



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **313935**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

A 61 K45/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19943846	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.04.07, PCT/GB93/00732
(22) Inng. dag	1994.10.12	(85) Videreføringsdag	1994.10.12
(24) Løpedag	1993.04.07	(30) Prioritet	1992.04.13, GB, 9208116
(41) Alm. tilg.	1994.10.12		1992.05.28, GB, 9211289
(45) Meddelt dato	2002.12.30		

(71) Patenthaver	Zeneca Ltd, Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, England, GB
(72) Oppfinner	Frank Carey, Wilmslow, Cheshire, England, GB Alexander Anthony Oldham, Stockport, Cheshire, England, GB Norman Eugene Cameron, Aberdeen, Skottland, GB Mary Anne Cotter, Aberdeen, Skottland, GB
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Anvendelse av angiotensin II antagonister for fremstilling av et medikament for behandling av svekket nerveledningshastighet, særlig diabetisk nevropati**

(56) Anførte publikasjoner EP 528762, EP 434249, US 5049565, WO 9114367

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av angiotensin II antagonister for behandling eller forhindring av utvikling av sykkelige tilstander knyttet til svekket nerveledningshastighet, så som diabetisk nevropati, så vel som anvendelse derav for fremstilling av et medikament for anvendelse ved slik behandling. Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater inneholdende en angiotensin II antagonist sammen med ett eller flere andre midler som er kjent å være verdifulle for behandling eller forhindring av utvikling av sykkelige tilstander knyttet til svekket nerveledningshastighet.

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av forbindelser med angiotensin II antagonist-aktivitet (herefter betegnet "AII antagonister") for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling eller forhindring av sykelige tilstander knyttet til svekket nervelednings-hastighet.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Svekket nervelednings-hastighet er et trekk ved forstyrret nervefunksjon som ofte finnes f.eks. hos diabetiske pasienter, og ved sykelige tilstander så som alkoholisk, toksisk eller kompresjons-nevropati. Et middel som forhindrer eller reverserer svekkelse av nervelednings-hastigheten, kan følge- lig ha en gunstig virkning ved behandling eller forhindring av slike medisinske tilstander hvor nerveledningshastigheten er redusert, f.eks. diabetisk nevropati. Vi har nu overraskende funnet at svekket nerveledningshastighet hos en diabetisk rotte blir betydelig bedret ved administrering av en AII antagonist.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en anvendelse av en angiotensin II antagonist eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling eller forhindring av utvikling av sykelige tilstander knyttet til svekket nerveledningshastighet hos et varmblodig dyr (innbefattet mennesket) som trenger slik behandling.

Typiske AII antagonister som er nyttige for oppfinnelsen, omfatter:

(a) 2-butyl-4-klor-5-hydroksymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]imidazol beskrevet i europeisk patent-søknad (EPA), publikasjon nr. 253310;

(b) 2-butyl-3-(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin beskrevet i EPA, publikasjon nr. 399731;

(c) 5,7-dimetyl-2-etyl-3-(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin beskrevet i EPA, publikasjon nr. 400974;

(d) 1-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-benzofuranyl]-metyl-2-butyl-4-klor-1H-imidazol-5-karboksylsyre beskrevet i EPA, publikasjon nr. 434249;

(e) 2-etyl-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metoksy]kinolin beskrevet i EPA, publikasjon nr. 412848;

(f) 2-etyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metoksy]kinolin beskrevet i EPA, publikasjon nr. 453210;

(g) 5,7-dietyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-1,6-naftyridin-2(1H)-on beskrevet i EPA, publikasjon nr. 516392; og

(h) 5,7-dietyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-on beskrevet i EPA, publikasjon nr. 516392;

og farmasøytisk godtagbare salter derav.

Ytterligere AII antagonister omfatter de som er beskrevet i EPA, publikasjon nr. 253310, 323841, 324377, 399731, 400974, 401030, 403158, 403159, 407102, 407342, 409332, 411507, 411766, 412594, 412848, 415886, 419048, 420237, 424317, 425921, 425211, 426021, 427463, 429257, 430709, 430300, 434249, 432737, 434038, 435827, 437103, 438869, 442473, 443983, 443568, 445811, 446062, 449699, 450566, 453210, 454511, 454831, 456442, 459136, 456442, 456510, 461039, 461040, 465323, 465368, 467207, 467715, 468372, 468470, 470543, 475206, 475898, 479479, 480204, 480659, 481448, 481614, 483683, 485929, 487252, 487745, 488532, 490587, 490820, 492105, 497121, 497150, 497516, 498721, 498722, 498723, 499414, 499415, 499416, 500297, 500409, 501269, 501892, 502314, 502575, 502725, 503162, 503785, 503838, 504888, 505098, 505111, 505893, 505954, 507594, 508393, 508445, 508723, 510812, 510813, 511767, 511791,

512675, 512676, 512870, 513533, 513979, 514192, 514193,
514197, 514198, 514216, 514217, 515265, 515357, 515535,
515546, 515548, 516392, 517357, 517812, 518033, 518931,
520423, 520723, 520724, 521768, 522038, 523141, 526001,
5 527534 og 528762. Andre AII antagonister omfatter de som er
beskrevet i de internasjonale patentsøknader, publikasjon nr.
WO91/00277, WO91/00281, WO91/11909, WO91/11999, WO91/12001,
WO91/12002, WO91/13063, WO91/15209, WO91/15479, WO91/16313,
WO91/17148, WO91/18888, WO91/19697, WO91/19715, WO92/00067,
10 WO92/00068, WO92/00977, WO92/02510, WO92/04335, WO92/04343,
WO92/05161, WO92/06081, WO92/07834, WO92/07852, WO92/09278,
WO92/09600, WO92/10189, WO92/11255, WO92/14714, WO92/16523,
WO92/16552, WO92/17469, WO92/18092, WO92/19211, WO92/20651,
WO92/20660, WO92/20687, WO92/21666, WO92/22533, WO93/00341,
15 WO93/01177, WO93/03018, WO93/03033 og WO93/03040.

Før foreliggende oppfinnelse har AII antagonister vært
angitt å være nyttige for f.eks. behandling av hypertensjon og
kongestiv hjertesvikt. Det har imidlertid ikke vært foreslått
at en forbindelse med AII antagonist-aktivitet, eller et
20 farmasøytisk godtagbart salt derav, kan anvendes for frem-
stilling av et medikament for anvendelse ved behandling eller
for forhindring av utvikling av sykkelige tilstander knyttet
til svekket nerveledningshastighet.

I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen
25 anvendes en forbindelse med AII antagonist-aktivitet, eller et
farmasøytisk godtagbart salt derav, for fremstilling av et
medikament for anvendelse for å bedre svekket nervelednings-
hastighet.

I henhold til et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen
30 anvendes en forbindelse med AII antagonist-aktivitet, eller et
farmasøytisk godtagbart salt derav, for fremstilling av et
medikament for anvendelse ved behandling eller forhindring av
diabetisk nevropati.

Foretrukne AII antagonister for anvendelse ifølge oppfin-
35 nelsen omfatter:

i) 2-butyl-4-klor-5-hydroksymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]imidazol;

- ii) 2-etyl-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metoksy]kinolin;
- iii) 2-etyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metoksy]kinolin;
- 5 iv) 5,7-dietyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-1,6-naftyridin-2(1H)-on; og
- (v) 5,7-dietyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-on;
- og farmasøytisk godtagbare salter derav.

10 En foretrukket AII antagonist er forbindelse (ii).

Et foretrukket farmasøytisk godtagbart salt av forbindelse (i) er f.eks. et alkalimetallsalt, særlig kaliumsaltet.

Et foretrukket farmasøytisk godtagbart salt av forbindelsene (ii), (iii), (iv) eller (v) er f.eks. et syreaddisjons-
15 salt, særlig hydroklorid-saltet.

AII antagonistene og de farmasøytisk godtagbare saltene derav kan f.eks. oppnås ved metoder angitt i de relevante europeiske og internasjonale patentsøknadene angitt ovenfor.

Ved anvendelse vil AII antagonistene (eller et farmasøytisk godtagbart salt derav) generelt bli anvendt for fremstilling av et medikament for behandling eller forhindring av utvikling av svekket nerveledningshastighet hos et varmblodig dyr (innbefattet mennesket) som trenger slik behandling, i form av et vanlig farmasøytisk preparat, f.eks. som beskrevet
20 i de relevante publiserte europeiske eller internasjonale patentsøknadene angitt ovenfor, og vanligvis i en form som er egnet for oral administrering (f.eks. som en tablett, kapsel, suspensjon eller oppløsning). Det vil forstås at en AII
25 antagonist kan administreres sammen med ett eller flere farmasøytiske midler som innen faget er kjent å være av verdi for behandling eller forhindring av medisinske tilstander hvor nerveledningshastigheten er redusert, så som diabetisk neuropati. I sistnevnte tilfelle kan et spesielt egnet farmasøytisk middel f.eks. være en aldose reduktase inhibitor eller
30 et hypoglykemisk middel.

Generelt administreres AII antagonistene (eller et farmasøytisk godtagbart salt derav) slik at f.eks. en daglig oral

dose på opptil 50 mg/kg kroppsvekt (og fortrinnsvis opptil 10 mg/kg), eller en daglig parenteral dose på opptil 5 mg/kg kroppsvekt (og fortrinnsvis opptil 1 mg/kg), mottas, om nødvendig gitt i oppdelte doser. Det vil imidlertid lett forstås at det kan være nødvendig å variere dosen av det terapeutiske middel som administreres, i henhold til velkjent medisinsk praksis, for å ta hensyn til typen og alvorlighetsgraden av den svekkede nerveledningshastigheten som behandles, og alder, vekt og kjønn til pasienten som får behandlingen.

Virkningene av en representativ forbindelse for anvendelse ifølge oppfinnelsen, er beskrevet i det følgende ikke-begrensede eksempel:

Eksempel 1

I henhold til en metode analog med den som er beskrevet av Cameron et al i Quarterly Journal of Experimental Physiology, 1989, 74, 917-926, ble voksne hannrotter delt inn i grupper på ikke-diabetiske dyr (normal kontroll-gruppe) og dyr som var gjort diabetiske (ved administrering av streptozotocin (40-45 mg/kg i 20 mmol/l natriumcitrat-buffer, pH 4,5, i.p.). De diabetiske dyrene ble videre delt inn i to grupper. Etter 1 måned ble motor-nerveledningshastigheten hos en av de diabetiske gruppene (den diabetiske kontroll-gruppen 1) målt in vivo mellom hofteskålen og kneet på motor-grener som går til gastrocnemius og tibialis anterior-musklene i leggen, ved anvendelse av metoden beskrevet av Cameron et al (ibid) (ytterligere detaljer ved fremgangsmåtene er gitt i Experimental Neurology, 1986, 92, 757-761). Sensor-nervelednings-hastigheten ble også målt for den diabetiske kontrollgruppen 1 i saphena-nerven mellom lysken og ankelen (igjen ved anvendelse av metoden ifølge Cameron et al (ibid)). Den resterende gruppen av diabetiske dyr ble videre delt inn i to grupper. En av disse gruppene ble daglig gitt 2-etyl-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metoksy]kinolinhydroklorid (Forbindelse A; 50 mg/kg) ved tvangsføring, mens den andre gruppen forble ubehandlet (diabetisk kontrollgruppe 2). Etter ytterligere én måned ble motor- og sensor-nerve-

ledningshastigheten målt som ovenfor både for den behandlede gruppen og den diabetiske kontrollgruppen 2. Disse verdiene ble sammenlignet med de tilsvarende nerveledningshastigheter funnet for den normale kontrollgruppen ved begynnelsen av undersøkelsen. De følgende nerveledningshastigheter (NLH) ble funnet for de relevante hofte-grener og for saphena-nerven.

Gruppe	n	Motor NLH		Sensor NLH
		Gastrocnemius m/s	Tibialis Anterior m/s	Saphena m/s
Normal kontroll	20	65,4 ± 1,9	65,1 ± 1,9	59,3 ± 1,3
Diabetisk kontroll				
Gruppe 1 (1 måned)	12	52,4 ± 1,8	51,0 ± 1,4	50,7 ± 1,0
Gruppe 2 (2 måneder)	20	50,7 ± 1,3	47,7 ± 2,2	52,1 ± 1,2
Diabetisk + Forbindelse A	12	62,8 ± 0,9	60,3 ± 1,2	60,2 ± 1,1

(n = antall dyr i gruppen)

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en angiotensin II antagonist, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling eller forhindring av utvikling av sykkelige tilstander knyttet til svekket nerveledningshastighet.
2. Anvendelse av en forbindelse med AII antagonist-aktivitet, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, for fremstilling av et medikament for anvendelse for å bedre svekket nerveledningshastighet.
3. Anvendelse av en forbindelse med AII antagonist-aktivitet, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling eller forhindring av diabetisk nevropati.
4. Anvendelse av en forbindelse med AII antagonist-aktivitet som angitt i et av kravene 1, 2 eller 3, karakterisert ved at AII antagonisten er valgt fra
- (a) 2-butyl-4-klor-5-hydroksymetyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]imidazol;
 - (b) 2-butyl-3-(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;
 - (c) 5,7-dimetyl-2-etyl-3-(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin;
 - (d) 1-[[3-brom-2-[2-(1H-tetrazol-5-yl)fenyl]-5-benzofuranyl]-metyl-2-butyl-4-klor-1H-imidazol-5-karboksylsyre;
 - (e) 2-etyl-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)-metoksy]kinolin;
 - (f) 2-etyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metoksy]kinolin;
 - (g) 5,7-dietyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-1,6-naftyridin-2(1H)-on; og

(h) 5,7-dietyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-
1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naftyridin-2-on;
eller et farmasøytisk godtagbart salt derav.

- 5 5. Anvendelse av en forbindelse med AII antagonist-aktivitet
som angitt i krav 1, 2 eller 3, k a r a k t e r i s e r t
v e d at AII antagonisten er 2-etyl-4-[(2'-(1H-1,2,3,4-
tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metoksy]kinolin, eller et farmasøy-
tisk godtagbart salt derav.