

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 283 931 A5**



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 31/47
C 07 D 401/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 317 993 4	(22)	15.07.88	(44)	31.10.90
(31)	8716972	(32)	17.07.87	(33)	GB

(71) siehe (73)
(72) Davey, Michael John, GB
(73) PFIZER LIMITED, Sandwich, Kent, GB
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) **Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen**

(55) pharmazeutische Zusammensetzung; Herzrhythmusstörungen; Chinolin-Derivat; Beta-Adrenoceptor Blockierungsmittel; Propranolol; Atenolol

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Verwendung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl]chinolin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

ISSN 0433-6461

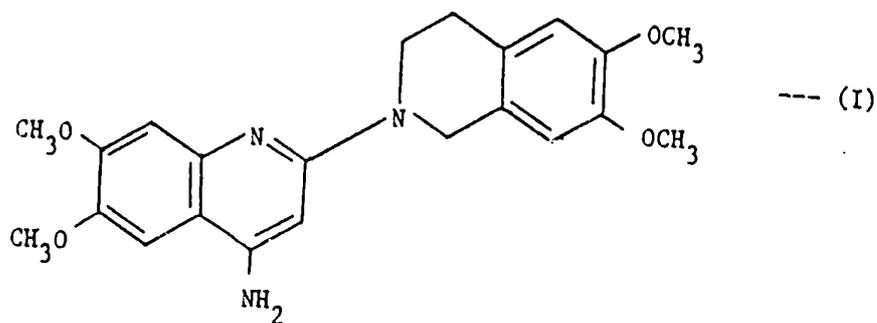
11 Seiten

283931

PLC 448 (SPC 7201)

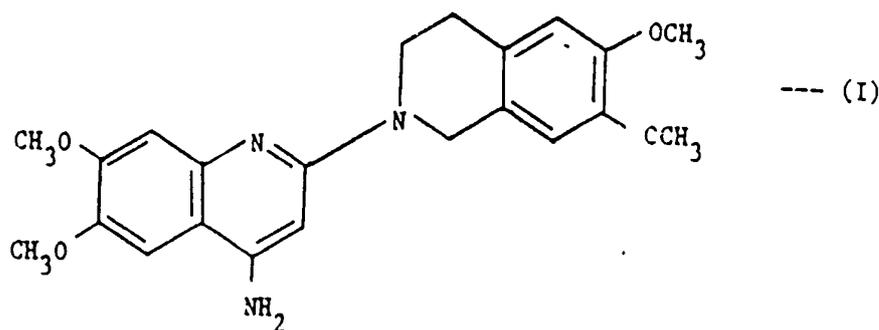
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindungen der Formel (I)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz dieser Verbindung mit einem festen oder flüssigen, pharmazeutisch annehmbaren Träger vereint und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirk- und/oder Hilfsstoffe zusetzt und die Mischung dann zu Einheitsdosen verarbeitet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als weiteren Wirkstoff ein Beta-Adrenoceptor Blockierungsmittel zusetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Blockierungsmittel Propranolol oder Atenolol einsetzt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung oraler Einzeldosen 0,025 - 1,0 mg der Verbindung der Formel (I) oder des äquivalenten Salzes je Einzeldosis einsetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung parenteraler Einzeldosen 5 - 100 mg der Verbindung der Formel (I) oder des äquivalenten Salzes je Einzeldosis einsetzt.
6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I)



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes dieser Verbindung dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt wird.

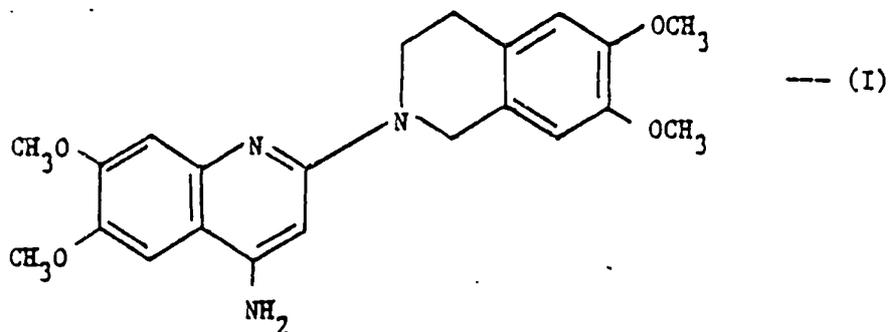
Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammen-
setzung zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen

ANWENDUNGSGEBIET DER ERFINDUNG

Diese Erfindung betrifft die Verwendung eines besonderen be-
kannten Chinolinderivates bei der Behandlung von Herzrhythmus-
störungen beim Menschen und stellt ein verfahren zur Behand-
lung kardialer Arrhythmien durch Verabreichung dieses Derivates
sowie die Verwendung dieser Verbindung zur Herstellung eines
Arzneimittels für die Verhütung oder Verminderung kardialer
Arrhythmien zur Verfügung. Außerdem stellt sie neue pharma-
zeutische Zusammensetzungen für die Behandlung kardialer Ar-
rhythmien bereit, die diese Verbindung in Einheitsdosisform
oder in Kombination mit einem β -Adrenozeptor-Blockermittel
umfassen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Das besondere bekannte Chinolinderivat der Erfindung wird in
der am 6.Mai 1987 erteilten europäischen Patentschrift 0100200
B1 beschrieben und beansprucht und ist Gegenstand von Beispiel
22 derselben, nämlich 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(6,7-dimethoxy-
1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)chinolin, das die Formel



hat. Es wird auch als Beispiel 34 der entsprechenden europä-
ischen Patentanmeldung Nr. 0100200 A1, veröffentlicht am
8.Feb. 1984, und US-PS 4 656 174, herausgegeben am 7.April
1987, beschrieben.

In den oben genannten Veröffentlichungen befindet sich die
Verbindung der Formel (I) unter einer großen Anzahl von Chino-
linderivaten, die als wirksam in der Therapie beschrieben wer-
den, weil sie äußerst potente antihypertensive Mittel sind,
wobei die Verbindung der Formel (I) eine der für diesen Zweck
besonders bevorzugten Verbindungen ist. Von solchen Verbin-
dungen wird gesagt, daß sie als Regulierungsmittel des kardio-
vaskulären Systems und insbesondere bei der Behandlung von

Hypertension geeignet sind. Ihre antihypertensive Aktivität zeigt sich, wie ausgesagt, durch ihre Fähigkeit, den Blutdruck von nicht-anästhesierten, spontan hypertensiven Ratten und nicht-anästhesierten, renal hypertensiven Hunden zu senken, wenn sie oral in Dosen bis zu 5 mg/kg verabreicht werden. Die Verabreichung an den Menschen zur Behandlung von Hypertension kann, wie angegeben, entweder auf oralen oder parenteralem Weg erfolgen, und orale Dosierungen liegen im Bereich von 1 bis 50 mg/Tag für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg), und intravenöse Dosierungen liegen bei einem Fünftel bis einem Zehntel der täglichen oralen Dosis. Somit liegen für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten die Einzeldosen in Tabletten- oder Kapselform etwa im Bereich von 1 bis 25 mg der aktiven Verbindung.

Die Herstellung der Verbindung der Formel (I) wird in den oben genannten Veröffentlichungen und auch von Campbell, Hardstone und Palmer in "Tetrahedron Letters", Bd. 25, Nr. 42, Seite 4813-4816 (1984) als Eintragung Nr. 5 in Tabelle I auf Seite 4814 beschrieben.

ZIEL DER ERFINDUNG

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von solchen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen geeignet sind.

DARLEGUNG DES WESENS DER ERFINDUNG

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die Verbindung der Formel (I) wertvolle und einmalige Eigenschaften besitzt, die bei der Behandlung kardialer Arrhythmien geeignet sind und die die anderen, in den obigen Veröffentlichungen beschriebenen Verbindungen nicht besitzen, und zwar bei viel niedrigeren Dosen als diejenigen, bei welchen sie als anti-hypertensives Mittel wirksam sind.

Erfindungsgemäß wird daher ein Verfahren zur Behandlung kardialer Arrhythmien zur Verfügung gestellt, das die Verabreichung einer wirksamen, kardiale Arrhythmien vermindern- den oder verhütenden Menge der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes derselben an einen menschlichen Patienten umfaßt, der an kardialen Arrhythmien leidet oder dafür anfällig ist.

Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säuresalzes derselben bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verhütung oder Verminderung kardialer Arrhythmien.

Ausführungsbeispiel 1

Die Fähigkeit der Verbindung der Formel (I) zur Verminderung oder Verhütung kardialer Arrhythmien wurde durch ihren Antagonismus adrenalin-induzierter ventrikulärer Dysrhythmien bei intravenöser Verabreichung an anästhesierte Hunde bestimmt. Die arrhythmische Dosis von Adrenalin (ADA) wird als diejenige Dosis definiert, die mindestens 3 ventrikuläre ektopische Schläge innerhalb einer Dauer von 15 sec entweder während einer 3 min langen, kontinuierlichen, intravenösen Adrenalininfusion oder innerhalb der einen Minute, die unmittelbar nach Absetzen einer solchen Infusion folgt, verursacht, und zwar bei Hunden, die mit 1 % Halothan in Sauerstoff anästhesiert sind. Eine einzige, intravenöse Verabreichung der Verbindung der Formel (I) in Dosen von 3 bis 100 µg/kg vor der Adrenalininfusion bewirkte dosis-bezogene Erhöhungen der ADA. In ähnlicher Weise bewirkte eine intravenöse oder orale Verabreichung der Verbindung der Formel (I) an nicht-anästhesierte Hunde in Dosen von 12,5 µg/kg intravenös oder 50 bzw. 200 µg/kg oral 1 h und 2 h vor der Durchführung eines akuten Experimentes, bei welchem die ADA in ähnlicher Weise gemessen wurde, lang anhaltende Erhöhungen der ADA. Nach der Verabreichung der Verbindung von Formel (I) wurden keine sich auf das Verhalten beziehende oder symptomologische Wirkungen bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Hunde für das akute Experiment anästhesiert wurden, beobachtet. Bei diesen Dosismengen hatte die Verabreichung der Verbindung der Formel (I) nur minimale Wirkungen auf Blutdruck und Herzgeschwindigkeit.

Ausführungsbeispiel 2

Wurde die Verbindung der Formel (I) oral an nicht-anästhesierte, normotensive Hunde in Dosen von 250 µg/kg einmal täglich 4 Tage lang verabreicht, dann ergab dies einen lang anhaltenden, signifikanten Schutz gegen adrenalin-induzierte Arrhythmien ohne signifikante Veränderungen von Herzgeschwindigkeit oder Blutdruck. Es wurde keine Toleranz oder Akkumulierung beobachtet.

Ausführungsbeispiel 3

Untersucht wurde die Wirkung einer Dosis von 12,5 µg/kg der Verbindung der Formel (I) während kurzer Perioden myokardialer Ischämien, gefolgt von Reperfusion, bei anästhesierten Hunden. Die Verbindung verhütete die ischämie-bezogene Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes, bewirkte nur eine geringe Verminderung der Rekonstitution der koronaren Blutflusseinschränkung und hielt auch das Schlagvolumen während des Verschlusses der Koronararterie aufrecht. Sie war ohne Wirkung auf den Blutdruck und verursachte nur geringe Erhöhungen des kardialen Ausstoßes, der Herzgeschwindigkeit und von $dp/dt \max$ (Erhöhungsrate des linksventrikulären Druckes) und eine ganz geringe Senkung des Fülldruckes.

Ausführungsbeispiel 4

Beim Modell einer Myokardinfarkt-Bildung beim nicht-anästhesierten Hund, bei welchem eine thrombogene Kupferspirale in eine Seitenverzweigung der linken circumflexen Koronararterie eingesetzt wurde, verursachte eine intravenöse Dosis von 25 µg/kg der Verbindung der Formel (I) eine lang anhaltende Suppression adrenalin-induzierter, ventrikulärer Arrhythmien und unterdrückte die Anfälle ischämie-induzierter ventrikulärer Tachykardie. Beim Modell der Myokardinfarkt-Bildung beim nicht-anästhesierten Hund betrug die wirksame Mindestdosis der Verbindung der Formel (I), die zur Verminderung adrenalin-induzierter, ventrikulärer Arrhythmien notwendig war, 0,05 µg/kg, intravenös verabreicht, und eine deutliche Suppression erfolgte nach einer intravenösen Gesamtdosis von 0,4 µg/kg. Bei diesen Dosiswerten war die Verbindung ohne Wirkung auf die Herzgeschwindigkeit und den arteriellen Druck, und die hämodynamischen Wirkungen des Stehens wurden in keiner Weise modifiziert.

Ausführungsbeispiel 5

Untersucht wurden die Wirkungen der Verbindung der Formel (I) bei intravenösen Dosen von 0,1 bis 1000 µg/kg auf die hämodynamischen Folgen des Stehens bei nicht-anästhesierten Hunden. Die Wirkung auf den Blutdruck beim Liegen war über den gesamten verwendeten Dosisbereich minimal, und für Dosen unter 25 µg/kg wurden keine Absenkungen des arteriellen Druckes beim Stehen beobachtet. Bei Dosen über 1,0 µg/kg wurde die normale

Erhöhung der Herzgeschwindigkeit beim Stehen verlängert. Die Wirkung intravenöser Dosen von 0,1 bis 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ auf die Pressor-Antworten auf Phenylephrin bei nicht-anästhesierten Hunden wurde beobachtet. Beim Liegen auf dem Rücken wurden der arterielle Druck und die Herzgeschwindigkeit nicht beeinträchtigt. Bei Dosen von 1,0 bis 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bewirkte die Verbindung parallele Verlagerungen nach rechts in der log Dosis/ Antwort-Kurve auf Phenylephrin.

Ausführungsbeispiel 6

Die Fähigkeit der Verbindung der Formel (I) zur Verminderung oder Verhütung kardialer Arrhythmien wurde auch durch deren Fähigkeit, picrotoxin-induzierte ventrikuläre Arrhythmien bei anesthesierten Katzen zu antagonisieren, bestimmt. Katzen wurden durch Inhalation einer Mischung aus Halothan, Lachgas und Sauerstoff (3:1 Vol./Vol.) anesthesiert und durch intravenöse Injektion von Chloralose in diesem Zustand gehalten. Die durch Picrotoxin induzierten klonischen Konvulsionen wurden durch eine intravenöse Dosis von 0,25 mg/kg Decamethonium, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,5 mg/kg/h, verhindert, und dann wurde intravenös eine Einzeldosis von 4 mg/kg Picrotoxin verabreicht. Die Verbindung der Formel (I) war wirksam bei der sofortigen Wiederherstellung des normalen Sinusrhythmus, wenn sie in Dosen von 25 oder 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1 bis 10 min nach Verabreichung von Picrotoxin gegeben wurde.

Wenn die Verbindung der Formel (I) intravenös in antiarrhythmisch wirksamen Dosen bis zu 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ an anesthesierte Katzen verabreicht wurde, verursachte sie keine wesentlichen Veränderungen des arteriellen Druckes, venösen Druckes, linksventrikulären Druckes, linksventrikulären, end-diastolischen Druckes, der Herzgeschwindigkeit oder des maximalen oder Mindestwertes von dP/dt . Diese kardiovaskulären Parameter wurden auf physiologischen Werten gehalten, selbst wenn die kumulative Dosis auf 16 mg/kg erhöht wurde. Beim Ischämie-Modell an einer anesthesierten Katze mit Verschluss der linken vorderen Koronararterie und Sympathikus-Reizung - was versucht, eine myokardiale Ischämie und Sympathikus-Stimulation zu kombinieren - verminderte eine intravenöse

Dosis von 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ der Verbindung von Formel (I) eine maligne, ventrikuläre, ektopische Aktivität.

Auf der Basis dieser Experimente ist zu erwarten, daß bei der Verwendung am Menschen zur Verhütung oder Verminderung kardialer Arrhythmien orale Einzeldosen der Verbindung der Formel (I) im Bereich von 0,05 bis 1 mg/Tag, z.B. 0,05 bis 0,5 mg/Tag, für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) liegen, die in bis zu 4 Dosen pro Tag eingenommen werden. Somit können einzelne Tabletten oder Kapseln zwischen 0,025 und 1,0 mg, z.B. 0,025 bis 0,5 mg, der aktiven Verbindung in einem geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Vehikel oder Träger enthalten. Einzeldosen zur parenteralen, z.B. intravenösen, Verabreichung liegen erwartungsgemäß zwischen 0,1 und 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, z.B. 0,1 bis 0,5, also bei 5 bis 100 μg . Eine schwere Herzarrhythmie wird vorzugsweise auf intravenösen Weg behandelt, um eine schnelle Rückführung auf den normalen Sinusrhythmus zu bewirken. Änderungen dieser Dosen können in Abhängigkeit vom Gewicht und Zustand des zu behandelnden Patienten auftreten, wie dies der Arzt bestimmt.

Erfindungsgemäß werden daher auch pharmazeutische Zusammensetzungen in Einheitsdosisform zur oralen oder parenteralen Verabreichung bei der Behandlung kardialer Arrhythmien zur Verfügung gestellt, die 0,025 mg bis 1,0 mg bzw. 5 bis 100 μg der Verbindung der Formel (I) oder äquivalente Mengen eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes derselben umfassen.

Die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz derselben kann allein verabreicht werden, im allgemeinen jedoch in Mischung mit einem pharmazeutischen Träger, der im Hinblick auf den beabsichtigten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis ausgewählt wird. Sie können sowohl an Patienten verabreicht werden, die an Arrhythmien leiden, sowie auch prophylaktisch an solche, die Arrhythmien möglicherweise entwickeln. So können sie z.B. oral in Form von Tabletten gegeben werden, die Streckmittel,

wie Stärke oder Lactose, enthalten, oder als Kapsel, allein oder in Mischung mit Streckmitteln, oder in Form von Elixieren oder Suspensionen, die Aroma- oder Färbemittel enthalten. Sie können parenteral, z.B. intravenös, intramuskulär oder subkutan, injiziert werden. Zur parenteralen Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet, die andere gelöste Stoffe, z.B. ausreichend Salze oder Glucose, enthalten kann, um die Lösung blutisotonisch zu machen.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindung der Formel (I) werden aus Säuren gebildet, die nicht-toxische Salze liefern, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder Hydrogenphosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Methansulfonat, Benzolsulfonat und p-Toluolsulfonat.

Es wurde auch gefunden, daß die antiarrhythmischen Eigenschaften der Verbindung der Formel (I) durch Verwendung in Kombination mit einer nicht-selektiven β -Adrenozeptor-Blockerverbindung, wie Propranolol (1-(Isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol), oder mit einem kardio-selektiven β -Adrenozeptor-Blocker, wie Atenolol (2-(p-(2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)acetamid), verstärkt werden.

Bei ähnlichen Experimenten wie den bereits oben beschriebenen schien die Erhöhung von ADA bei anästhesierten Hunden, die durch intravenöse Verabreichung von 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ der Verbindung der Formel (I) zusammen mit 1 mg/kg Propranolol oder 1 mg/kg Atenolol hervorgerufen wird, mehr als additiv und möglicherweise synergistisch zu sein. Die durch die Kombinationen verursachten Erhöhungen von ADA waren, wie gefunden wurde, mehr als zweimal so groß wie diejenige von 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ der Verbindung der Formel (I) allein oder mehr als 5 Mal bzw. 3 Mal so groß wie diejenige von 1 mg/kg Propranolol allein und von 1 mg/kg Atenolol allein.

In ähnlicher Weise war, wie gefunden wurde, eine intravenöse Verabreichung von 0,36 µg/kg der Verbindung der Formel (I) zusammen mit 0,36 µg/kg Atenolol ausreichend, um durch Adrenalin verursachte ventrikuläre Arrhythmien bei halothan-anästhesierten Hunden zu verhüten, während Dosen von etwa 3,8 µg/kg und 14,6 µg/kg notwendig waren, wenn die Verbindung der Formel (I) bzw. Atenolol allein verabreicht wurden.

Erfindungsgemäß werden daher auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung gestellt, die die Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben zusammen mit einem β -Adrenozeptor-Blockermittel umfassen.

Bei den oben beschriebenen Experimenten wurde die Verbindung der Formel (I) als Methansulfonat oder Hydrochlorid verabreicht. Es wurde gefunden, daß alle getesteten Salze pharmazeutisch gleichwertig sind, wobei die verwendete Salzmenge eingestellt wurde, um die äquivalente Menge der Verbindung der Formel (I) zu enthalten.