



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 23 810 T2 2008.10.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 406 613 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 23 810.2**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/05846**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 747 327.1**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/100400**  
(86) PCT-Anmeldetag: **28.05.2002**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **19.12.2002**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.04.2004**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **28.11.2007**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.10.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/40 (2006.01)**  
**A61K 31/60 (2006.01)**  
**A61K 31/621 (2006.01)**  
**A61P 1/00 (2006.01)**  
**A61P 7/12 (2006.01)**  
**A61P 9/00 (2006.01)**  
**A61P 9/08 (2006.01)**  
**A61P 9/10 (2006.01)**  
**A61P 9/12 (2006.01)**  
**A61P 25/28 (2006.01)**  
**A61P 43/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**MI20011240 13.06.2001 IT**

(73) Patentinhaber:  
**NICOX S.A., Sophia Antipolis, FR**

(74) Vertreter:  
**HOFFMANN & EITLE, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:  
**DEL SOLDATO, Piero, I-20052 Monza, IT**

(54) Bezeichnung: **ORGANISCHE NITRAT-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON ATHEROSKLEROSE UND VASKULÄREN ERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Beschreibung betrifft Medikamente zur Verhinderung und/oder Behandlung von Artherosclerose und peripheren vasculären Erkrankungen.

**[0002]** Der ideale Ansatz liegt darin, auf verschiedene zelluläre Prozesse einzuwirken, d. h. die pathologische Aktivierung der genannten Zellen zu verhindern, was zum Beginn und zum Voranschreiten des pathologischen Prozesses führt, welcher das cardiovasculäre System betrifft.

**[0003]** Gegenwärtig hemmen die Medikamente, die für Vasculopathien verwendet werden, und die verwendeten therapeutischen Ansätze nur eine Zellpopulation, und daher führten sie nur auf eine Phase des Prozesses ein, wobei nur teilweise befriedigende Ergebnisse erzielt werden.

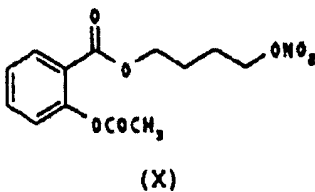
**[0004]** Statine, Rapamycin und radiotherapeutische Behandlung wirken nur auf glatte Muskulatur, aber nicht auf andere Zellpopulationen. Die Ergebnisse, die mit diesen pharmakologischen Behandlungen und mit der Radiotherapie erzielt werden, sind nur teilweise befriedigend, und daher ist es notwendig, die Dosierung mit anschließenden und sogar schweren Nebenwirkungen zu erhöhen.

**[0005]** Es bestand das Bedürfnis, Medikamente zur Verfügung zu haben, die ermöglichen, eine wirksame therapeutische Behandlung von Vasculopathien durchzuführen, welche die Nachteile überwinden, die mit therapeutischen und chirurgischen Behandlungen verbunden sind, die gegenwärtig verwendet werden und die bei der Inhibierung der pathologischen Aktivierung verschiedener Zellpopulationen des cardiovasculären Systems wirksam sind, und daneben, insbesondere auf dem Niveau des Magens, nicht toxisch sind und die außerdem für längere Behandlungen ohne Nebenwirkungen verwendbar sind.

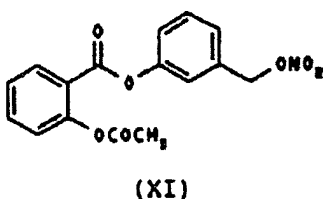
**[0006]** Dieses technische Problem ist jetzt durch den Anmelder durch die Verwendung einer spezifischen Klasse an Medikamenten gelöst worden. Überraschend und unerwarteterweise hat der Anmelder herausgefunden, dass Nitrooxyderivate der Salicylsäure und Derivate davon bei der Vasculopathie-Behandlung wirksam sind, und auf die betroffenen Zellprozesse einwirken. Dieses Ergebnis ist überraschend, da andere Nitrooxyderivate, wie beispielsweise Piroxicam- und Ketorolac-Derivate sich in nicht-toxischen Dosen nicht als wirksam herausgestellt haben. Das Ergebnis ist sogar noch unerwarteter, wenn man in Betracht zieht, dass Aspirin auf Plättchen einwirkt, in sehr geringem Umfang auf Monocyten/Macrophagen, und gegenüber glatten Muskelzellen, Leucozyten und Endothelzellen inaktiv ist.

**[0007]** Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen mit den folgenden Formeln zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atherosclerose und peripheren vasculären Erkrankungen:

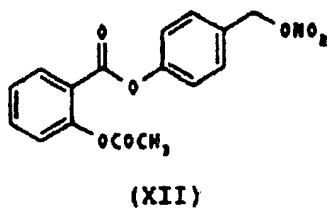
2-(Acetyloxy)benzoesäure (4-nitrooxy)butylester (X)



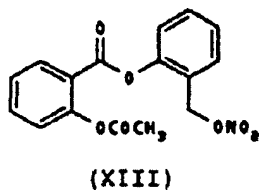
2-(Acetyloxy)benzoesäure 3-(nitrooxymethyl)phenylester (XI)



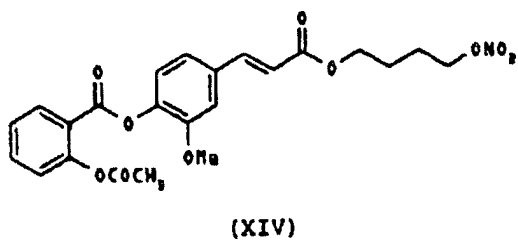
2-(Acetyloxy)benzoesäure 4-(nitrooxymethyl)phenylester (XII)



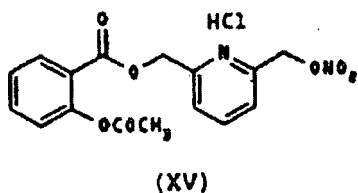
2-(Acetyloxy)benzoesäure 2-(nitrooxymethyl)phenylester (XIII)



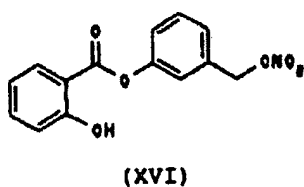
2-(Acetyloxy)benzoesäure 2-methoxy-4-[(1E)-3-[4-nitroxybutoxy]-3-oxo-1-propenyl]phenylester (XIV)



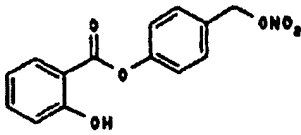
2-(Acetyloxy)benzoesäure 6-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XV)



2-Hydroxy-benzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)phenylester (XVI)

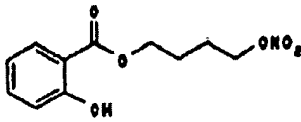


2-(Hydroxy)benzoesäure 4-(nitrooxymethyl)phenylester (XVII)



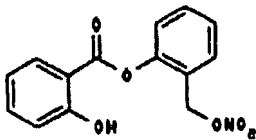
(XVII)

2-(Hydroxy)benzoesäure 4-(nitrooxy)butylester (XVIII)



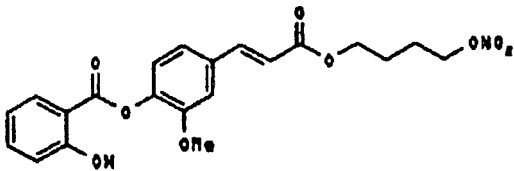
(XVIII)

2-(Hydroxy)benzoesäure 2-(nitrooxymethyl)phenylester (XIX)



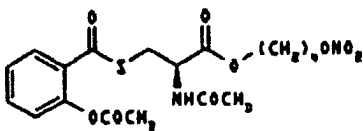
(XIX)

2-(Hydroxy)benzoesäure 2-methoxy-4-[(1E)-3-[4-nitrooxybutoxy]-3-oxo-1-propenyl]phenylester (XX)



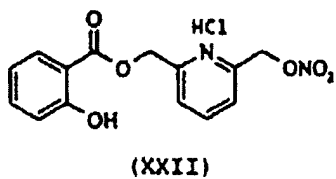
(XX)

N-Acetylcystein, 4-nitrooxybutylester, 2-acetyloxy-benzoat (XXI)

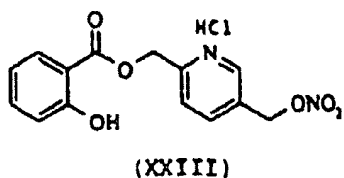


(XXI)

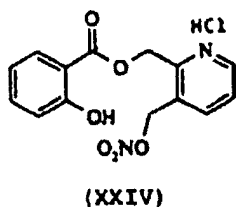
2-Hydroxybenzoesäure, 6-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXII)



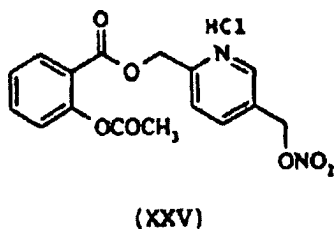
2-Hydroxybenzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXIII)



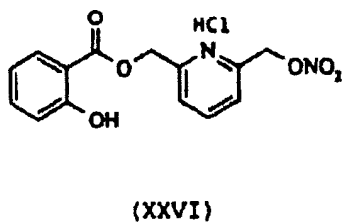
2-Hydroxybenzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXIV)



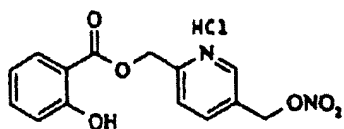
2-(Acetyloxy)benzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXV)



2-Hydroxybenzoesäure, 6-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXVI)

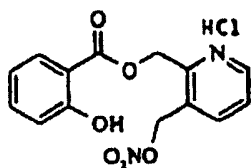


2-Hydroxybenzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXVII)



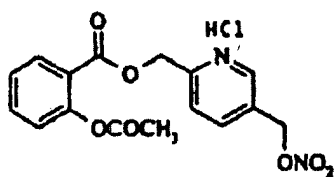
(XXVII)

2-Hydroxybenzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXVIII)



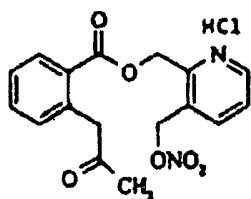
(XXVIII)

2-(Acetyloxy)benzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXIX)



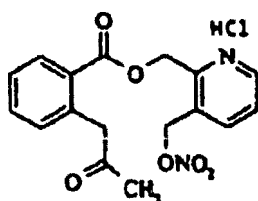
(XXIX)

2-(Acetyloxy)benzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXX)



(XXX)

2-(Acetyloxy)benzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXXI)



(XXXI)

[0008] Die Verbindungen der Erfindung werden allgemein durch im Stand der Technik bekannte Verfahren gewonnen, siehe z. B. die Patentanmeldungen WO 00/61537 für Verbindungen (XVI), (XX) und (XXI), WO

00/51988 für Verbindungen (XV) und (XXII) bis (XXXI) und WO 95/30641 für Verbindungen (X) bis (XIII) und (XVI) bis (XIX), im Namen des Anmelders.

**[0009]** Die Nitrooxyderivate der Salicylsäure können ebenfalls ausgehend von den entsprechenden Nitrooxyderivaten der Acetylsalicylsäure synthetisiert werden, welche gemäß den Verfahren hergestellt werden, die in den oben genannten Patentanmeldungen beschrieben sind, indem eine selektive Hydrolyse der Acetylgruppe durchgeführt wird. Siehe die Beispiele, insbesondere Beispiel 15 der WO 02/30866 im Namen des Anmelders.

**[0010]** Wenn die Verbindungen der Formel (I), welche in der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, ein oder mehrere chirale Zentren haben, können sie in racemischer Form oder als Gemisch aus Diastereoisomeren vorliegen, als einzelne Enantiomere oder einzelne Diastereoisomere; wenn sie eine geometrische Asymmetrie aufweisen, können die Verbindungen in cis- oder trans-Form verwendet werden.

**[0011]** Wenn in dem Molekül der Verbindungen der Formel (I) eine salzbildende funktionale Gruppe vorhanden ist, z. B. ein aminisches oder heterozyklischer Stickstoff, ist es möglich, die entsprechenden Salze der obigen Verbindungen zu verwenden, welche durch die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran, mit einer äquimolaren Menge der entsprechenden organischen oder anorganischen Säure erhältlich sind.

**[0012]** Beispiele für verwendbare organische Säuren sind die Folgenden: Oxal-, Tartar-, Malein-, Bernstein-, Zitronensäure.

**[0013]** Beispiele für verwendbare anorganische Säuren sind folgende: Salpeter-, Salz-, Schwefel-, Phosphorsäure. Salpeter- und Salzsäure sind bevorzugt.

**[0014]** Durch Verwendung der erfindungsgemäßen Produkte wird die Vasculopathie signifikant reduziert, und insbesondere der Restenoseprozess, welcher bei Personen entstehen kann, die sich einer Angioplastie unterzogen haben, und insbesondere bei solchen, die größeren Risiken ausgesetzt sind, wie beispielweise ältere Personen, Diabetiker und hyperlipidämische Personen.

**[0015]** Die therapeutische Verwendung der erfindungsgemäß beschriebenen Verbindungen führt zu vorteilhaften Ergebnissen, wie gesagt wurde, da diese Verbindungen in der Lage sind, sowohl auf den Duktus (Endothel- und glatte Gefäßmuskelzellen) und auf die hämatopoetischen Zellen (Plättchen, Leucozyten) und hämatopoetischen Faktoren einzuwirken.

**[0016]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzungen für parenterale, orale Verwendung gemäß Techniken, die in dem Stand der Technik gut bekannt sind, zusammen mit den gewöhnlichen Exzipienten formuliert; siehe z. B. die Ausgabe „Remington's Pharmaceutical Sciences“, 15. Ausgabe.

**[0017]** Die Menge des wirksamen Inhaltsstoffs auf molarer Basis in diesen Formulierungen entspricht oder ist geringer als die maximale Posologie, die für die Vorläufermedikamente angezeigt ist. Auch größere Dosen können unter Betrachtziehung ihrer sehr guten Tolerierbarkeit verwendet werden. Die täglichen Dosen der Vorläufermedikamente können in den Veröffentlichungen des Stands der Technik gefunden werden, wie beispielsweise in „Physician's Desk Reference“.

**[0018]** Die folgenden Beispiele stellen die Erfindung dar.

#### Beispiel F3

**[0019]** Untersuchung der vasculären Schädigungen bei Tieren, die mit NO-ASA und Aspirin behandelt werden.

**[0020]** In diesem Experiment wurden SP-SHR-Ratten verwendet.

**[0021]** Drei Gruppen, die sich jeweils aus 12 SP-SHR-Ratten zusammensetzten, die zu Beginn des Experiments 8 Wochen alt waren, erhielten jeweils über 6 Wochen zusammen mit der täglichen Nahrung Aspirin (54 mg/kg), NO-ASA (30 mg/kg) (zwei Gruppen); die Kontrollgruppe (dritte Gruppe) erhielt nur die Nahrung.

**[0022]** Bei Ende der Behandlung wurden die Tiere durch Enthauptung geopfert und die Karotiden wurden iso-

liert. Die Ducti wurden geöffnet und mit kaltem sterilem Phosphatpuffer (PBS) gewaschen, welcher EDTA (2 mM) enthielt und in kaltem PBS aufbewahrt (abgekühlt in einem Eisbad), welches 2,[6]-di-tert-butyl-p-cresol (50 µM), Aprotin (0,001%), EDTA (50 mM) und Chloramphenicol (0,008%) enthält. Die Arterien wurden mit Formalin (10%) fixiert, dann in Paraffin getränkt und dann geschnitten. Eine Probe der erhaltenen Schnitte wurde mit MDA2-Antikörpern inkubiert, welche sich gegen spezifische Epitope oxidierten LDLs richten.

**[0023]** Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Daten wurden unter In-Betrachtziehung der Anzahl der Schnitte berechnet, die in dem immunhistochemischen Test mit den MDA2-Antikörpern positiv waren, welche jeweils in den Gruppen der behandelten Tiere und in der Kontrollgruppe nachgewiesen wurden. Die Ergebnisse sind als Prozentsatz der Reduzierung des Vorhandenseins oxidierten LDLs (low density lipoprotein) in der Gefäßwand ausgedrückt, wobei 0 dem LDL-Wert entspricht, welcher in der Kontrollgruppe gemessen wurde.

**[0024]** Der Gehalt an oxidiertem Lipoprotein wurde als mit dem Schweregrad der Erkrankung und mit der Häufigkeit der Mortalität in den behandelten Tieren korrelierend befunden. Dieses Datum ist daher von besonderer Bedeutung.

**[0025]** Die Reduzierung oxidierten LDLs ist ein Index des Schutzes der Gefäße vor thrombogener Schädigung, welcher ein auslösender Faktor für einen Cerebralinfarkt ist.

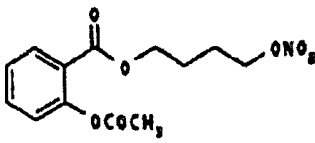
Tabelle 3

Untersuchung der vaskulären Schäden in den Carotiden der Ratten, die mit NO-ASA und Aspirin behandelt wurden, bestimmt als Reduzierung in % des Vorhandenseins oxidierten LDLs in der Gefäßwand		
Behandlung	Dosis (mg/kg)	Reduzierung % des Vorhandenseins oxidierten LDLs
Kontrollen	-	0
NO-ASA	30	74
Aspirin	54	19

### Patentansprüche

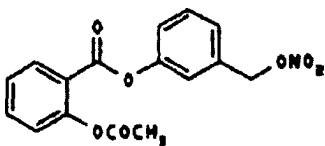
1. Verwendung einer der folgenden Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atherosclerose und peripheren vasculären Erkrankungen:

2-(Acetyloxy)benzoesäure (4-nitrooxy)butylester (X)



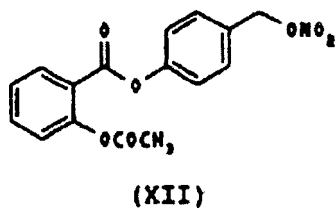
(X)

2-(Acetyloxy)benzoesäure 3-(nitrooxymethyl)phenylester (XI)

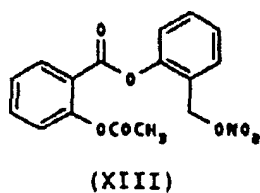


(XI)

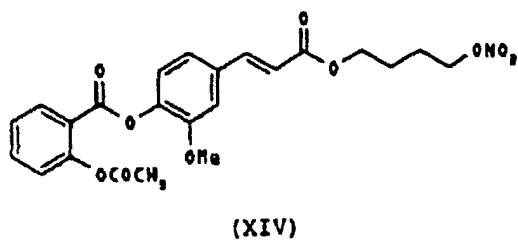
2-(Acetyloxy)benzoesäure 4-(nitrooxymethyl)phenylester (XII)



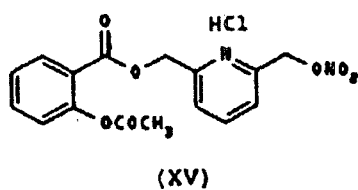
2-(Acetyloxy)benzoesäure 2-(nitrooxymethyl)phenylester (XIII)



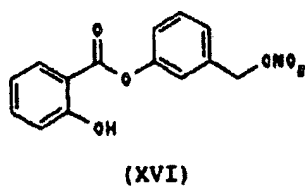
2-(Acetyloxy)benzoesäure 2-methoxy-4-[(1E)-3-[4-nitroxybutoxy]-3-oxo-1-propenyl]phenylester (XIV)



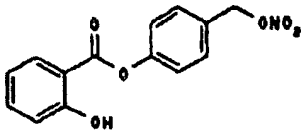
2-(Acetyloxy)benzoesäure 6-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XV)



2-Hydroxy-benzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)phenylester (XVI)

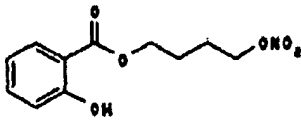


2-(Hydroxy)benzoesäure 4-(nitrooxymethyl)phenylester (XVII)



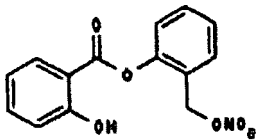
(XVII)

2-(Hydroxy)benzoesäure 4-(nitrooxy)butylester (XVIII)



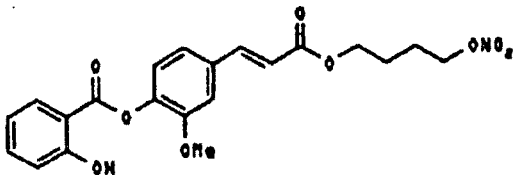
(XVIII)

2-(Hydroxy)benzoesäure 2-(nitrooxymethyl)phenylester (XIX)



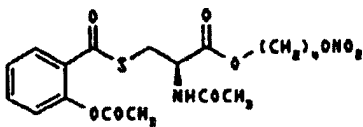
(XIX)

2-(Hydroxy)benzoesäure 2-methoxy-4-[(1E)-3-[4-nitrooxybutoxy]-3-oxo-1-propenyl]phenylester (XX)



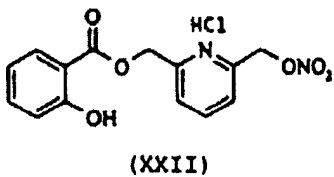
(XX)

N-Acetylcystein, 4-nitrooxybutylester, 2-acetyloxy-benzoat (XXI)

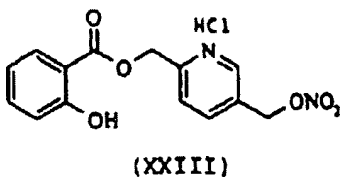


(XXI)

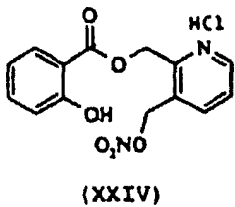
2-Hydroxybenzoesäure, 6-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinyhydrochloridester (XXII)



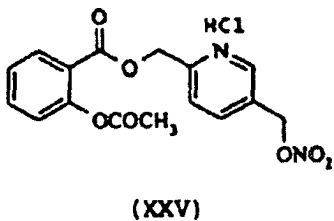
2-Hydroxybenzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinyhydrochloridester (XXIII)



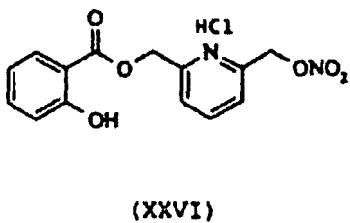
2-Hydroxybenzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinyhydrochloridester (XXIV)



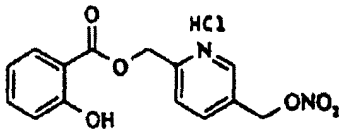
2-(Acetyloxy)benzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinyhydrochloridester (XXV)



2-Hydroxybenzoesäure, 6-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinyhydrochloridester (XXVI)

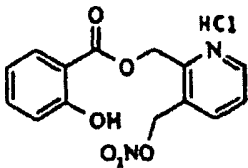


2-Hydroxybenzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXVII)



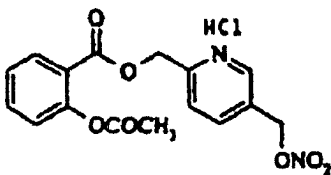
(XXVII)

2-Hydroxybenzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXVIII)



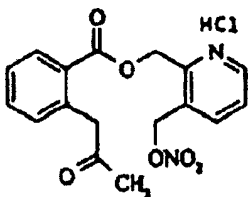
(XXVIII)

2-(Acetyloxy)benzoesäure, 5-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXIX)



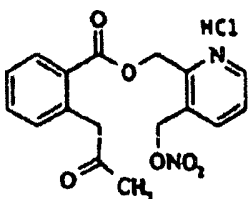
(XXIX)

2-(Acetyloxy)benzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXX)



(XXX)

2-(Acetyloxy)benzoesäure, 3-(nitrooxymethyl)-2-methylpyridinylhydrochloridester (XXXI)



(XXXI)

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament für die parenterale, orale oder topische Ver-

wendung formuliert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen