

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4279-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 28.06.96

(31) Číslo prioritní přihlášky: 96/022006

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11. 08. 99
(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: PCT/US97/10955

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/00131

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/35
A 61 K 31/36

(71) Přihlášovatel:

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US;

(72) Původce:

Shank Richard P., Blue Bell, PA, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antikonvulsivní deriváty vhodné pro léč-
ní amyotrofické laterální sklerozy**

(57) Anotace:

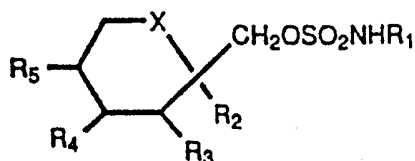
Řešení se zabývá použitím antikonvulsivních
derivátů vhodných pro léčení amyotrofické la-
terální sklerozy.

CZ 4279-98 A3

Antikonvulsivní deriváty vhodné pro léčení amyotrofické laterální sklerozy

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny vzorce I:

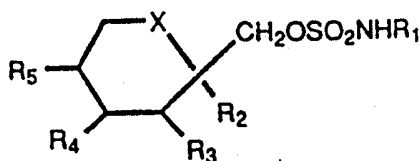


jsou strukturně nové sloučeniny s antiepileptickými účinky, které při pokusech na zvířatech mají vysoce antikonvulsivní účinky (Maryanoff B.E., Nortey S.O., Gardocki J.F., Shank R.P., a Dodgson S.P., J.Med.Chem. 30, 880-887, 1987; Maryanoff B.E., Costanzo M.J., Shank R.P., Schupsky J.J., Ortegon M.E., a Vaught J.L., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3, 2653-2656, 1993, McComsey D.F. a Maryanoff B.E., J.Org.Chem., 1955). Tyto sloučeniny jsou zahrnuty v US patentu č. 4,513,006. Jedna z těchto sloučenin, amidosíran 2,3:4,5-bis-O-(1-methylethyliden)- β -D-fruktopyranosy je známá jako topiramát, který se v klinických zkouškách ukázal jako účinný při adjuvantní terapii epilepsie člověka, nebo v monoterapii při léčení jednoduchého nebo komplexu parciálních záchvatů a sekundárně generalizovaných záchvatů (Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E., Reife R.A., Kramer L.D., Pledger G.W., Karim R.M. a sp., Epilepsia 36 (S4) 33, 1995; Sachdeo S.K., Sachdeo R.C., Reife R.A., Lim P. a Pledger G., Epilepsia 36 (S4) 33, 1995), a je v běžné distribuci pro léčení jednoduchého nebo komplexu parciálních epileptických záchvatů společně nebo bez

V prvních studiích bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I vykazují antikonvulsivní aktivitu v klasickém maximálním elektrošokovém záchvatovém (MES) testu na myších (Shank R.P., Gardocki J.F., Vaughn J.L., Davis C.B., Schupsky J.J., Raffa R.B., Dodgson S.J., Nortey S.O., Maryanoff B.E., *Epilepsia* 35 450-460, 1994). V následných studiích bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I jsou také vysoce účinné při MES testu na krysách. V posledních letech se zjistilo, že topiramát účinně omezuje záchvaty u několika modelů epilepsie na hlodavcích (Nakamura J., Tamura S., Kanda T., Ishii A., Ishihara K., Serikawa T., Yamada J., a Sasa M., *Eur.J.Pharmacol.*, 254 83-89, 1994), a na modelu vyvolané epilepsie (Wauquier A. a Zhou S., *Epilepsy Res.*, 24, 73-77, 1996)).

V současných preklinických studiích s topiramatem byly nalezeny dosud neodhalené farmakologické vlastnosti, z kterých vyplynulo, že topiramat by měl být účinný při léčení některých dalších neurologických chorob. Jednou z nich je amyotrofická laterální skelroza (ALS).

Bylo zjištěno, že sloučeniny následujícího vzorce I:

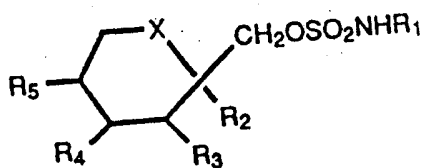


15.03.99

ve kterém X znamená O nebo CH₂, a R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou definovány níže, jsou vhodné pro léčení akutní amyotrofické laterální sklerozy (ALS).

Podrobný popis výhodných provedení

Amidosířany podle vynálezu mají následující vzorec (I):

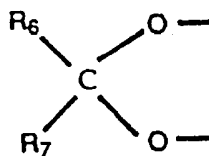


ve kterém

X znamená CH₂ nebo kyslík;

R₁ znamená vodík nebo alkylovou skupinu; a

R₂, R₃, R₄ a R₅ nezávisle znamenají vodík nebo nižší alkoxy skupinu, a jestliže X znamená kyslík, mohou R₂ a R₃ a/nebo R₄ a R₅ společně znamenat methylen-dioxy skupinu následujícího vzorce (II):



ve kterém

R₆ a R₇ mají stejný nebo různý význam a znamenají vodík, nižší alkylovou skupinu nebo znamenají alkylové skupiny, které se spojí a vytvoří cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh.

R₁ zejména znamená vodík nebo alkylovou skupinu o 1 až čtyřech atomech uhlíku, jako je methylová, ethylová a

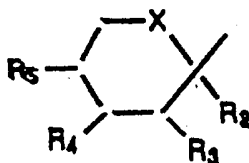
15.03.99

isopropylová skupina. Alkylová skupina v tomto popisu zahrnuje alkylový řetězec s přímým a rozvětveným řetězcem. Alkylové skupiny v substituentech R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 mají okolo 1 až 3 atomů uhlíku a zahrnují methylovou, ethylovou, isopropylovou a propylovou skupinu.

Zvláštní skupina sloučenin vzorce (I) je skupina, ve které X znamená kyslík a oba R_2 a R_3 , a R_4 a R_5 společně znamenají methylendioxyskupiny vzorce (II) ve kterých R_6 a R_7 oba znamenají vodík, oba znamenají alkylové skupiny, nebo se spojí za vzniku spiro-cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu, zejména když R_6 a R_7 oba znamenají alkylové skupiny jako jsou methylové skupiny. Druhou skupinou sloučenin jsou sloučeniny, ve kterých X znamená CH_2 a R_4 a R_5 se spojí za vzniku benzenového kruhu. Třetí skupinou sloučenin vzorce (I) jsou sloučeniny, ve kterých R_2 a R_3 znamenají vodík.

Sloučeniny vzorce I lze připravovat následujícími způsoby.

(a) Reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH s chloramidosíranem vzorce $ClSO_2NH_2$ nebo $ClSO_2NHR_1$, v přítomnosti baze jako je α -butoxid draselný nebo hydrid sodný, při teplotě asi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ až $+250\text{ }^\circ\text{C}$ a v rozpouštědle jako je toluen, THF nebo dimethylformamid, kde R znamená skupinu následujícího vzorce (III):



(b) Reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH se sulfurylchloridem vzorce SO_2Cl_2 v přítomnosti baze jako je triethylamin nebo pyridin, při teplotě $-40\text{ }^\circ\text{C}$ až $25\text{ }^\circ\text{C}$ v rozpouštědle jako je

15.03.99

diethylether nebo methylenchlorid za tvorby chlorsulfatu vzorce $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$.

Chlorsulfat vzorce $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ se pak může nechat reagovat s aminem vzorce R_1NH_2 při teplotě asi 40°C až 25°C v rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo acetonitril za tvorby sloučeniny vzorce (I). Reakční podmínky pro způsob (b) jsou také popsány v práci Tsuchiya T. a sp., Tet.Letters, č.36, str.3365 až 3368 (1978).

(c) Reakcí chlorsulfatu $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ s azidem kovu jako je azid sodný, v rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo acetonitril, za tvorby azidosulfatu vzorce $\text{RCH}_2\text{OSO}_2\text{N}_3$ způsobem popsaným v práci Hedayatullah M., Tet.Lett., str.2455-2458 (1975). Tento azidosulfat se pak redukuje na sloučeninu vzorce (I), ve které R_1 znamená vodík, katalytickou hydrogenací například s použitím vzácného kovu a H_2 nebo zahříváním s kovovou mědí v rozpouštědle jako je methanol.

Výchozí složky vzorce RCH_2OH lze získat komerčním způsobem a nebo způsoby známými v oboru. Například výchozí složky vzorce RCH_2OH , kde oba R_2 a R_3 , a R_4 a R_5 mají stejný význam podle vzorce (II) lze získat způsobem uvedeným v práci Brady R.F., Carbohydrate Research, Vol.14, str.35 až 40 (1970) nebo reakcí trimethylsilylenoletheru ketonu nebo aldehydu R_6COR_7 s fruktosou při teplotě asi 25°C v rozpouštědle jako, je halogenouhlovodík, například methylenchlorid, v přítomnosti protické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, nebo Lewisovy kyseliny jako je chlorid zinečnatý. Reakce pomocí trimethylsilylenoletheru je popsána v práci Larson G.L. a sp., J.Org.Chem., Vol.38, č.22, str.3935 (1973).

Dále, karboxylové kyseliny a aldehydy vzorce RCOOH a RCHO

15.03.99

lze redukovat na sloučeniny vzorce RCH_2OH standardními redukčními způsoby, například reakcí s lithiualuminiumhydridem, hydrogenboritanem sodným nebo komplexem boran-THF v inertním organickém rozpouštědle jako je diglym, THF nebo toluen, při teplotě od asi $0^{\circ}C$ do $100^{\circ}C$ způsobem jaký je uveden například v práci House H.O, "Modern Synthetic Reactions", 2.vydání, str.45 až 144 (1972).

Sloučeniny vzorce I lze také připravit způsobem uvedeným v US patentu č.4,513,006, který je včleněn do tohoto textu odkazem.

Sloučeniny vzorce I zahrnují různé jednotlivé isomery a rovněž jejich racemáty, například spojení v polohách alfa a beta, t.j. polohy substituentů R_2 , R_3 , R_4 , a R_5 nad nebo pod rovinou nákresu na 6-členném kruhu. Výhodně jsou atomy kyslíku methylen-dioxyskupiny (II) připojeny ke stejné straně 6-členného kruhu.

Aktivita sloučenin vzorce I při léčení amyotrofické laterální sklerozy byla zjištěna na základě studií indikujících že topiramát vykazuje antagonistický účinek na AMPA/kainatový subtyp receptorů glutamatu (The R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute, International Research Report, Document ID Accession No. A500,960; J.W.Gibbs III, S.Sombati, R.J.Delorenzo a D.A.Coulter, Epilepsia 37, v tisku, 1996), a na základě, že ALS je chronické neurodegenerativní onemocnění, ve kterém je zhoršená regulace glutamatu (J.D. Rothstein, M. Van Kammen, A.I.Levey, L.J.Martin a R.W.Kunci, Annals Neurology 38, 73-84). Glutamat je využíván v CNS jako hlavní excitační neurotransmitter. Tato jeho funkce je zprostředkována fyziologickým procesem, při kterých jsou molekuly glutamatu ukládány ve vezikulech v synaptických

15.03.99

nervových zakončeních. Tyto molekuly se uvolní do synaptické štěrby při depolarizaci synaptické membrány akčním potenciálem, načež aktivují specifické receptory v postsynaptické membráně cílových neuronů. Potom jsou tyto molekuly vyjmuty ze synaptické štěrby proteinovými "přenašeči" v membráně synaptického zakončení presynaptického neuronu a v gliálních buňkách (astrocytech). Při ALS se aktivita těchto transportních proteinů zdá být abnormálně nízká, což může vyvolat abnormální zvýšení koncentrace glutamatu v synaptické štěrbině. Ta zase může vyvolat nadměrnou aktivaci receptorů glutamatu, která, je-li dost vysoká může působit zánik nervových buněk (J.D.Rothstein, Pathogenesis and Therapy of Amyotrophic Lateral Sclerosis, vyd. G.Serratrice a T.Munsat, Advances in Neurology, 68, 7-20, Lippocott-Raven Publishers, Philadelphia, 1995).

Ve studiích bylo zjištěno, že topiramat antagonizuje aktivitu neuronů vyvolanou kainatem, analogem glutamatu, který selektivně aktivuje některé subtypy receptorů glutamatu (J.W.Gibbs III, S.Sombati, J.R.Delorenzo, a D.A.Coulter, Epilepsia 37, v tisku, 1996; The R.W.Johnson Pharmaceutical Research Institute, International Research Reports, Document ID Accession Numbers A500,960 a 398533:1). V těchto studiích se primární kultury obohacené neurony pocházejícími z hippocampu fetálních krys nechají růst in vitro 14 až 21 dní za podmínek umožňujících dosažení vysoké hustoty a vývoje mnoha synaptických kontaktů. Ke studiu elektrických vlastností neuronálních membrán se používají postupy "patch-clamp" s celými perforovanými buňkami. Při tomto způsobu se elektrický kontakt mezi indikační elektrodou a vnitrobuněčnou tekutinou docílí s použitím amfotericinu B k tvorbě pórů v buněčné membráně. To umožňuje přesné změření potenciálu na membráně nebo průchodu proudu membránou. Kainat, topiramat a další

15.03.99

testované sloučeniny se aplikují na neurony mikronástríkem s použitím teflonové vícedávkovací pipety s regulací koncentrace. Topiramát (rozpuštěný v DMSO na 1M koncentraci se pak ředí médiem pro inkubaci neuronů) se aplikuje v koncentracích 0,01, 0,1, 1, 10 nebo 100 a kainat se aplikuje v koncentracích 0,1 nebo 1 mM.

V počáteční sérii pokusů byl antagonistický účinek topiramátu na kainatem vyvolané proudy stanoven v závislosti na membránovém potenciálu. Při pokusech, ve kterých kainatem indukované membránové proudy byly zaznamenávány při svorkových napětích -60 mV až + 60 mV a při 20 mV přírůstcích, bylo zjištěno, že velikost antagonistického účinku se snižuje s depolarizací membrány. Proto byla účinnost topiramátu na membránové potenciály nejvyšší v blízkosti klidového stádia.

Časový průběh antagonistického účinku topiramátu byl hodnocen v druhé sérii pokusů. Impulsy kainatem se v médiu realizovaly po dobu 3 sekund v 1 minutových intervalech, a jakmile došlo k ustálení základní hladiny kainatem vyvolávaných proudů byl konstantním způsobem aplikován topiramát po dobu v rozmezí od několika minut do 20 minut. Během jedné minuty po aplikaci topiramátu bylo zřetelné částečné zablokování kainatem vyvolaného proudu, ale při saturačních koncentracích byl kainatem vyvolaný proud snížen jen o 20 až o 40 %. Tento efekt lze snadno obrátit odstraněním topiramátu (jeho vymytím) během 5 minut. Nicméně při konstantní aplikaci topiramátu po dobu více než 10 minut, antagonistický účinek na kainatem vyvolané proudy v buněčné membráně významně stoupá, a při odstranění topiramátu zůstávají kainatem vyvolané proudy potlačené. Pro obě fáze blokujícího účinku topiramátu byly zjištěny křivky

15.03.99

koncentrace-odezva. Koncentrace pro každou fázi odpovídající hodnotě EC_{50} je asi 1 mikromolární. Nicméně koncentrace potřebná pro maximální odezvu je pro první fázi asi 0,1 mM (I fáze bloku) ale pouze asi 0,010 mM pro druhou fázi (II fáze bloku).

Vzhledem k přesvědčivému důkazu, že funkční stav glutamatových receptorů je částečně regulován proteinkinasami a fosfatasami (L.Y.Wang, F.A.Taverna, X.P.Huang, J.F.MacDonald a D.R.Hampson, Science, 259, 1173-1175, 1993), může být II fáze blokujícího účinku vysvětlena defosforylací kainatem aktivovaných receptorů. Na základě důkazu, že cAMP-závislá proteinkinasa (PKA) moduluje kainatem aktivované receptory (L.Y.Wang, F.A.Taverna, X.P.Huang, J.F.MacDonald, a D.R.Hampson, Science 259, 1173-1175, 1993) byla provedena série pokusů pro stanovení zda dibutyrylcyklický AMP by mohl obnovit excitační aktivitu kainatu následně po topiramatem vyvolaném bloku II fáze; t.j. způsobit aby "irreverzibilní" účinek se změnil na reverzibilní. Tyto pokusy objasnily, že dibutyrylcyklický AMP částečně nebo úplně obnovuje kainatem vyvolaný proud. V další sérii pokusů byl nespecifický inhibitor fosfatasy, kyselina okadaová, aplikován v 1 mikromolární koncentraci před a během aplikace topiramatu ke zjištění, zda inhibice defosforylace kainatem aktivovaných receptorů by mohla zabránit II fázi blokujícího účinku topiramatu. Kyselina okadaová má jen malý vliv na kainatem vyvolaný proud před aplikací topiramatu, a neovlivňuje prvotní antagonistický účinek topiramatu (I fáze bloku); nicméně jak se předpokládalo, došlo k zabránění II fáze bloku. Tyto výsledky ukazují, že topiramat přímo nebo nepřímo inhibuje schopnost proteinkinasy (PKA) fosforylovat kainatem-aktivovatelné receptory, které se tak časem stávají receptory v defosforylovaném stavu, ve kterém nejsou

15.03.99

senzibilizovatelné (nelze je aktivovat).

Bez ohledu na mechanismus, jakým topiramát antagonizuje účinek kainátu na receptory glutamátu, tento antagonistický účinek bude omezovat stupeň aktivace receptoru. V patologických situacích, při kterých se vyskytují nadměrné aktivace receptorů glutamátu, jaké se vyskytují při ALS, snížení aktivace receptorů glutamátu vyvolané léčivem rovněž sníží počet zaniklých nervových buněk.

Pro léčení amyotrofické laterální sklerozy (ALS), se sloučenina vzorce (I) může aplikovat v denní dávce v rozmezí asi 100 až 800 mg, podávané obvykle u průměrného dospělého člověka ve dvou rozdělených dávkách. Jednotková dávka obsahuje asi 25 až 200 mg aktivní složky.

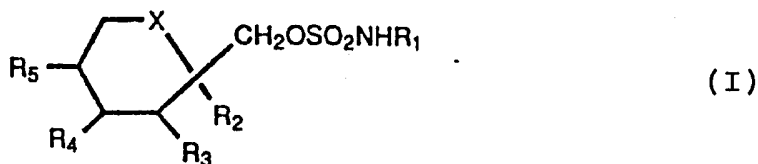
Při přípravě farmaceutických přípravků podle vynálezu se jedna nebo více amidosíranových sloučenin vzorce (I) důkladně promísí s farmaceutickým nosičem obvyklými farmaceutickými způsoby mísení, kde nosič může mít různý charakter v závislosti na lékové formě požadované pro podávání, například pro podání orální, formou čípků, nebo parenterální. Při přípravě přípravků v orální dávkové formě lze použít jakékoliv obvyklé farmaceutické médium. U tekutých orálních přípravků, jako jsou například suspenze, tinktury a roztoky, vhodné nosiče a přísady zahrnují vodu, glykoly, oleje, alkoholy, látky ovlivňující chuť a vůni, konzervační prostředky, barviva a podobně; u pevných orálních přípravků, jako jsou například prášky, tobolky a tablety, vhodné nosiče a přísady zahrnují škroby, cukry, ředidla, granulační prostředky, kluzné látky, pojiva, prostředky ovlivňující rozpadavost a podobně. Z důvodů snadného podávání jsou nejvýhodnější orální jednodávkovou formou tablety a tobolky, ve kterých se pochopitelně používají

pevné farmaceutické nosiče. Je-li to žádoucí, mohou být tablety potaženy cukerným nebo enterosolventním potahem obvyklými způsoby. Čípky se připravují s použitím kakaového másla jako nosiče. U parenterálních přípravků je nosičem obvykle sterilní voda, ačkoliv tyto přípravky mohou také obsahovat další přísady, například prostředky podporující rozpustnost nebo konzervační prostředky. Také je možné připravit injekční suspenze, a to s pomocí vhodných tekutých nosičů, suspenzačních prostředků a podobně. Obvykle je topiramát pro orální podání dostupný v tabletách kruhového tvaru obsahujících 25 mg, 100 mg nebo 200 mg účinné složky. Tableta obsahuje následující pomocné složky: hydrát laktosy, pregelatinizovaný škrob, mikrokrystalicou celulosu, sodnou sůl glykolatu škrobu, stearan hořečnatý, přečištěnou vodu, karnaubský vosk, hydroxypropylmethylcelulosu, oxid titaničitý, polyethylenglykol, syntetický oxid železa, a polysorbat 80.

Tyto farmaceutické přípravky obsahují v dávkové jednotce, například v tabletě, tobolce, prášku pro injekci, čajové lžičce, čípku a podobně od asi 50 do asi 200 mg účinné složky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sulfamátových sloučenin obecného vzorce I



kde

X představuje skupinu CH_2 nebo atom kyslíku;

R_1 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu; a

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, přičemž když X je skupina CH_2 , R_4 a R_5 mohou představovat alkenové skupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku benzenového kruhu a když X je atom kyslíku, R_2 a R_3 a/nebo R_4 a R_5 mohou společně představovat methylenedioxykupinu obecného vzorce II:



kde

R_6 a R_7 jsou stejné nebo odlišné a každý představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu nebo R_6 a R_7 představují alkylskupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu;

pro výrobu léčiva pro léčení amyotrofické laterální sklerózy.

2. Použití podle nároku 1, kde sulfamátovou sloučeninou obecného vzorce I je topiramat.