SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 05.07.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9513750.1

(32) Dátum priority: 06.07.95

(33) Krajina priority: GB

(40) Dátum zverejnenia: 06.05.98

(86) Číslo PCT: PCT/EP96/02970, 05.07.96

(21) Číslo dokumentu:

6-98

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

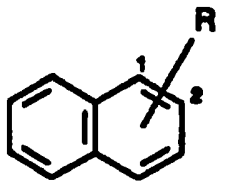
A 61K 31/135

(71) Prihlasovateľ: NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Pôvodca vynálezu: Lindley Ivan James Dalton, Brunn/Gebirge, AT;
Ryder Neil Stewart, Vienna, AT;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie alylamínov**

(57) Anotácia:
Použitie alylamínov všeobecného vzorca (I), v ktorom R je pripojený v polohe 1 alebo 2 naftylového kruhu a znamená $-CH_2N(CH_3)-CH_2CH\overset{(E)}{=}CHC \equiv C-C(CH_3)_3$ a- lebo R je pripojený v polohe 1 a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2\ CH\overset{(E)}{=}$ CH-fenylovú skupinu alebo N-((E)-3-fenyl-2--propenyl))-2-piperidinylovú skupinu vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na liečenie infekcie spôsobenej Helicobacter pyroli a sprievodných ochorení.



(I)

Použitie alylamínov

Oblasť techniky

Vynález sa týka terapeutického použitia niektorých alylamínových zlúčenín.

Doterajší stav techniky

O alylamínoch je známe, že sú inhibítory epoxidázy skvalénu a majú antimykotickú účinnosť. Teraz sa neočakávane zistilo, že niektoré zlúčeniny tejto triedy sú tiež účinné proti Helicobacter pylori (Campylobacter pyloridis).

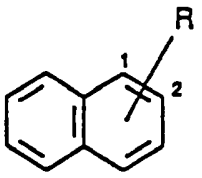
Členovia rodu Helicobacter sú gramnegatívne spirálne baktérie, ktoré sa obvykle nachádzajú v slizničnej vrstve žalúdka ľudí a zvierat. Sú mikroaerofílne, obsahujú bičíky a produkujú rad extracelulárnych produktov, ku ktorým patria ureáza, proteázy a iné zlúčeniny, ktoré im umožňujú prežívať v nepriateľskom prostredí žalúdka. Na celom svete je približne polovica ľudskej populácie H.pylori pozitívna. Zdá sa, že bez terapie, ktorá vedie k eradikácii pretrváva rozvinutá infekcia spôsobená Helicobacter pylori po celý život. Infekcia spôsobená H.pylori obvykle vedie k chronickej aktívnej gastritíde (gastritíde typu B), ale zriedkavo sa stáva klinicky preukaznou. Nedávno bola dokázaná kauzálna závislosť medzi infekciou spôsobenou H.pylori a ochorením peptickým vredom.

Ďalej bol H.pylori na základe predchádzajúceho epidemiologického dôkazu zatriedený svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) ako ľudský karcinogén kategórie I (jednoznačný). Určili sa ťažkosti, s ktorými je treba počítať pri stanovení rizika karcinómu žalúdka u rôznych náchylných populácií a predložili sa nové údaje na podporu modelu chronickej gastritídy, ktorá vedie k atrofii, nasledovanej črevnou metapláziou a karcinómom žalúdka.

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo, že niektoré zlúčeniny alylamínovej triedy antimykotík sa vyznačujú vynikajúcou inhibičnou účinnosťou proti H.pylori. Sú preto užitočné pri liečení vyššie uvedených ochorení.

Vynález sa týka použitia zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

buď R je pripojený v polohe 1 alebo 2 naftylového kruhu a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2CH^{(E)}CHC{\equiv}C-C(CH_3)_3$

alebo R je pripojený v polohe 1 a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2CH^{(E)}CH$-fenylovú skupinu alebo N-((E)--3-fenyl-2-propenyl))-2-piperidinylovú skupinu

vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli

pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorenú, ako gastritídy, peptického vredu, duodenálneho vredu, atrofie žalúdočnej sliznice, črevnej metaplázie, nonulceratívnej dyspepsie, MALT lymómu (lymfómu lymfatického tkaniva súvisiaceho so žalúdočnou sliznicou), non-Hodgkinovho lymfómu a karcinómu žalúdka, ďalej nazývanej "použitie vynálezu".

Týka sa tiež použitia hore definovanej zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na použitie pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a hore de-

finovaných sprievodných ochorení, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými inými, s výhodou orálne účinnými činidlami.

Ďalej sa týka spôsobu liečenia infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a hore definovaných sprievodných ochorení, ktorá spočíva v aplikácii terapeuticky účinného množstva hore definovanej zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli jedincovi, ktorý potrebuje takéto liečenie. Táto aplikácia sa môže s výhodou uskutočniť v kombinácii s jedným alebo viacerými inými, s výhodou orálne účinnými činidlami.

Ďalej sa týka činidla na použitie pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a hore definovaných sprievodných ochorení, obsahujúceho zlúčeninu všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, spoločne najmenej s jedným farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými inými, s výhodou orálne účinnými činidlami.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy liečiva na hore definované použitie, ktorý spočíva v tom, že sa zmieša zlúčenina všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli s jedným alebo viacerými inými, s výhodou orálne účinnými prostriedkami, spolu najmenej s jedným farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Týka sa tiež farmaceutického prostriedku prispôsobeného na hore definované použitie, ktorý pozostáva zo zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými inými účinnými činidlami a je upravený ako orálne aplikovateľná tobolka alebo roztok na pitie na uvoľnenie a pôsobenie v gastrointestinálnom systéme.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme soli, spôsoby ich prípravy a ich použitie ako

antimykotiká sú známe napríklad z EP 24587, USP 4 282 251, EP 00896, GB 2 051 799 alebo/a A.Stütz, Ann. N.Y. Acad. Sci. 544 (1988), 46 až 62.

Zlúčenina všeobecného vzorca I môže byť vo forme voľnej zásady alebo vo forme soli, najmä adičnej soli s kyselinou. S výhodou je vo forme soli, napríklad vo forme hydrochloridovej soli. Ak R zahrňuje 2-piperidinylovú skupinu, môže byť tiež vo forme opticky aktívnej, napríklad ako (R)(+)enantiomér.

R je s výhodou pripojený v polohe 1 a obsahuje trojitú väzbu. Ak je táto zlúčenina vo forme hydrochloridovej soli, je známa ako terbinafin (Lamisil®).

Podskupinu zlúčenín všeobecného vzorca I tvoria hore definované zlúčeniny všeobecného vzorca I s výnimkou terbinafinu.

Výrazu "terapia" je potrebné rozumieť tak, že sa týka ako profylaxie, tak liečenia. Pacient postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori s výhodou nie je postihnutý alebo nie je liečený na mykotickú infekciu. V podskupine pacient postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori s výhodou nie je postihnutý alebo nie je liečený na mykotickú infekciu, infekciu trychomycií alebo kvasinkami.

Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I proti Helicobacter pylori sa môže overiť napríklad stanovením MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) nasledujúcou testovacou metódou použitím rôznych klinických izolátov H.pylori:

Klinické izoláty H.pylori sa skladujú pri -70°C v Brucella bujóne s 20 % glycerolu. Všetky izoláty sa subkultivujú na čerstvom krvnom agare (krvný agarový základ č. 2, Unipath, s 5 % defibrinovanej konskej krvi) a potvrdené ako Helicobacter pylori testy farbením podľa Grama, testy na katalázu, oxidázu a rýchlotestom na ureázu. Počiatočná inkubácia sa uskutočňuje mikroaeróbne v inkubátore s

variabilnou atmosférou (6 %, O_2, 10 % CO_2, 3 % H_2, 81 % N_2) pri 37 °C. Subkultúry a testy MIC sa uskutočňujú vo zvlhčenom vzduchu s 5 % CO_2 pri 37 °C. Testované zlúčeniny sa inkorporujú do Mueller-Hintonovho agaru (Unipath) so 7 % defibrinovanej konskej krvi pri pH 7,2. Po raste počas 72 hodín na krvnom agare sa suspenzia H.pylori upraví v Brucella bujóne (Unipath) ekvivalentnou McFarlandovou štandardou č. 3. To predstavuje 10^8 cfu/ml H.pylori. Viacúčelový inokulátor poskytne 1 µl na kvapku (približne 10^5 cfu). Ako kontrola sa použije pri každom pokuse typ kmeňa NCTC 11637. Doštičky sa inkubujú počas 72 hodín a MIC sa stanoví pri najnižšej koncentrácii testovanej zlúčeniny, aby bol dokonale potlačený rast. Testy sa uskutočňujú trojmo.

Pri hore uvedenom teste majú zlúčeniny všeobecného vzorca I MIC asi od 0,06 mg/l asi do 30 mg/l. U zlúčeniny všeobecného vzorca I v R(+)-enantiomérnej forme a vo forme hydrochloridovej soli a kde R je N-((E)-3-fenyl-2-propenyl)-2-piperidinylová skupina pripojená v polohe 1, sa teda zistilo, že má hodnoty MIC 0,06 až 4 mg/l, pričom zvyšné tri zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme hydrochloridovej soli majú hodnoty MIC 8 až 32 mg/l.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli sú preto užitočné ako činidlá na terapiu infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení, ako gastritídy, peptického vredu, duodenálneho vredu, atrofie, črevnej metaplázie, nonulceratívnej dispepsie, MALT lymfómu, non-Hodgkinovho lymfómu a karcinómu žalúdka. Na toto použitie bude účinné dávkovanie samozrejmé rôzne v závislosti na príslušnom použitom činidle, na spôsobe aplikácie a požadovanom liečení. Všeobecne sa však dosiahnu uspokojivé výsledky, ak sa činidlo aplikuje pri dennom dávkovaní asi od 0,02 mg/kg až asi do 50 mg/kg hmotnosti živočíšneho tela, účelne podávaných v rozdelených dávkach dva až štyrikrát denne. Pre najväčšie cicavce je celková denná dávka asi od 1 mg asi do 3500 mg, s výhodou asi od 10 mg asi do 2000 mg, najmä asi od 500 mg asi do 1500 mg, najmä asi od

550 mg asi do 1200 mg, najmä asi 600 mg, podávaných jeden alebo dvakrát denne. Môžu sa aplikovať podobným spôsobom ako známe štandardy na použitie pri týchto indikáciách. Uvádza sa, že na toto použitie sa môžu aplikovať väčším cicavcom, napríklad ľuďom, podobnými spôsobmi aplikácie v podobných alebo nižších dávkach, než ako sú obvykle používané so známymi štandardami pre tieto indikácie. Užitočnosť zlúčenín všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli pre hore uvedené indikácie je tiež preukázaná v štandardných klimatických pokusoch. Typicky klinický pokus sa môže uskutočniť nasledovne:

Pokus sa uskutočňuje s použitím skupiny dobrovoľníkov (mužov i žien so strednou telesnou hmotnosťou), u ktorých sa zistila infekcia spôsobená H.pylori napríklad vhodným dychovým testom (test na ureázu) alebo testom na protilátky a u ktorých sa potom uskutočnilo endoskopické vyšetrenie. Vybraní jedinci sa v prvom rade vyberajú z dlhodobo chorých a z tých, ktorí nereagujú na konvenčnú terapiu. Každý jedinec dostane prostriedok podľa vynálezu, napríklad tabletku. Prostriedky sa aplikujú orálne v množstve asi od 10 mg asi do 1000 mg. Aplikácia sa uskutočňuje jeden, dvakrát alebo trikrát denne. V liečení sa pokračuje u každého jedinca počas medzi 7 dňami a 10 týždňami, s výhodou asi 2 až 4 týždne. Po ďalšom období bez liečenia trvajúcom medzi 7 dňami a 6 týždňami, s výhodou asi 4 týždne, sa uskutoční druhé vyšetrenie, napríklad pomocou dýchacieho testu, aby sa zistil stav H.pylori jedinca a uskutoční sa druhé endoskopické vyšetrenie. Pred a počas liečenia testovanou zlúčeninou sa preruší alternatívne liečenie. U každého jedinca sa uskutoční kompletné žalúdočné vyšetrenie pred zahájením liečenia, aby sa stanovil rozsah, umiestnenie a závažnosť lézie. Každého jedinca sa opýtajú na subjektívne skúsenosti s ochorením. Tieto otázky sa zopakujú po ukončení liečenia a všetky zmeny sa poznamenajú. Na konci liečenia sa každého jedinca znovu opýtajú na subjektívne ťažkosti v súvislosti s ochorením. Všetky zmeny v stave jedinca, najmä rozsah, intenzita lézie, ako aj akékoľvek vedľajšie účinky sa poznamenajú so zvláštnym dôrazom na stanovenie eradikácie H.pylori.

Výsledky dosiahnuté po aplikácii prostriedku podľa vynálezu sa porovnajú s výsledkami dosiahnutými u skupiny, ktorá dostala prostriedok placeba, neobsahujúci testovanú zlúčeninu. Docielené výsledky ukazujú na zrejmé obmedzenie gastritídy u jedincov, ktorí dostávajú opísané prostriedky podľa vynálezu v porovnaní s kontrolnými skupinami, ktoré dostávajú placebo. O testovaných prostriedkoch podľa vynálezu sa zistilo, že sú dobre tolerované.

Činidlá sú dobre tolerované. Akútna toxicita reprezentatívnych zlúčenín všeobecného vzorca I u myší je nasledujúca:

- zlúčenina všeobecného vzorca I vo forme hydrochloridovej soli a v ktorej R je pripojené v polohe 1 a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2{}^{(\equiv)}CH$-fenylovú skupinu: LD_{50} p.o. > 1000 mg/kg, LD_{50} i.p.$\simeq$ 560 mg/kg

- zlúčenina všeobecného vzorca I vo forme hydrochloridovej soli a v ktorej R je pripojené v polohe 1 a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2CH^{(\equiv)}CHC{=}C{-}C(CH_3)_3$: LD_{50} p.o. > 1000 mg/kg, LD_{50} i.p. = 790 mg/kg.

Tolerabilita iných zlúčenín, spadajúcich do rozsahu vynálezu, sa môže stanoviť obvyklým spôsobom a je preukázateľne rovnakého radu ako tolerabilita hore uvedených reprezentatívnych príkladov.

Činidlá podľa vynálezu sa prípadne aplikujú v kombinácii s jedným alebo viacerými inými, s výhodou orálne účinnými činidlami, ako s blokátorom H_2 receptora, napríklad s cimetidínom, ranitidínom alebo famotidínom, s azolom, ako s omeprazolom alebo metronidazolom, alebo so zásaditým komplexom hliníka, ako je sukralfát. Dávkovanie zložiek týchto kombinácii je podobné alebo nižšie ako obvykle používané.

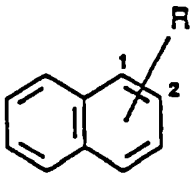
Zlúčeniny všeobecného vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, prípadne v kombinácii s jedným alebo niekoľkými, s výhodou orálne

účinnými činidlami, sa môžu zmiešať s obvyklými chemoterapeuticky prijateľnými riedidlami a nosičmi a sú aplikované napríklad parenterálne alebo intravenózne, s výhodou orálne, vo forme toboliek alebo tabliet. Koncentrácia účinnej látky bude samozrejmé rôzna, napríklad podľa použitej zlúčeniny, podľa požadovaného liečenia a povahy formy.

Farmaceutické prostriedky na orálne použitie sú s výhodou spracované vo forme jednotkovej dávky, napríklad naplnené do orálne aplikovateľných obalov toboliek. Obaly toboliek môžu byť mäkké alebo tvrdé želatínové obaly toboliek. Farmaceutické prostriedky však môžu byť prípadne vo forme roztoku na pitie a môžu obsahovať vodu alebo iný vodový systém na zaistenie emulzných alebo mikroemulzných systémov vhodných na pitie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie alylamínov všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

buď R je pripojený v polohe 1 alebo 2 naftylového kruhu a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2CH^{(E)}CHC{\equiv}C-C(CH_3)_3$

alebo R je pripojený v polohe 1 a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2CH^{(E)}CH$-fenylovú skupinu alebo N-((E)--3-fenyl-2-propenyl))-2-piperidinylovú skupinu

vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na použitie pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení, ako gastritídy, peptického vredu, duodenálneho vredu, atrofie žalúdočnej sliznice, črevnej metaplázie, nonulceratívnej dyspepsie, MALT lymfómu, non-Hodgkinovho lymfómu a karcinómu žalúdka, pričom pacient, ktorý je postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori, netrpí mykotickou infekciou alebo sa na ňu nelieči.

2. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I definovanej v nároku 1, v ktorom R je pripojený v polohe 1 a znamená $-CH_2N(CH_3)CH_2CH^{(E)}CHC{\equiv}C-C(CH_3)_3$ vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli.

3. Použitie podľa nároku 2, pri ktorom zlúčenina je vo forme hydrochloridovej soli.

4. Spôsob liečenia infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení definovaných v nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa aplikuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny definovanej v nároku 1 pacientovi, ktorý potrebuje toto liečenie, pričom pacient, ktorý je postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori, netrpí mykotickou infekciou, alebo sa na ňu nelieči.

5. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení definovaných v nároku 1, pričom pacient, ktorý je postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori, netrpí mykotickou infekciou, alebo sa na ňu nelieči.

6. Činidlo na použitie pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení definovaných v nároku 1, pričom pacient, ktorý je postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori, netrpí mykotickou infekciou, alebo sa na ňu nelieči, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli spoločne najmenej s jedným farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

7. Farmaceutický prostriedok prispôsobený na použitie pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení podľa nároku 1, pričom pacient, ktorý je postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori, netrpí mykotickou infekciou alebo sa na ňu nelieči, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I definovanú v nároku 1 vo forme voľnej zásady alebo vo forme farmaceuticky prijateľnej soli, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými inými účinnými činidlami a je upravená ako orálne aplikovateľná tobolka alebo roztok na pitie na uvoľnenie a účinnosť v gastrointestinálnom systéme.

8. Použitie podľa nároku 1 alebo 5, spôsob podľa nároku 4, činidlo podľa nároku 6 alebo prostriedok podľa nároku 7, pri ktorom zlúčenina všeobecného vzorca I definovaná v nároku 1 je v kombinácii s jedným alebo viacerými inými orálne účinnými činidlami, ako s cimetidínom, ranitidínom, famotidínom, omeprazolom, metronidazolom a sukralfátom.

9. Spôsob prípravy liečiva na použitie pri terapii infekcie spôsobenej Helicobacter pylori a sprievodných ochorení definovaných v nároku 1, pričom pacient, ktorý je postihnutý infekciou spôsobenou H.pylori, netrpí mykotickou infekciou alebo sa na ňu nelieči, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zmieša zlúčenina podľa nároku 1, prípadne v kombinácii s jedným alebo viacerými inými účinnými činidlami, spoločne s najmenej jedným farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.