl^-/HCO_3^-) Austauscher (AE) aus dem Osteoklasten transportiert. Im Gegenzug gelangen Chlorid-Ionen (Cl^-) in die Zelle.

Die pharmakologischen Wirkungen von Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten und deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalzen wurden am Beispiel des Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten Moxonidin in pharmakologischen Standardtests nachgewiesen.

Messung der Aktivität von Bikarbonat Transporter Proteinen in adulten kardialen Fibroblasten

Die Untersuchungen wurden an kardialen Fibroblasten durchgeführt, die aus dem linken Ventrikel des Myokards von 6 Wochen alten Wistar Ratten isoliert wurden. Myokard-Gewebe wurde in HBSS Medium ohne Ca^{2+} und Mg^{2+} (GibcoBRL) gelegt, in kleine Stücke zerschnitten, welche unter permanentem Schütteln für 10 min in HBSS Medium mit 1 mg/ml Kollagenase A (Roche) inkubiert wurden. Der erste Überstand wurde verworfen und der Inkubationsvorgang dreimal wiederholt, wobei der Überstand jeweils in einem Röhrchen mit 5 ml HBSS Medium gesammelt wurde. Nach Zentrifugation bei 160xg für 10 min wurde das Pellet in einer Flasche mit DMEM (GibcoBRL), versetzt mit 10% fötalem Kälberserum (FCS, von Sigma), resuspendiert. Nach 1 Stunde wurden alle Zellen, die nicht an der Flaschenwand hafteten, abgetrennt. Die Flaschen wurden in einem Luftbefeuchteten Inkubator bei 5% CO_2 und 37°C inkubiert. Kardiale Fibroblasten, die in einem typischen Monolayer wachsen, wurden mittels Standardzellkultur-Techniken kultiviert und bei Subkonfluenz in einem 1:3 Verhältnis in neue Flaschen übertragen [Brilla et al. (1994) Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J. Mol. Cell Cardiol.* 26:809-820]. Durch immunohistochemische Charakterisierung wurde ausgeschlossen, dass es sich bei den isolierten Zellen um Endothelzellen oder um vaskuläre Zellen der glatten Muskulatur, sondern um Fibroblasten handelt.

Der intrazelluläre pH-Wert einer einzelnen Zelle wurde mit Hilfe des Fluoreszenz-Markers BCECF (2',7'-Bis-(2-carboxymethyl)-5-[und -6]-carboxyfluorescein von Molecular Probes) gemessen, dessen Fluoreszenz-Intensität pH-Wert abhängig ist. Die kardialen Fibroblasten ließ man auf Glas-Objektträgern bis zur Subkonfluenz wachsen und belud sie dann mit BCECF-Acetoxymethylester. Die so vorbehandelten Fibroblasten wurden mit PBS gewaschen und dann mit verschiedenen Testlösungen vorinkubiert bzw. anschließend umspült. Dabei wurde die intrazelluläre Fluoreszenz des BCECF mit Hilfe eines invertierten Mikroskops, an das ein „PTI 710 Photonen-Counting Detection“ System (Photon Technology International) mit zwei Monochromatoren angeschlossen war, gemessen. Die Daten wurden mit Hilfe eines Fluoreszenz-Spektrometers analysiert. Die Messergebnisse – Fluoreszenzsignale – wurden unter Verwendung einer Kalibrationskurve in pH-Werte übertragen.

Zusammensetzung der Bikarbonat-Lösung: 118 mmol/l NaCl, 4.7 mmol/l KCl, 2.5 mmol/l $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 1.6 mmol/l $\text{MgCl}_2 \times 7 \text{H}_2\text{O}$, 24.9 mmol/l NaHCO_3 , 1.2 mmol/l KH_2PO_4 , 5.6 mmol/l Glucose und entweder 0,4% oder 10% FCS, äquilibriert mit 20% O_2 and 5% CO_2 für mindestens 30 min um einen pH-Wert von 7,4 sicher zustellen.

Die einzelnen Testlösungen basierten auf der oben genannten Bikarbonat-Lösung und enthielten folgende Konzentration nachstehender Verbindungen:

- 10^{-6} mol/l Guanabenz (Sigma)
- 10^{-6} mol/l bis 10^{-9} mol/l Moxonidin
- 10^{-3} mol/l H_2 -DIDS (Molecular Probes)

Eine intrazelluläre Alkalisierung der Zellen wurde durch Überspülen mit einer 5 mmol/l NH_4Cl haltigen Bikarbonat-Lösung erzielt (NH_4Cl Puls).

Das anschließende Auswaschen des NH_4Cl durch Überspülen der Zellen mit frischer Bikarbonat-Lösung führt zu einer intrazellulären Ansäuerung.

Die Messung der pH-Wert Änderung im Anschluss an eine Alkalisierung zeigt die Aktivität des Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$) Austauscher (AE) Proteins, während die Messung der pH-Wert Änderung im Anschluss an eine Ansäuerung Aufschluss über die Aktivität des Na^+ -Bikarbonat ($\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteins oder/und des Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteins gibt.

Es wird der Effekt von Moxonidin, DIDS und Guanabenz auf die Veränderung des intrazellulären pH-Wertes nach einer Alkalisierung der Zellen durch einen NH_4Cl Puls bestimmt. Hierzu werden die mit BCECF-beladenen kardialen Fibroblasten mit einer Bikarbonat-Testlösung, die eine der oben genannten Verbindungen enthielt, für 30 min vorinkubiert. Dann wird die Antwort des intrazellulären pH-Wertes der so vorbehandelten Zellen auf einen 5 mmol/l NH_4Cl Puls im zeitlichen Verlauf gemessen. Auch die während der darauffolgenden Auswaschung des NH_4Cl (intrazelluläre Ansäuerung) erfolgende pH-Wert Änderung wurde weiter im zeitlichen Verlauf gemessen. Die mit Moxonidin oder DIDS vorbehandelten Zellen zeigten im Vergleich zu

den mit Guanabenz vorbehandelten Zellen oder den nicht vorbehandelten Zellen (Kontrolle) eine deutlich langsamere Erholung nach der intrazellulären Alkalisierung. Um die inhibitorischen Effekte zu quantifizieren, wurde der prozentuale Anteil der noch vorhandenen pH-Wert Änderung bezogen auf den maximal erreichten alkalischen bzw. den maximal erreichten sauren pH-Wert berechnet. Der Anteil der noch vorhandenen pH-Wert Änderung nach Rückkehr aus dem Alkalischen wurde 5 min und 8 min nach Erreichen des maximalen alkalischen pH-Werts bestimmt, während der entsprechende Wert nach Erholung aus dem Sauren 1 min nach Erreichen des maximalen sauren pH-Werts bestimmt wurde.

Die Tabelle 1 zeigt die Wirkung von 10^{-6} mol/l Moxonidin und 10^{-6} mol/l Guanabenz auf die Veränderung der Alkalibeladung kardialer Fibroblasten nach einer intrazellulären Alkalisierung durch einen NH_4Cl Puls. Angegeben ist der prozentuale Anteil der noch vorhandenen pH-Wert Änderung, bezogen auf den maximal erreichten alkalischen pH-Wert nach 5 und 8 min. Die Werte sind Mittelwert und Standardabweichung aus 3 bis 5 Experimenten.

Tabelle 1:

	Nach 5 min	nach 8 min
Kontrolle	$24.9 \pm 14.8\%$	$14.4 \pm 10.8\%$
Moxonidine	$58.8 \pm 12.0\%$	$41.9 \pm 24.4\%$
Guanabenz	$20.6 \pm 5.2\%$	$9.9 \pm 2.7\%$

Die Dosis-Wirkungskurve des inhibitorischen Effekts von Moxonidin auf die Erholung aus dem alkalischen pH zeigte, dass Moxonidin schon in einer Konzentration von 10^{-8} mol/l eine signifikant inhibitorische Wirkung besitzt.

Des weiteren kann die Aktivität des Na^+ -/Bikarbonat ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteins oder/und des Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteins anhand ihrer Aktivierung aufgrund einer intrazellulären Ansäuerung nach der Ammonium Methode bestimmt werden [Boron & De Weer (1976) Intracellular pH transients in squid giant axons caused by CO_2 , NH_3 , and metabolic inhibitors. *J Gen Physiol.* 67:91-112].

Pharmakologischer Test bezüglich der Wirkung der Verbindungen bei krankhaften Veränderungen der Knochen

Die hemmende Wirkung der Testsubstanzen auf die Resorption von Knochenmaterial wird an einer Zellkultur von Osteoklasten aus Hühnern geprüft. Es wird sowohl die Protonensekretion in den Extrazellularraum als auch die Aktivität des AE Proteins in An- und Abwesenheit der Testsubstanzen gemessen. Die Bestimmung der Aktivität des AE Proteins erfolgt durch die Messung des cytosolischen pH-Wertes in Reaktion auf die Änderung der ionischen Zusammensetzung des extrazellulären Mediums und in Reaktion auf die Zugabe der Testsubstanzen bzw. von Kontrollsubstanzen mit bekanntermaßen inhibierender oder stimulierender Wirkung [Teti *et al.* (1989) Cytoplasmic pH regulation and chloride/bicarbonate exchange in avian osteoclasts. *J Clin Invest.* 83:227-33; Hall *et al.* (1989) Optimal bone resorption by isolated rat osteoclasts requires chloride/bicarbonate exchange. *Calcif Tissue Int.* 45:378-80].

Die hemmende Wirkung der Testsubstanzen auf die Resorption von Knochenmaterial wird in einem in vitro Test untersucht. Aus neugeborenen Ratten isolierte Osteoklasten werden in direkten Kontakt mit Scheibchen aus von Rindern stammendem Knochenmaterial gebracht und zusammen für mindestens 6 h in An- und Abwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Im Anschluss an die Inkubation wird jedes Knochenscheibchen mikroskopisch untersucht, um das Ausmaß der Knochenresorption zu bestimmen [Chambers *et al.* (1985) The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 116:234-9].

Pharmakologischer Test bezüglich der Wirkung der Verbindungen bei gastrointestinalen Geschwüren

Die hemmende Wirkung der Testsubstanzen auf die Magensäuresekretion wird an einer Kultur von Parietalzellen aus Kaninchen geprüft. Die Aktivität des AE Proteins und die damit verbundene Säuresekretion wird in An- und Abwesenheit der Testsubstanzen sowohl unter basalen Bedingungen als auch nach Stimulation der

Säureproduktion durch Zugabe bekanntermaßen stimulierender Verbindungen gemessen [Muallem *et al.* (1988) Activation of the Na⁺/H⁺ and Cl⁻/HCO₃⁻ exchange by stimulation of acid secretion in the parietal cell. *J Biol Chem.* 263:14703-11].

Die hemmende Wirkung der Testsubstanzen auf die Entstehung von Stress-induzierten gastrointestinalen Geschwüren wird an Ratten geprüft. In diesem Modell werden Ratten durch Immobilisierung und teilweises Untertauchen in 22°C warmen Wasser für 6 h Stress ausgesetzt. Die Entstehung von gastrischen Läsionen und ihr Schweregrad wird in Kontrollratten und Ratten, die 30 min vor der Stress-Aussetzung präventiv mit den Testsubstanzen behandelt worden sind, verglichen [Takagi & Okabe (1968) The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Jpn J Pharmacol.* 18:9-18].

Pharmakologischer Test bezüglich der Wirkung der Verbindungen bei neuronalen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen, die mit einer pathologisch veränderten, insbesondere einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen.

Eine gesteigerte neuronale Aktivität führt zu einer lang anhaltenden intrazellulären Ansäuerung (Anstieg der Protonenkonzentration), welche die Zelle gegen einen neuen neuronalen Impuls refraktär macht. Für die dann folgende intrazelluläre Neutralisierung sind Bikarbonat Transporter Proteine verantwortlich. Eine Inhibition dieser Austauscher führt zu einer Verlangsamung der Neutralisierung des intrazellulären pH-Wertes, und als Konsequenz sind die Zellen noch länger gegen einen neuen neuronalen Impuls refraktär. Die hemmende Wirkung der Testsubstanzen auf die neuronalen Bikarbonat Transporter Proteine wird an Hippocampus-Gewebeschnitten aus Meerschweinchen untersucht, indem sowohl der intrazelluläre pH-Wert als auch das elektrische Membranpotential von CA3-Pyramidenzellen in An- und Abwesenheit der Testsubstanzen und im Vergleich zu Kontrollsubstanzen mit bekanntermaßen inhibierender oder stimulierender Wirkung gemessen wird [Bonnet *et al.* (2000) Alteration of intracellular pH and activity of CA3-pyramidal cells in guinea pig hippocampal slices by inhibition of transmembrane acid extrusion. *Brain Res.* 872:116-24].

Die Testsubstanz Moxonidin, bei der es sich um einen Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten handelt, erzielte völlig überraschend eine inhibierende Wirkung auf Proteine, die den intrazellulären pH-Wert regulieren und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehören. Insbesondere wurde gefunden, dass Moxonidin einen selektiven Inhibitor sowohl der Na^+ -unabhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (AE) Proteine als auch der Na^+ -Bikarbonat ($\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$) Cotransporter (NBC) Proteinen oder/und der Na^+ -abhängigen Chlorid-/Bikarbonat ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) Austauscher (NDAE und N(D)CBE) Proteine darstellt. Die inhibitorische Wirkung von Moxonidin auf Bikarbonat-Transporter Proteine ist vergleichbar mit der Wirkung von 4,4'-Diisothiocyanostilben-4,4'-disulfonat (DIDS), einer Verbindung mit völlig anderer chemischer Struktur, deren inhibitorische Wirkung auf Bikarbonat Transporter im Stand der Technik hinlänglich bekannt ist [Boron (2001) Sodium-coupled bicarbonate transporters. JOP 24(Suppl):176-81]. Dass die beobachtete Wirkung von Moxonidin nicht auf seine α -2 adrenergen Eigenschaften zurückzuführen ist, zeigt der Vergleich mit der Verbindung Guanabenz, einem im Stand der Technik etablierten selektiven α -2 Agonisten [Hieble & Ruffolo (1995) Possible structural and functional relationships between imidazoline receptors and α 2-adrenoceptors. *Ann N Y Acad Sci.* 763:8-21].

Die vorstehenden Testergebnisse zeigen daher, dass Moxonidin und verwandte Verbindungen, wie andere Selektive Imidazolin Rezeptor Agonisten, und deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze die Aktivität von Bikarbonat-Transporter Proteinen vermindern können und deshalb für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern, geeignet sind. Die genannten Verbindungen können daher vorteilhaft insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, insbesondere Magengeschwüre, von Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, insbesondere Osteoporose, oder von mit einer pathologisch veränderten, insbesondere einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängen, eingesetzt werden.

Die zu verwendenden Dosen können individuell verschieden sein und variieren naturgemäß je nach Art des verwendeten Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten, des zu behandelnden Zustandes und der Applikationsform. Im allgemeinen liegen die Tagesdosen für die Behandlung von oben genannten funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen, insbesondere Osteoporose, beim Menschen bei oraler Applikation im Bereich von 0,01 bis 1000 mg, beispielsweise bei etwa 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise bei etwa 0,2 bis 10 mg. Die vorgenannten Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten, insbesondere eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008, und ganz speziell Moxonidin, oder deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze können hierbei in pharmazeutischen Zubereitungen sowohl zur sofortigen als auch verzögerten, kontrollierten und/oder gesteuerten Wirkstoff-Freisetzung verabreicht werden. Hierbei versteht es sich für den Fachmann von selbst, dass Zubereitungen mit verzögerter, kontrollierter und/oder gesteuerter Wirkstoff-Freisetzung höhere Gehalte an Wirkstoff aufweisen können als Zubereitungen zur sofortigen Wirkstoff-Freisetzung.

Das folgende Beispiel soll die Herstellung einer Moxonidin – beispielhaft ausgewählt für einen Selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten – oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salze enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung näher erläutern, ohne jedoch den Umfang der Anmeldung zu begrenzen.

Beispiel: Moxonidin-haltige filmüberzogene Tabletten

Zusammensetzung:

Tablettenkerne:

Moxonidin	0,025	Teile
Lactose	9,575	Teile
Povidone USP	0,070	Teile
Crospovidone USP	0,300	Teile
Magnesiumstearat	0,030	Teile
(Wasser	0,750	Teile)

Gesamtfeststoff	10,000	Teile
-----------------	--------	-------

Filmüberzug:

Hydroxypropylmethylcellulose	0,156	Teile
30%ige wäßrige Ethylcellulose-Dispersion	0,480	Teile
(= Feststoff)	(0,144)	Teile
Polyethylenglycol 6000	0,030	Teile
Titandioxid	0,150	Teile
Talc	0,1197	Teile
Rotes Eisenoxid	0,0003	Teile
(Wasser	3,864	Teile)

Gesamtfeststoff	0,600	Teile
-----------------	-------	-------

Gesamtmenge an Filmüberzugssuspension	4,800	Teile
---------------------------------------	-------	-------

Zum Überziehen von 10.000 Tablettenkerne zu je 100 mg Gewicht werden 4,8 kg der vorstehenden Filmüberzugssuspension eingesetzt.

Tablettenkernherstellung:

Das Moxonidin und die Lactose wurden gemischt. Die Mischung wurde mit einer Lösung des Bindemittels Povidone in Wasser durchfeuchtet, gut durchgeknetet und das erhaltene Produkt wurde auf Horden ausgebreitet und bei einer Temperatur

von ca. 50°C bis zu einem Feuchtigkeitsgehalt von höchstens 0,5 % getrocknet. Das getrocknete Produkt wurde durch ein 0,75 mm-Sieb (Frewitt-Maschine) passiert. Nach dem Vermischen des erhaltenen Granulates mit Crospovidone und Magnesiumstearat wurden daraus Tablettenkerne mit einem Gewicht von 100 mg gepresst, so dass jeder Tablettenkern 0,25 mg Wirkstoff enthielt.

Herstellung der Filmüberzugssuspension:

Die Hydroxypropylmethylcellulose und das Polyethylenglycol 6.000 wurden in einem Teil des Wassers gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Suspension von Talc, Titandioxid und Eisenoxid in dem übrigen Wasser unter Rühren zugefügt. Die erhaltene Suspension wurde unter leichtem Rühren mit der 30%igen wässrigen Ethylcellulose-Dispersion verdünnt.

Filmüberziehen der Tablettenkerne:

Die Filmüberzugssuspension wurde auf die Tablettenkerne in einer Befüllungsapparatur gesprüht, während warme Luft von ca. 70°C die Tablettenkerne auf eine Temperatur von ca. 45°C erwärmte. Anschließend wurden die filmüberzogenen Tabletten 16 Stunden bei einer Temperatur von ca. 45°C getrocknet.

Ansprüche

1. Verwendung von selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen in größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den, den intrazellulären pH-Wert regulierenden Proteinen um Na⁺-unabhängige Chlorid-/Bikarbonat-Austauscher Proteine handelt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den, den intrazellulären pH-Wert regulierenden Proteinen um Na⁺-/Bikarbonat-Cotransporter Proteine handelt.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den, den intrazellulären pH-Wert regulierenden Proteinen um Na⁺-abhängige Chlorid-/Bikarbonat-Austauscher Proteine handelt.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die funktionelle Störung und/oder Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Krankheitsbildern der Knochen, die durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption bedingt sind, Erkrankungen des gastrointestinalen Traktes, oder von mit einer pathologisch veränderten, insbesondere einer gesteigerten neuronalen Aktivität zusammenhängende neuronale und/oder neuropsychiatrische Krankheiten.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1, 2 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der funktionellen Störung und/oder Erkrankung um ein Krankheitsbild der Knochen handelt, das durch ein unerwünschtes

Maß an Knochenresorption bedingt ist, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Osteoporose, Hypercalcämie, Osteopenie, Zahnerkrankungen, Hyperparathyroidismus, periarticulare Erosionen bei rheumathoider Arthritis, die Paget'sche Krankheit und durch eine Glucocorticoid-, Steroid- oder Corticosteroid-Therapie oder durch einen Mangel an Sexualhormon(en) hervorgerufene Knochenerkrankung.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der funktionellen Störung und/oder Erkrankung um Osteoporose handelt.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten um eine Verbindung handelt ausgewählt aus der Gruppe Moxonidin, Rilmenidine, LNP-509, S-23515, PMS-812, PMS-847 und BU-98008.

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem selektiven Imidazolin Rezeptor Agonist um Moxonidin handelt.

10. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Menschen um Frauen in der Peri- oder Postmenopause handelt.

11. Verwendung von Moxonidin oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die gleichzeitige Behandlung und/oder Prophylaxe von Osteoporose und von Bluthochdruck in größeren Säugetieren oder Menschen.

12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Menschen um Frauen in der Peri- oder Postmenopause handelt.

13. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen und/oder Erkrankungen bei größeren Säugetieren oder Menschen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern, dadurch gekennzeichnet, dass man eine zur Behandlung und/oder Prophylaxe von funktionellen Störungen

und/oder Erkrankungen, die eine Inhibition oder Verminderung der Aktivität von den intrazellulären pH-Wert regulierenden und zur Superfamilie der Bikarbonat-Transporter gehörenden Proteinen erfordern, wirksame Menge eines selektiven Imidazolin Rezeptor Agonisten oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine geeignete Arzneiform überführt.

1 / 1

Fig. 1

