

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 002

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-4276**
 (22) Přihlášeno: **24.06.1997**
 (30) Právo přednosti: **28.06.1996 US 1996/22005**
 (40) Zveřejněno: **11.08.1999**
 (**Věstník č. 08/1999**)
 (47) Uděleno: **13.07.04**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.09.2004**
 (**Věstník č. 9/2004**)
 (86) PCT číslo: **PCT/US1997/010891**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/000129**

(51) Int. Cl. :⁷

A 61 K 31/35
A 61 K 31/36
A 61 P 17/00
A 61 P 17/06

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Shank Richard P., Blue Bell, PA, US
 Derian Claudia K., Hatboro, PA, US

(74) Zástupce:

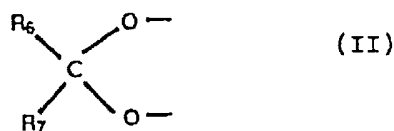
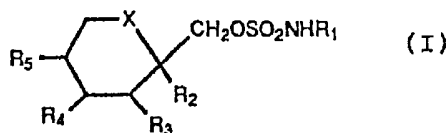
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Léčivo pro léčení psoriázy

(57) Anotace:

Použití sulfamátových sloučenin vzorce I, kde X je CH₂ nebo O; R₁ je H nebo alkyl s 1 až 4 C a R₂, R₃, R₄, R₅ představuje nezávisle vždy H nebo alkyl s 1 až 3 C, přičemž když X je CH₂, R₄ a R₅ mohou představovat alkenové skupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku benzenového kruhu a když X je O, R₂ a R₃ a/nebo R₄ a R₅ mohou společně představovat methylenedioxykupinu vzorce II, kde R₆ a R₇ jsou stejné nebo odlišné a každý představuje H nebo alkyl s 1 až 3 C nebo R₆ a R₇ představují alkyly, které jsou spolu spojeny za vzniku cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu; zejména topiramátu, pro výrobu léčiva pro léčení psoriázy.



CZ 294002 B6

Léčivo pro léčení psoriázyOblast techniky

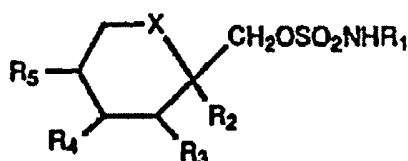
5

Vynález se týká léčiva pro léčení psoriázy.

Dosavadní stav techniky

10

Sloučeniny vzorce I



(I)

15 jsou strukturně nové sloučeniny s antiepileptickými účinky, které při pokusech na zvířatech mají vysoce antikonvulzivní 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., Ortegón 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
 20 jsou zahrnuty v patentu US 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 účinná 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.,
 25 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 sekundárních generalizovaných záchvatů, ve Velké Británii, Finsku, Spojených státech amerických a ve Švédsku a v mnoha zemích světa jsou podány přihlášky pro jeho schválení regulačními orgány.

30

V prvních studiích bylo zjištěno, že sloučeniny vzorce I vykazují antikonvulzivní aktivitu v klasickém maximálním elektrošokovém záchvatovém (MES) testu na myších (Shank R. P., Gardocki J. F., Vaught 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 kryších. 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., Serikava 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, 1966)).

40

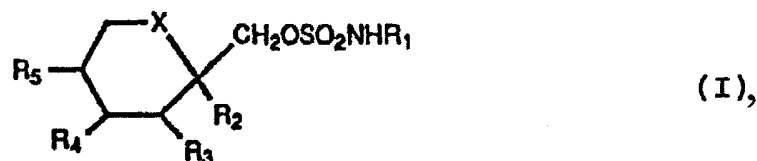
V současných preklinických studiích s topiramátem byly nalezeny dosud neodhalené farmakologické vlastnosti, z kterých vyplynulo, že topiramát by měl být účinný při léčení některých dalších chorob. Jednou z těchto chorob je psoriáza.

45

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je použití sulfamátových sloučenin obecného vzorce I

5



kde

10 X představuje skupinu CH₂ nebo atom kyslíku;

R₁ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

15 R₂, R₃, R₄, R₅ představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž když X je skupina CH₂, R₄ a R₅ mohou představovat alkenové skupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku benzenového kruhu a když X je atom kyslíku, R₂ a R₃ a/nebo R₄ a R₅ mohou společně představovat methyldioxyskupinu obecného vzorce II



20

kde

R₆ a R₇ jsou stejné nebo odlišné a každý představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo R₆ a R₇ představují alkylskupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu;

25

pro výrobu léčiva pro léčení psoriázy.

30 R₁ zejména znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová a izopropylová skupina. Alkylová skupina v tomto popisu zahrnuje alkylový řetězec s přímým a rozvětveným řetězcem. Alkylové skupiny v substituentech R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ a R₇ mají asi 1 až 3 atomy uhlíku a zahrnují methylovou, ethylovou, izopropylovou a propylovou skupinu.

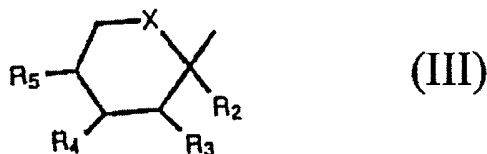
35 Zvláštní skupina sloučenin vzorce I je skupina, ve které X znamená kyslík a oba R₂ a R₃, a R₄ a R₅ společně znamenají methyldioxyskupiny vzorce II ve kterých R₆ a R₇ oba znamenají vodík, oba znamenají alkylové skupiny, nebo se spojí za vzniku spiro-cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu, zejména když R₆ a R₇ oba znamenají alkylové skupiny jako jsou methylové skupiny. Druhou skupinou sloučenin jsou sloučeniny, ve kterých X znamená CH₂ a R₄ a R₅ se spojí za vzniku benzenového kruhu. Třetí skupinou sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, ve kterých R₂ a R₃ znamenají vodík.

40

Sloučeniny vzorce lze připravovat následujícími způsoby.

45 (a) Reakcí alkoholu vzorce RCH₂OH s chloramidosíranem vzorce ClSO₂NH₂ nebo ClSO₂NHR₁, v přítomnosti báze jako je a-butoxid draselný nebo hydrid sodný, při teplotě asi -20 °C až

+25 °C a v rozpouštědle jako je toluen, THF nebo dimethylformamid, kde R znamená skupinu následujícího vzorce III:



- 5 (b) Reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH se sulfurylchloridem vzorce SO_2Cl_2 v přítomnosti báze jako je triethylamin nebo pyridin, při teplotě $-40\text{ }^{\circ}C$ až $25\text{ }^{\circ}C$ v rozpouštědle jako je diethylether nebo methylenchlorid za tvorby chlorsulfátu vzorce RCH_2OSO_2Cl .
- 10 Chlorsulfát vzorce RCH_2OSO_2Cl se pak může nechat reagovat s aminem vzorce R_1NH_2 při teplotě asi $40\text{ }^{\circ}C$ až $25\text{ }^{\circ}C$ 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).
- 15 (c) Reakcí chlorsulfátu RCH_2OSO_2Cl s azidem kovu jako je azid sodný, v rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo acetonitril, za azidosulfátu vzorce $RCH_2OSO_2N_3$ způsobem popsaným v práci Hedayatullah M., Tet. Lett., str. 2455–2458 (1975). Tento azidosulfát 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.
- 20 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 fruktózou při teplotě asi $25\text{ }^{\circ}C$ v rozpouštědle jako je halogenouhlovodík, například
- 25 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).
- 30 Dále, karboxylové kyseliny a aldehydy vzorce $RCOOH$ a $RCHO$ lze redukovat na sloučeniny vzorce RCH_2OH standardními redukčními způsoby, například reakcí s lithiálmagneziumhydridem, hydrogenboritanem sodným nebo komplexem boran-THF v inertním organickém rozpouštědle jako je diglym, THF nebo toluen, při teplotě od asi $0\text{ }^{\circ}C$ do $100\text{ }^{\circ}C$ způsobem jaký je uveden například v práci House H. O., „Modern Synthetic Reactions“, 2. vydání, str. 45 až 144
- 35 (1972).

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

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

45

Příklad provedení vynálezu

- Aktivita sloučenin vzorce I při léčení psoriázy byla poprvé zaznamenána v klinických studiích prováděných k hodnocení topiramátu při léčení epilepsie. U tří pacientů, kteří současně trpěli
- 50 psoriázou, bylo zaznamenáno významné snížení psoriatických lézí. Proto byly provedeny prek-

linické in vitro studie pro hodnocení účinků topiramátu na funkci keratinocytů jako předpokládaného mechanismu působení při jeho prospěšných účincích při léčení psoriázy. Jedním z charakteristických rysů psoriatických lézí je hyperproliferace epidermálních keratinocytů. Obecně prostředky které ovlivňují proliferaci keratinocytů mají obrácený účinek na jejich
 5 diferenciaci, tj. mohly by inhibovat růst a podporovat diferenciaci. Byly proto hodnoceny dvě funkce keratinocytů: růst buněk a jejich diferenciaci.

V těchto studiích se keratinocyty nechají narůst v Mediu 154, médiu o nízkém obsahu vápníku doplněném extraktem z hovězí hypofyzy, hovězím insulinem, hovězím transferinem, lidským
 10 epidermálním růstovým faktorem (EGF) a hydrokortisonem. Keratinocyty se nechaly narůst na 60 až 80% konfluenci a byly subkultivovány s použitím trypsinu/EDTA.

K hodnocení účinků topiramátu závislého na dávce na buněčný růst keratinocytů, který byl stanoven zhodnocením jejich zralosti šest dní po aplikaci, byly provedeny čtyři samostatné pokusy. Byl použit zásobní roztok topiramátu v DMSO o koncentraci 100 mM. Konečná koncentrace
 15 DMSO v inkubačním médiu pro růst buněk byla ve všech pokusech 0,1 %. V každém pokusu bylo zahrnuto kontrolní množství vehikula (0,1 % DMSO). Buněčný růst byl vyvolán kombinací růstových faktorů EGF a BPE. Za těchto podmínek stanovení měl topiramát mírný inhibiční účinek na růst buněk; nicméně nebyla zjištěna závislost na dávce (R. W. Johnson Pharmaceutical
 20 Research Institute Laboratory Notebook No. 12183 a 12540). Maximální odezva byla zjištěna při 10 mikromolární koncentraci, a to inhibice 32 % $\pm$ 10 %. I když byl zjištěn sklon k inhibici buněčného růstu, nebyla potvrzena jeho statistická významnost ($p < 0,05$).

Účinek topiramátu na diferenciaci keratinocytů byl stanoven na základě exprese proteinové transglutaminázy-1 tři dny po aplikaci. Byly provedeny tři samostatné pokusy. Diferenciaci byla
 25 hodnocena jak za podmínek s nízkým obsahem vápníku, tak za podmínek s vysokým obsahem vápníku v inkubačním médiu. Ke zvýšení diferenciaci dochází nejsnadněji za podmínek nízkého obsahu vápníku, zatímco k inhibici diferenciaci dochází za podmínek vysokou hladinou vápníku indukované diferenciaci. Topiramát vyvolává mírné zvýšení hladiny proteinové transglutaminázy-1 za obou podmínek, z čehož vyplývá jeho podpůrný účinek. Následující studie, při které byla
 30 prodloužena doba inkubace na 5 dní, byla provedena pro zjištění dalšího zvýšení tohoto podpůrného účinku. V této další studii však již nebylo pozorováno další zvýšení hladiny transglutaminázy-1.

Z těchto výsledků vyplývá, že účinky topiramátu na keratinocyty odpovídají účinkům předpokládaným pro prostředek ovlivňující hyperproliferativní odezvu spojenou s psoriázou; inhibici
 35 buněčného růstu a podporu diferenciaci.

Pro léčení psoriázy se sloučenina vzorce I může aplikovat v denní dávce v rozmezí asi 50 až
 40 400 mg, která se podává orálně, běžně u dospělého člověka ve dvou rozdělených dávkách. Jednotková dávka obsahuje asi 25 až 200 mg aktivní složky. Alternativně lze sloučeninu vzorce I podávat na postiženou oblast kůže topicky jednou nebo dvakrát denně v dávce v rozmezí od 5 do 50 mg.

Při přípravě farmaceutických přípravků podle vynálezu se jedna nebo více amidosíranových sloučenin vzorce I důkladně promísí s farmaceutickým nosičem obvyklými farmaceutickými způsoby
 45 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,
 50 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
 55 jednodávkovou formou tablety a tobolky, ve kterých se pochopitelně používají pevné farmaceu-

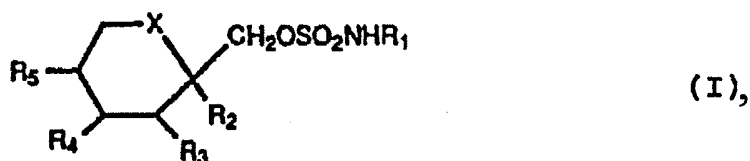
tické nosiče. Je-li to žádoucí, mohou být tablety potaženy cukerným nebo enterosolventním potahem obvyklými způsoby. Čípky se připravují s použitím kakaového másla jako nosiče. U parenterálních přípravků je nosičem obvykle sterilní voda, ačkoliv tyto přípravky mohou také obsahovat další přísady, například prostředky podporující rozpustnost nebo konzervační prostředky. Také je možné připravit injekční suspenze, a to s pomocí vhodných tekutých nosičů, suspenčních 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 laktózy, pregelatinizovaný škrob, mikrokrytalickou celulózu, sodnou sůl glykolátu škrobu, stearan hořečnatý, přečištěnou vodu, karnaubský vosk, hydroxypropylmethylcelulózu, oxid titaničitý, polyethylenglykol, syntetický oxid železa, a polysorbát 80.

Tyto farmaceutické přípravky obsahují v dávkové jednotce, například v tabletě, tobolce, prášku pro injekci, čajové lžičce, čípku a podobně od asi 25 do asi 200 mg účinné složky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sulfamátových sloučenin obecného vzorce I



kde

X představuje skupinu CH_2 nebo atom kyslíku;

R_1 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, 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 methylenedioxy skupinu obecného vzorce II



kde

- 5 R_6 a R_7 jsou stejné nebo odlišné a každý představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo R_6 a R_7 představují alkylskupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu;

pro výrobu léčiva pro léčení psoriázy.

- 10 2. Použití podle nároku 1, kde sulfamátovou sloučeninou obecného vzorce I je topiramát.

15

Konec dokumentu
