



HU000230035B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 035**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 03027**(22) A bejelentés napja: **2002. 02. 14.**(40) A közzététel napja: **2003. 12. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktobben: **2015. 05. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 207/34** (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 02/01535

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 02064563

(30) Elsőbbségi adatok:

101 06 970.7**2001. 02. 15.****DE**

(72) Feltaláló(k):

Eickmeier, Christian, Mittelbiberach (DE)**Sieger, Peter, Mittelbiberach (DE)****Körner, Volkmar, Biberach/Riss (DE)****Herter, Rolf, Biberach/Riss (DE)****Rall, Werner, Mittelbiberach (DE)**

(73) Jogosult(ak):

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.
KG, Ingelheim/Rhein (DE)**

(74) Képvisező:

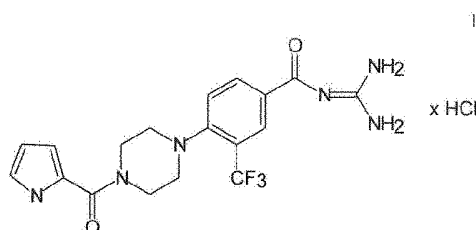
SBGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda, Budapest

(54)

Új benzoil-guanidin só

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az



képletű 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidin-hidroklorid, hidrátjai, az előállítására szolgáló eljárás és gyógyszer előállítására való alkalmazása képezik.

Új benzoil-guanidin só

A találmány tárgyát a 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidin-hidroklorid, az előállítására szolgáló eljárás és gyógyszer előállítására való alkalmazása képezik.

A technika jelenlegi állása szerint ismert egy sor benzoil-guanidin-származék. Így például a WO 00/17176 számú nemzetközi nyilvánosságra hozatali irat benzoil-guanidin-származékokat ismertet, amelyeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak. Ezek a vegyületek a szabálytalan szívveréssel (arrhythmia) szemben hatásosak, ami például hipoxiánál lép fel. Ezek továbbá az ischaemiával összefüggésben levő betegségeknél is alkalmazhatók (ilyenek például a kardiális, cerebrális, gastrointestinális — így a mesenterialis trombózis/embólia — a pulmonális, renális ischaemia, a máj és a vázizomzat ischaemiája). Ilyen betegségek például még a következők: a koszorúeres szívbetegségek, a szívinfarktus, angina pectoris, stabil angina pectoris, a ventrikuláris és a szubventrikuláris arrhythmia, a szívelégtelenség — továbbá a bypass-operációk, a nyitott szívműtétek, a szívatültetések valamint az olyan műtétek támogatására, amelyeknél szükséges a szív vérellátásának a megszakítása — a kisvérkőri embólia, az akut vagy krónikus veseelégtelenség, a krónikus veseelégtelenség, agyi infarktus, újraátáramlási károsodások az agyi lebenyek vérellátásának, az érelzárások oldása utáni visszaállításánál valamint az agy vérellátásának akut és krónikus zavarai. A fentiekben megnevezett vegyületek trombolitikus szerekként (ilyenek például

dául a t-PA, sztreptokináz és az urokináz) való kombinációban is hasznosak.

A vértelen (ischaemiás) szív újraátáramlásánál (például angina pectoris vagy szívinfarktus után) az érintett terület szív-izomsejtjeinek irreverzibilis károsodása léphet fel. Ezek a vegyületek az ilyen esetben többek között szívvédően (kardioprotektíven) hatnak.

Az ischaemiás alkalmazási területbe a transzplantátumok olyan károsodásainak a megakadályozását (például a transzplantátumok — így például a máj, vese, szív vagy a tüdő — védelmeként, a beültetés előtt, alatt vagy után valamint a transzplantátumok tárolásánál) is bele kell számítanunk, amelyek az átültetéssel kapcsolatban léphetnek fel. A WO 00/17176 számú nemzetközi nyilvánosságra hozatali iratban publikált vegyületek ezenkívül védő hatású gyógyszerek a szíven és a perifériás véredényeken végzett érplasztikai operációs beavatkozások során.

Az esszenciális hipertóniánál és a diabéteszes vesebajnál (nefropátia) a sejtekben megnő a nátrium-proton-csere. A fenti vegyületek ezért ennek a cserének az inhibitoraiként alkalmasak ezeknek a betegségeknek a preventív kezelésére.

Ezek a vegyületek kitűnnek továbbá a sejtek burjánzására kifejtett erősen gátló hatásukkal. Ezért hatóanyagként ezek a vegyületek az olyan betegségeknél fontosak, amelyeknél a sejtburjánzás primer vagy szekunder szerepet játszik, és ezeket gyógyszerként alkalmazhatjuk az alábbi betegségekkel szemben: rákos betegségek, jóindulatú tumorok, prosztata-hypertrophia, atherosclerosis, szerv-hypertrophia és -hyperplasia, a fibrózisos meg-

betegedések és a késői diabéteszes komplikációk.

A technika jelenlegi állása szerint ismert benzozil-guanidin-származékoknak a fentiekben megnevezett értékes farmakológiai tulajdonságai alapfeltételét képezik egy ilyen vegyület gyógyszerként való hatásos alkalmazásának. Egy hatóanyagnak mindenestre számos követelménynek kell megfelelnie ahhoz, hogy gyógyszerként alkalmazhassuk. Ezek a paraméterek nagyrészt a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságaival vannak összekötve.

Anélkül hogy számukat a felsorolás eseteire korlátoznánk, ezekre a paraméterekre példák a következők: a kiindulási anyag hatásstabilitása különböző környezeti feltételek között, stabilitás a gyógyszerkészítmény előállítása során valamint stabilitás a gyógyszerkészítmény végső kikészített formájában. A gyógyszerkészítmények előállításánál alkalmazott gyógyszerhatóanyag-nak ezért nagyon stabilnak kell lennie, a különböző környezeti feltételek között is. Ez feltétlenül szükséges ahhoz, hogy ne lehessen olyan gyógyszerkészítményeket alkalmazni, amelyek a tényleges hatóanyagon kívül például bomlástermékeket tartalmaznak. Ilyen esetben egy gyógyszerkészítményben a hatóanyagtartalom kisebb lehet mint a specifikációja szerinti.

A nedvesség abszorpciója csökkenti a hatóanyagtartalmat, a vízfelvétel okozta súlynövekedés miatt. A vízfelvételre hajlamos gyógyszerkészítményt tárolása során a védeni kell a nedvességtől, például úgy, hogy a gyógyszerkészítményhez alkalmas száritószert adunk vagy úgy, hogy a gyógyszerkészítményt egy, a nedvességtől védett környezetben tároljuk. Ráadásul a vízfelvétel a hatóanyagtartalmat az előállítás során is csökkentheti, ha a

gyógyszert bármilyen nedvesség elleni védelem nélküli környezetnek tesszük ki. Ezért egy gyógyszerhatóanyag csak csekély mértékben lehet higroszkópos.

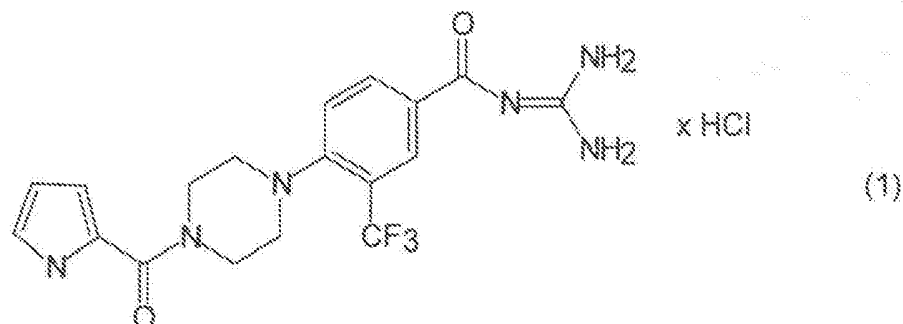
Mivel egy hatóanyag kristálymódosulatának befolyása lehet a gyógyszer hatására, így szükséges a kristályos szerkezetű hatóanyag esetlegesen létező polimorfizmusát a lehető legjobban felderíteni. Amennyiben egy hatóanyagnak különböző polimorf módosulatai lépnek fel, úgy biztosítanunk kell, hogy a hatóanyag kristályos módosulata a későbbi kikészítés során nem változik meg. Ellenkező esetben ez a gyógyszer reprodukálható hatását károsan befolyásolná. Ezen okból előnyösek azok a hatóanyagok, amelyeket csak csekély polimorfizmus jellemez.

Egy további kritérium a hatóanyag oldhatósága, ami a kikészítési forma kiválasztása után vagy az adott körülmények közötti kikészítési forma előállítási eljárásának a kiválasztása után kiemelkedő jelentőségű. Ha például gyógyszeroldatokat (például infúziós célra) készítünk, úgy nem tekinthetünk el a hatóanyagnak a fiziológiailag elfogadható oldószerekben való kielégítő oldhatóságától. Az orálisan alkalmazni kívánt gyógyszerek esetében is nagyon fontos a hatóanyag kielégítő oldhatósága.

A találmány célja az volt, hogy olyan gyógyszerhatóanyagot találjunk, amelyet nem csak a magas farmakológiai hatás jellemez, hanem amely még a fentiekben megnevezett fizikai-kémiai követelményeknek is a lehető legjobban megfelel.

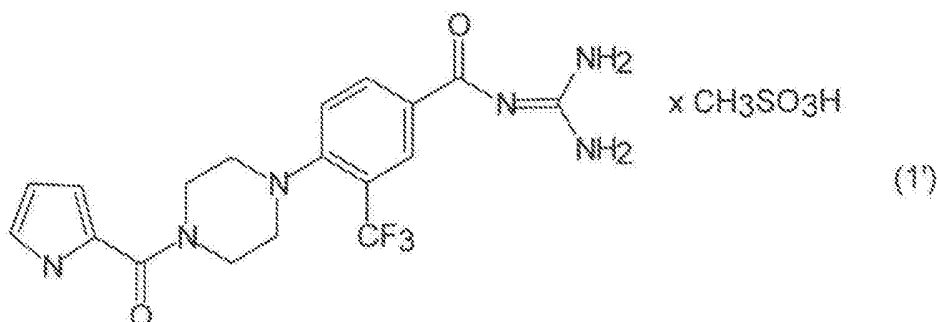
Azt találtuk, hogy a fentiekben megnevezett feladatot megoldja az

31893



képletű 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazínil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidín-hidroklorid alkalmazása. Az (1) képletű vegyület nem higroszkópos és a fiziológiailag elfogadható oldószer-ekben jól oldódik. Ezt a vegyületet továbbá nagymértékű stabilitás is jellemzi.

A WO 00/17176 számú nemzetközi nyilvánosságra hozatali irat-ban publikált



képletű metánszulfonátsó az (1) képletű vegyülettel ellentétben nem felel meg a fentiekben támasztott követelményeknek.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi maga az (1) képletű vegyület. A találmány tárgyát képezik még az (1) képletű vegyület hidrátjai, előnyösen a monohidrátja vagy a hemihidrátja.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (1) képletű vegyület-nek gyógyszerhatóanyagként való alkalmazása. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek, adott esetben hidrátjai formájában való alkalmazása olyan betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására, amelyeknél a sejtekben a nátriumion-

-proton-csere inhibitorai terápiásan hasznosak lehetnek. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek a kardio-vaszkuláris betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására való alkalmazása. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek a szabálytalan szívverés (arrhythmia) — ami például a hipoxiánál lép fel — kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására való alkalmazása. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek olyan betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására való alkalmazása, amelyek összefüggésben vannak az ischaemiával, ilyen például a kardiális, cerebrális, gastrointestinális — így a mesenterialis trombózis/embólia — a pulmonális, renális ischaemia, a máj és a vázizomzat ischaemiája. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek az alábbi csoportba tartozó betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására való alkalmazása: a koszorúeres szívbetegségek, a szívinfarktus, angina pectoris, stabil angina pectoris, a ventrikuláris és a szubventrikuláris arrhythmia, a szívelégtelenség — továbbá a bypass-operációk, a nyitott szívműtétek, a szívatültetések valamint az olyan műtétek támogatására, amelyeknél szükséges a szív vérellátásának a megszakítása — a kisvérköri embólia, az akut vagy krónikus veseelégtelenség, a krónikus veseelégtelenség, agyi infarktus, újraátáramlási károsodások az agyi lebenyek vérellátásának, az érelzárások oldása utáni visszaállításánál valamint az agy vérellátásának akut és krónikus zavarai. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek olyan betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására való alkalmazása, amelyeknél a kardioprotektív ható-

anyagok alkalmazása terápiásan hasznos lehet. A találmány tárgyát képezi még az (1) képletű vegyületnek az alábbi betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására való alkalmazása: rákos betegségek, jóindulatú tumorok, prosztata-hypertrophia, atherosclerosis, szerv-hypertrophia és -hyperplasia, a fibrózisos megbetegedések és a késői diabéteszes komplikációk.

Az (1) képletű vegyületet vizes injekciós oldatként (például intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután alkalmazásra), tablettákként, kúpokként, kenőcsként, tapaszként (bőrön át való alkalmazásra), aeroszolként (a tüdőn át való inhalációs alkalmazásra) vagy orr-spray-ként alkalmazhatjuk.

A tabletták vagy a kúpok hatóanyagtartalma 5 és 200 mg, előnyösen 10 és 50 mg közötti. Inhalációnál az egyszeri dózis 0,05 és 20 mg, előnyösen 0,2 és 5 mg közötti. A parenterális injekciónál az egyszeri dózis 0,1 és 50 mg, előnyösen 0,5 és 20 mg közötti. A fentiekben megadott dózisokat szükség esetén naponta többször is adhatjuk.

Az alábbiakban néhány példát adunk meg az (1) képletű vegyülettel, mint hatóanyaggal készült gyógyszerkészítményekre:

Tabletták:

(1) képletű vegyület	18,0 mg
Magnézium-sztearát	1,2 mg
Kukoricakeményítő	60,0 mg
Laktóz	90,0 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	1,5 mg

Injekciós oldat:

(1) képletű vegyület	0,3 g
Nátrium-klorid	0,9 g
Aqua injectibilia	ad 100 ml

Ezt az oldatot standard eljárások alkalmazásával sterilizálhatjuk.

A WO 00/17176 számú nemzetközi nyilvánosságra hozatali irat olyan előállítási eljárásokat ismertet, amelyek a 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidinnak mint szabad bázisnak a szintézisére alkalmasak. Ebből a vegyületből kiindulva az alábbiakban példaként ismertetjük a lehetséges szintézisutakat az (1) képletű vegyület előállítására.

1. példa:

4-[4-(2-Pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidin-hidroklorid

151 ml metanolhoz 15,1 g 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidint adunk, és az így kapott szuszpenziót mintegy 10 °C-ra lehütjük. Ehhez a szuszpenzióhoz 16 ml telített dietil-éteres sósavgázoldatot adunk, és ezzel a szuszpenzió pH-ját 1-2-re állítjuk be. A reakcióelegyet jeges hűtés közben a teljes kristályosodásig keverjük. A kristályokat kiszűrjük, hideg metanollal majd hideg dietil-éterrel mossuk. Így 16,19 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 223 °C (nem korrigált)

2. példa:

4-[4-(2-Pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidin-hidroklorid-hemihidrát

120 liter etil-acetáthoz 15,0 kg 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-

-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidint adunk. A kapott szuszpenziót mintegy 45 °C-ra felmelegítjük, és ehhez 30 liter vizet adunk. A kapott elegyet mintegy 15 percig keverjük, majd a vizes fázist leválasztjuk. A szerves fázishoz állandó hőmérsékleten 3,62 kg tömény sósavnak 20 liter vízzel készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1-2 órán belül 25-20 °C-ra lehűtjük. A kapott terméket kiszűrjük, 50 liter etil-acetáttal mossuk és mintegy 60 °C-on vákuumban megszáritjuk.

Kitermelés: 78%

Olvadáspontja: 225 ± 5 °C (DSC, 10K/perc felfűtési sebességnél)

3. példa:

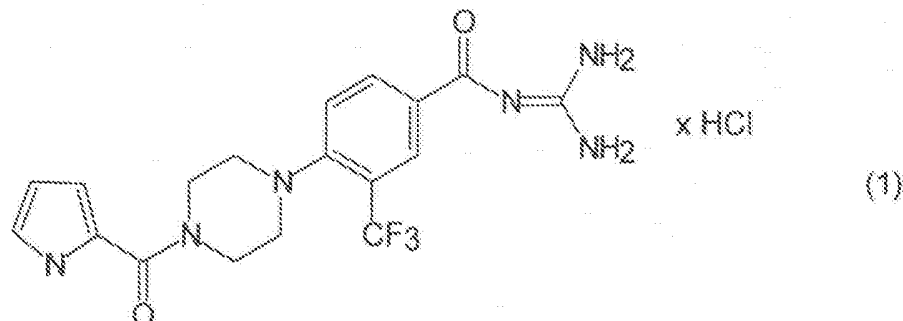
4-[4-(2-Pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidin-hidroklorid-monohidrát

109,4 g 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidint 1,5 liter vízben szuszpendálunk, ezt mintegy 50 °C-ra felmelegítjük, majd ebbe mintegy 20 percen belül becssepegtetjük 26,1 ml tömény sósav 300 ml vízzel hígított oldatát. A reakcióelegyet állandó hőmérsékleten mintegy 15 percig keverjük majd keverés közben mintegy 1,5 órán át mintegy 35 °C-ra lehűtjük. Ezután a reakcióelegyet 5-10 °C-ra hűtjük le és ezen a hőmérsékleten még egy órán át keverjük. A kapott kristályokat kiszűrjük, kevés vízzel mossuk és mintegy 50 °C-on vákuumban megszáritjuk. Így 116,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

Olvadáspontja: 180 ± 5 °C (DSC, 10K/perc felfűtési sebességnél)

Szabadalmi igénypontok

1. Az



képletű 4-[4-(2-pirrolil-karbonil)-1-piperazinil]-3-(trifluor-metil)-benzoil-guanidin-hidroklorid.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, hidrátjai formájában.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, monohidrátja formájában.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, hemihidrátja formájában.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (1) képletű vegyület alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (1) képletű vegyület alkalmazása olyan betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, ahol a sejtekben a nátriumion-proton-csere inhibitorai terápiásan hasznosak lehetnek.

A meghatalmazott:

Balogh László
 ügyvezető igazgató
 HARGA Á. Származási Igények Iroda
 HARGA Á. Származási Igények Iroda
 Budapest, 1051, Baross utca 46-48/B