SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 16.11.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97/14358

(32) Dátum priority: 17.11.1997

(33) Krajina priority: FR

(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000

(86) Číslo PCT: PCT/FR98/02436, 16.11.1998

(21) Číslo dokumentu:

704-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A 61K 31/70

(71) Prihlasovateľ: Hoechst Marion Roussel, Puteaux, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Petit Francis, Colombes, FR;
Vacheron Françoise, Paris, FR;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie ketolidov na prípravu farmaceutických prostriedkov určených na predchádzanie arteriálnym trombotickým komplikáciám spojeným s aterosklerózou**

(57) Anotácia:
Vynález sa týka novej terapeutickej aplikácie ketolidov. Je opísané použitie ketolidov na prípravu farmaceutických prostriedkov určených na predchádzanie arteriálnym trombotickým komplikáciám spojeným s aterosklerózou.

Použitie ketolidov na prípravu farmaceutických prostriedkov určených na predchádzanie arteriálnym trombotickým komplikáciám spojeným s aterosklerózou

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových terapeutických aplikácií ketolidov. Vynález sa týka použitia ketolidov a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu farmaceutických prostriedkov určených na predchádzanie arteriálnym trombotickým komplikáciám spojeným s aterosklerózou.

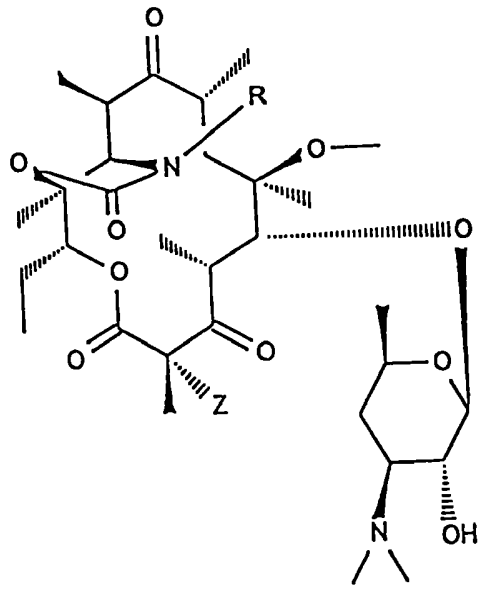
Doterajší stav techniky

Výraz "ketolid" sa týka derivátov erytromycínu nemajúcich kladinózu v polohe 3. Tieto produkty majú antibiotické vlastnosti (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, zv. 41, str. 2149 až 2158 alebo 1997 zv. 41, str. 454 až 459 alebo Lettre de l'infectiologue 1997, zv. 12, str. 46 až 54).

Ketolidy sú tiež opísané napríklad v európskych patentoch 487 411, 596 802, 606 024, 614 905, 676 409, 680 967 a 799 833 a v medzinárodnej patentovej prihláške WO 98/25942.

Podstata vynálezu

Z výhodných ketolidov podľa vynálezu je možné uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

kde

R znamená zvyšok $(CH_2)_mO_n(X)YAr$, kde

m znamená číslo 0 alebo 1,

n znamená číslo 0 alebo 1,

X znamená zvyšok $(NH)_a$, CH_2, alebo SO_2, kde a znamená číslo 0 alebo 1,

Y znamená zvyšok $(CH_2)_b$-$(CH=CH)_c$-$(CH_2)_d$, kde c = 0 alebo 1 a b + c + d ≤ 8,

Z znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

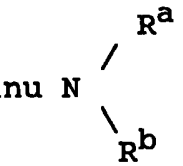
Ar znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu.

Arylovou skupinou môže byť fenyl alebo naftyl.

Substituovanou alebo nesubstituovanou heterocyklickou skupinou môže byť tienyl, furyl, pyrolyl, tiazolyl alebo oxazolyl, imidazolyl, napríklad 4-(3-pyridyl)-1H-imidazolyl, tiadiazolyl, pyrazolyl alebo izkopyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl alebo pyrazinyl, alebo alternatívne indolyl, benzofuryl, benzotiazolyl alebo chinolyl.

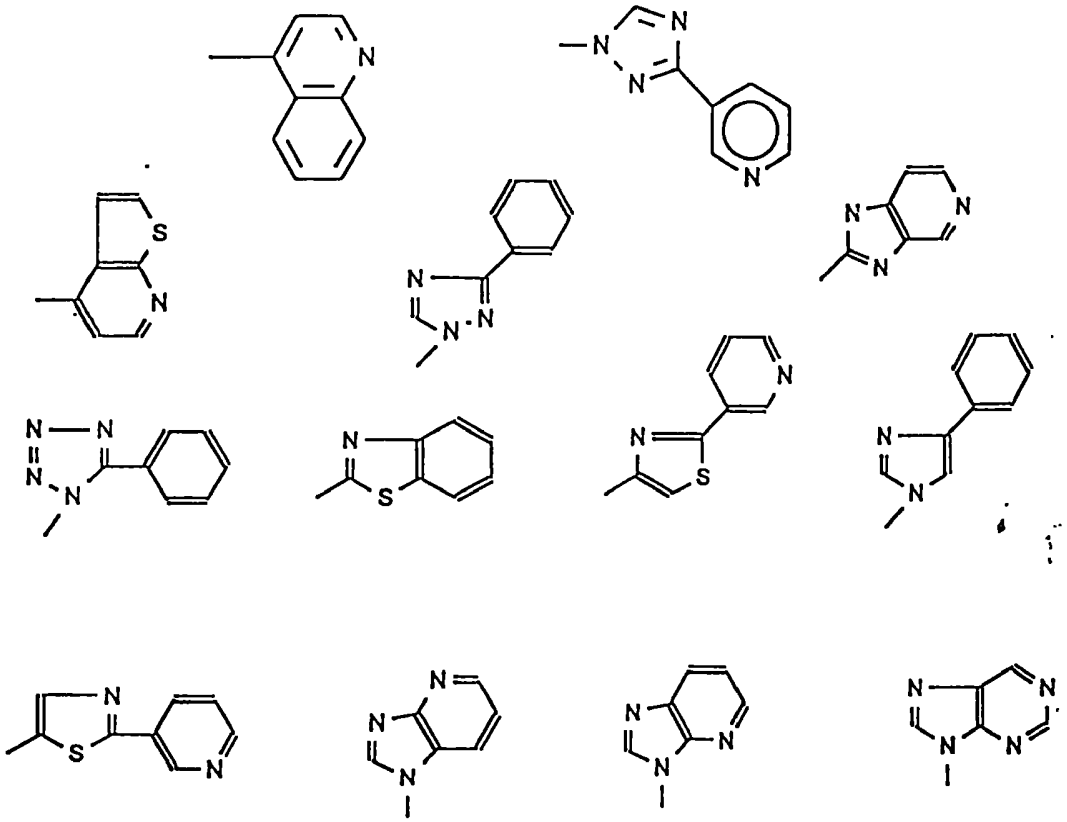
Tieto arylové skupiny môžu obsahovať jednu alebo viac skupín vybraných zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupiny, atómy halogénu, skupiny NO_2, skupiny CN, alkylové skupiny, alkenylové skupiny alebo alkinylové skupiny, skupiny O-alkyl, O-alkenyl alebo O-alkinyl, S-alkyl, S-alkenyl alebo S-alkinyl

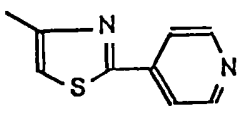
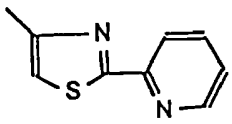
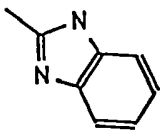
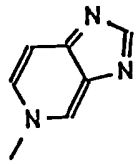
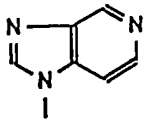
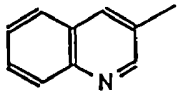
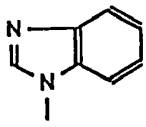
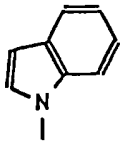
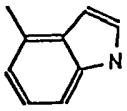
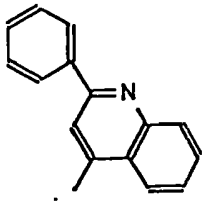
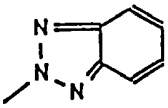
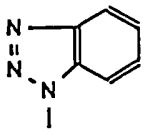
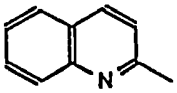
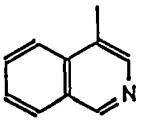
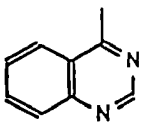
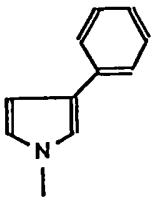
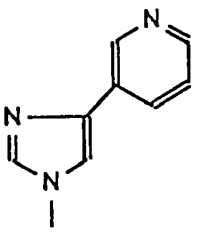
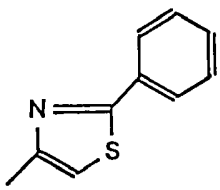
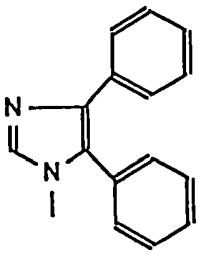
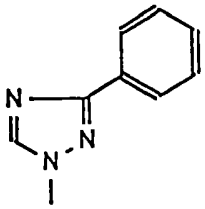
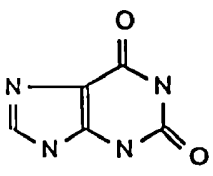
a N-alkyl, N-alkenyl alebo N-alkinyl, obsahujúce až do 12 atómov uhlíka, prípadne substituované jedným alebo viacerými atómami halogénu,

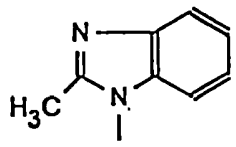
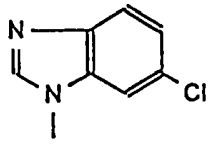
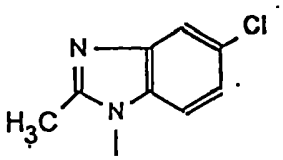
skupinu , kde R^a a R^b, ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, znamenajú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu až do 12 atómov uhlíka,

skupinu , kde R^3 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu až do 12 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovanú arylovú alebo heteroarylovú skupinu, kde arylové, O-arylové alebo S-arylové karbocyklické alebo arylové, O-arylové alebo S-arylové heterocyklické päť- alebo šesťčlenné skupiny obsahujúce jeden alebo viac heteroatómov, sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentmi uvedenými ďalej.

Výhodnými heterocyklami, ktoré je možné uviesť, sú okrem iných:



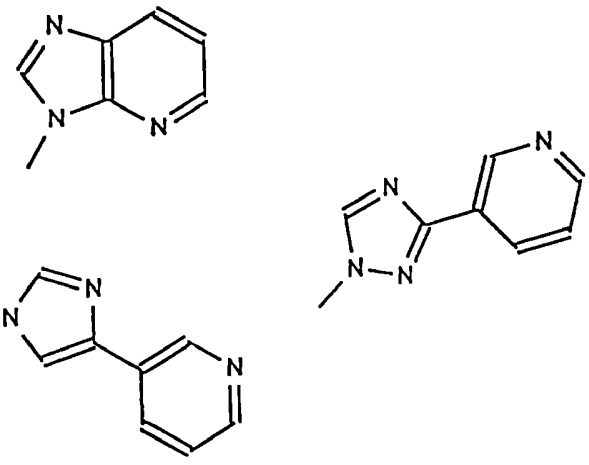






















a heterocyklické zvyšky uvedené v európskych patentových prihláškach 487 411, 596 802, 676 409 a 680 967. Tieto výhodné heterocyklické zvyšky môžu byť substituované jednou alebo viacerými funkčnými skupinami.

Hal s výhodou znamená atóm fluóru, chlóru alebo brómu. Adičnými soľami s kyselinami, ktoré je možné uviesť, sú soli tvorené s kyselinou octovou, kyselinou propiónovou, kyselinou trifluóroctovou, kyselinou maleínovou, kyselinou vínnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou p-toluénsulfónovou a najmä s kyselinou stearovou, kyselinou etyljantárovou alebo kyselinou laurylsulfónovou.

Arylový zvyšok je s výhodou heterocyklický arylový zvyšok. Ako výhodné ketolidy, ktoré je možné uviesť, sú zlúčeniny, kde Ar znamená zvyšok



Z výhodných zlúčenín podľa vynálezu je možné uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako sú napríklad: 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)-

-oxy]-6-O-metyl-3-oxo-12,11-([oxykarbonyl[[[2-[4-(3-pyridyl)--1H-imidazol-1-yl]etoxy]metyl]imino)erytromycín (zlúčenina P), opísaný v patentovej prihláške WO 98/25942 v príklade 2 alebo 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl--alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)-6-O-metyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl((4-(3-(3-pyridyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl)imino)-erytromycín (zlúčenina P_1), opísaný v európskom patente 680 967 v príklade 35, alebo 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl--3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)-2-fluór-6-O-metyl-3--oxo-12,11-(oxykarbonyl((4-(4-(3-pyridyl)-1H-imidazol-1-yl)--butyl)imino)erytromycín (A izomér) (zlúčenina P_2), opísaný v európskom patente 799 833 v príklade 3, alebo 11,12-dideoxy--3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)-6-O-metyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl((4-(4-(3-pyridyl)--1H-imidazol-1-yl)butyl)imino)erytromycín (zlúčenina P_3), opísaný v európskom patente 680 967 v príklade 34.

Z osobitne výhodných ketolidov je možné uviesť produkty opísané v európskych patentoch 676 409, 680 967 a 799 833.

Ketolidy vykazujú antiagregačný účinok na doštičky a antitrombotickú účinnosť, ako je patrné z výsledkov získaných v experimentálnej časti opísanej ďalej.

Vynález sa teda týka farmaceutických prostriedkov určených na predchádzanie arteriálnym komplikáciám, ako sú cerebrovaskulárne príhody, infarkt myokardu a nestabilné angíny nasledujúce aterosklerózu.

Zdá sa, že infekčné agens *Clamydia pneumoniae* hrá úlohu pri vývoji aterosklerózy u ľudí.

Ketolidy sú účinné proti *Clamydia pneumoniae*.

Výsledkom toho je, že antiinfekčné vlastnosti proti *Clamydia pneumoniae*, ktoré sú spojené s ich antiagregačným účinkom na doštičky, umožňujú ich použitie pri boji s vývojom aterosklerózy a trombotických komplikácií.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú ketolid definovaný hore a ktoré sú určené na predchádzanie arteriálnym trombotickým komplikáciám spojeným s aterosklerózou.

Tieto prostriedky je možné podávať orálne, rektálne, parenterálne alebo lokálne topickou aplikáciou na kožu a mukózne membrány, ale spôsob podávania je orálny.

Tieto prostriedky môžu byť pevné alebo kvapalné a môžu byť vo farmaceuticky obvyklých formách používaných na podávanie ľuďom, ako sú napríklad prosté alebo cukrom potiahnuté tablety, gélové kapsuly, granuly, čapíky, injektovateľné prípravky, masti, krémy alebo gély. Pripravujú sa bežnými metódami. Účinná látka alebo látky môžu byť do nich zabudované s pomocnými látkami bežne používanými v týchto farmaceutických prostriedkoch, ako sú talk, arabská guma, laktóza, škrob, stearát horečnatý, kakaové maslo, vodné alebo nevodné nosiče, mastné látky zvieracieho alebo rastlinného pôvodu, deriváty parafínu, glykoly, rôzne namáčacie, dispergačné alebo emulgačné činidlá a konzervačné činidlá.

Tieto prostriedky môžu byť tiež vo forme prášku určeného na rozpúšťanie vo vhodnom nosiči, napríklad v apyrogénnej sterilnej vode, v čase ich použitia.

Podávaná dávka je rôzna v závislosti od ošetrovanej infekcie, uvažovaného jedinca, spôsobu podávania a uvažovaného produktu. Môže to byť napríklad medzi 50 a 600 mg za deň orálne u dospelých jedincov pre produkty P, P_1, P_2 alebo P_3.

Farmakologická štúdia

Agregácia doštičiek in vitro

Princíp

Agregácia doštičiek sa mení turbidimetricky metódou opísanou G. V. R. Bornom v práci: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927 tak, že sa detekuje optická transmisia plazmou bohatou na doštičky (PRP), ku ktorej sa pridá agregačné činidlo. Ako náhle doštičky agregujú, plazma sa stáva číra a optická transmisia vzrastá.

Príprava plazmy bohatej na doštičky

Krv sa odoberá srdcovou punkciou králikom (tri skúmavky na králika) do skúmaviek obsahujúcich citrát sodný. Na získanie plazmy obohatenej doštičkami (PRP) sa skúmavky centrifugujú pri 160 g počas 10 minút. Supernatant sa zberá (PRP) a doštičky sa opäť centrifugujú pri 2000 g počas 15 minút, čím sa získa plazma s nízkym obsahom doštičiek (PPP). Zriedením pomocou PPP sa PRP upraví na koncentráciu 300 000 doštičiek na mm^3 ± 10 %. Výpočet sa uskutočňuje pri použití počítača Coulter ZM.

Agregácia

Skúmavky obsahujúce 320 µl PRP sa inkubujú pri teplote +37°C počas 30 minút vo vopred inkubovaných jamkách.

Agregometer sa kalibruje použitím PPP na optickú transmisiu 100 % zodpovedajúcej úplnej agregácii a PRP získané z rovnakého králika na optickú transmisiu 0 % zodpovedajúcej žiadnej agregácii.

Testovaný produkt P sa pridá v objeme 40 µl. Po dvojminútovej inkubácii sa pridá agregačné činidlo (10 µM ADP, 0,2 mM

arachidonátu sodného alebo kolagénu 20 %g/ml) v objeme 40 µl. Agregácia prebieha ihneď a je patrná v zapisovači.

Na získanom grafe sa merí výška agregačnej krivky v cm od základnej čary pred pridaním agregačného činidla a potom sa prevedie na mV (=1/OD) pri použití vzorca 10 mV = 2,5 cm.

Boli získané nasledujúce výsledky:

Účinok produktu P na agregáciu doštičiek in vitro - porovnanie s aspirínom.

% inhibície agregácie indukovanej arachidónovou kyselinou[+]		
koncentrácia	produkt P[*]	aspirín[**]
10^{-7} M	7	-
10^{-6} M	42	8
10^{-5} M	73	13
5 x 10^{-5} M	-	85
10^{-4} M	90	100

+ Krvné doštičky králika sa umiestnia v prítomnosti produktu v rôznych koncentráciách a potom sa pridá arachidónová kyselina v koncentrácii 0,2 mM.

* n = 2 králici

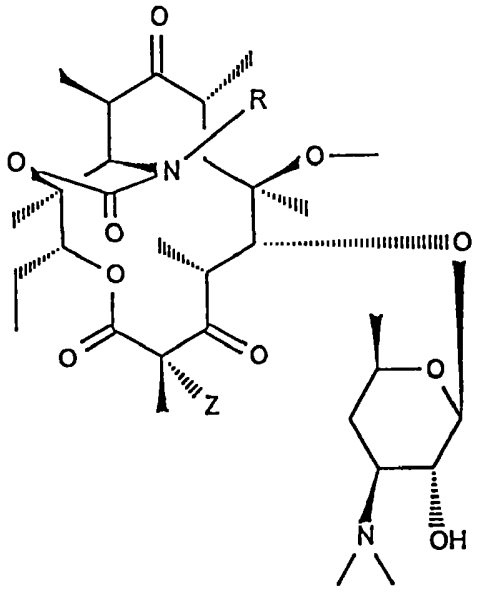
** n = 4 králici, s výnimkou koncentrácie 5 x 10^{-5} M, keď n = 2.

Výhodné produkty P_1, P_2 a P_3 vykazujú tiež dobrú účinnosť pri tomto in vitro teste agregácie doštičiek.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie ketolidov a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu farmaceutických prostriedkov určených na predchádzanie arteriálnym trombotickým komplikáciám spojeným s aterosklerózou.

2. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ketolid zodpovedá všeobecnému vzorcu I



(I)

kde

R znamená zvyšok $(CH_2)_mO_n(X)YAr$, kde

m znamená číslo 0 alebo 1,

n znamená číslo 0 alebo 1,

X znamená zvyšok $(NH)_a$, CH_2, alebo SO_2, kde a znamená číslo 0 alebo 1,

Y znamená zvyšok $(CH_2)_b-(CH=CH)_c-(CH_2)_d$, kde $c = 0$ alebo 1 a $b + c + d \leq 8$,

Z znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

Ar znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu alebo heteroarylovú skupinu.

3. Použitie podľa nárokov 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ketolidom je 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy) -6-O-metyl-3-oxo-12,11-([oxykarbonyl[[[2-[4-(3-pyridyl)-1H-imidazol-1-yl)etoxy]-metyl]imino]erytromycín.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ketolidom je 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)-6-O-metyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl((4-(3-(3-pyridyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl)imino)erytromycín.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ketolidom je 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)-2-fluór-6-O-metyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl((4-(4-(3-pyridyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino)erytromycín (A izomér).

6. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ketolidom je 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-ribohexopyranozyl)oxy)-6-O-metyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl((4-(4-3-pyridyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino)erytromycín.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ketolid sa podáva orálne v dávke medzi 50 a 600 mg na deň.