

269/94



58.749/BE

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

70518

Új indolszármazékok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
és eljárás előállításukra

LABORATORIOS ALMIRALL S.A., BARCELONA, SPANYOLORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 07. 19.

Elsőbbsége: 1992. 07. 28. (9216009.2) NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/01901

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/02460

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek —
ahol

R^1 és R^2 mindegyike hidrogénatom vagy alkilcsoport;

Z (II) általános képletű gyűrűs csoport, amelyben n
értéke 4, 5, vagy 6; (III) képletű csoport; (IV)
általános képletű csoport, amelyben R^3 hidrogénatom
vagy alkilcsoport, és R^4 alkil-, metoxi-, benzil-cso-
port vagy $R^5\text{NHCO-}$ általános képletű csoport, amelyben
 R^5 alkilcsoport; vagy (V) általános képletű csoport,
amelyben R^6 alkilcsoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítása és migrén vagy
más betegségek kezelésére való alkalmazásuk képezi. Előállításuk
a megfelelő indolil-2-karbonsav dekarboxilezésével történik.

gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítása és migrén vagy
más betegségek kezelésére való alkalmazásuk képezi. Előállításuk
a megfelelő indolil-2-karbonsav dekarboxilezésével történik.

18

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

Új indolszármazékok, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
és eljárás előállításukra

LABORATORIOS ALMIRALL S.A., BARCELONA, SPANYOLORSZÁG

Feltalálók:

FERNANDEZ FORNER Dolores, BARCELONA,

PUIG DURAN Carles, BARCELONA,

PRIETO SOTO Jose, BARCELONA,

VEGA NOVEROLA Armando, BARCELONA,

MORAGUES MAURI Jacinto, BARCELONA,

SPANYOLORSZÁG

A bejelentés napja: 1993. 07. 19.

Elsőbbsége: 1992. 07. 28. (9216009.2) NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/01901

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/02460



A találmány tárgyát új indolszármazékok, az előállításukra szolgáló eljárások, hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és gyógyászati alkalmazásuk képezik.

A migrénes roham keletkezésének mechanizmusa nem ismert, de bebizonyosodott, hogy a koponyán belüli nagy véredények kitágulnak a fejfájás során. Néhány vegyületnek, például az ergotaminnak és szerotoninnak (5-hidroxi-triptamin; 5-HT) érszűkítő hatása van a nyaki verőérrendszerre az "5-HT₁-szerű" receptoroknál fellépő agonisztikus hatás következtében. Ugyanakkor ezen vegyületek szelektivitásának hiánya nemkívánatos és potenciálisan veszélyes mellékhatásokhoz vezet.

A 2124210A és a 2162532A számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentésekben új migrénellenes vegyületeket írnak le, amelyek úgy tűnik, szelektívebben stimulálják az "5-HT₁-szerű" receptorok alpopulációját. Ezen vegyületek között az (A) képletű Sumatriptan kapható a kereskedelemben migrén gyógyítására. Ez a vegyület nagy affinitást mutat az 5-HT_{1D} receptorral szemben, de jelentős affinitása van az 5-HT_{1A} receptorral szemben is. Ez az affinitás az 5-HT_{1A} receptorral szemben vérnyomáscsökkentést okoz a központi idegrendszerre gyakorolt hatása révén, és egyéb mellékhatásokat is kivált.

Úgy találtuk, hogy egy nitrogéngyűrű bevitele a metánszulfonil-csoportba új migrén elleni vegyületekhez vezet, amelyek nagyobb affinitást mutatnak az 5-HT_{1A} receptor iránt, és így kisebb a mellékhatásuk.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek —

a képletben

R^1 és R^2 mindegyike hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;

Z jelentése (II) általános képletű gyűrűs csoport, amelyben n értéke 4, 5 vagy 6; (III) képletű csoport; (IV) általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; R^4 jelentése alkil-, metoxi-, benzil-csoport vagy $R^5\text{NHCO-}$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése alkilcsoport; vagy (V) általános képletű csoport, amelyben R^6 jelentése alkilcsoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik képezik.

A találmány szerinti vegyületekben az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 -csoportokkal kapcsolatban említett alkilcsoport rendszerint kis szénatomszámú alkilcsoport, vagyis maximum 6, konkrétan maximum 4 szénatomot tartalmaz, a szénhidrogén lánc elágazó vagy egyenes.

Előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 alkilcsoportok, és Z jelentése (II) vagy (V) általános képletű csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű indolvegyületek előállíthatók a (VI) általános képletű karbonsav — a képletben az egyes jelek jelentésé azonos a fent megadottakkal — dekarboxilezését is magában foglaló eljárással. A reakció előnyösen inert szerves oldószerben, például kinolinban, tributil-aminban, N,N-dimetil-acetamidban vagy piridinben megy végbe, katalizátor, például rézpor, réz(II)-oxid, réz(I)-oxid vagy más rézszármazék

jelenlétében, 100 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten.

A találmány szerinti vegyületek előállításához használt (VI) általános képletű intermediereket a szakirodalomból ismert eljárásokkal nyertük [A. Gonzalez, Synth.Comm. 21, 669, (1991); B.A.Howell, J.Chem. Ed. 176 (1984); H.Plieninger, Ber. 83, 268. (1950)].

Az (I) általános képletű indolszármazékok önmagukban ismert eljárásokkal alakíthatók át savaddíciós sókká savakkal, megfelelő oldószerben, például acetonban, alkoholokban, dioxánban vagy tetrahidrofuránban. Megfelelő savaddíciós sók előállíthatók szervesetlen savból, például a hidrogén-kloridok vagy a szulfátok sósavval vagy kénsavval.

A szokásos állatkísérleteket a következő módon folytattuk le és értékeltük:

Kutya rózszaér vizsgálat:

Izometriás felvételeket készítettünk a Humphrey és munkatársai (1988) által leírt módon. Röviden: 3 mm széles laterális rózszaér gyűrűkészítményt nyertünk ki az anesztetizált vadászkepéből, majd 2 g nyugvó húzófeszültségnek vetettük alá 30 ml Krebs-et tartalmazó szervfürdőben, 37 °C-on. A kísérleteket 5-HT₂, H₁ és muszkarin antagonisták jelenlétében végeztük, és 1 µM szerotonint alkalmaztunk mennyiségi etalonként.

[Humphrey P.P.A.; Feniuk W.; Perren M.J.; Connor H.E.; Oxford A.W.; Coates I.H. és Butina D. GR 43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein, Br.J.Pharmac. 94, 1123 - 1132 (1988)].



Kötődés az 5HT_{1D} receptorokhoz:

A vizsgálatokat a Bruinvels és munkatársai által leírt módszer szerint végezzük. Változó mennyiségű vizsgálandó hatóanyagot adunk 0,25 ml végső térfogatú reakcióelegyhez, amely 100 µg farokkal rendelkező borjú nukleusz membránfehérjét, 100 pM szertonin-5-O-(karboxi-metil)-glicil[¹²⁵I]-tirozin-amidot (¹²⁵I-GTI), 4 mM kalcium-kloridot és 50 mM Tris HCl puffert (pH=7,4) tartalmaz. 37 °C-on való 30 perces inkubálás után a mintákat csökkentett nyomáson üvegszálas szűrőkön szűrjük. A szűrőket jéghideg pufferrel mossuk, majd szárítjuk. Nem-specifikus kötődés állapítható meg, amint azt 10 µM 5HT jelenlétében láttuk. Gamma-számlálóval meghatározzuk a befogott radioaktivitás mennyiségét. Felvesszük az elmozdulási görbéket, és nem-lineáris regressziós számítással kiszámítjuk a radioligandum 50%-os elmozdulását okozó koncentrációt az összes vizsgált vegyületre. Legalább három különböző, duplán elvégzett vizsgálat eredményét átlagoljuk.

[Bruinvels A.T.; Lery H.; Palacios J.M. és Hoyer D. 5-HT_{1D} binding sites in various species: similar pharmacological profile in dog, monkey, calf, guinea-pig and human brain membranes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. (Sajtó alatt)].

5HT_{1A} receptorokhoz való kötődés:

A vizsgálatokat a Gozlan és munkatársai (1983) által leírt módon végezzük. A vizsgált vegyszer mennyiségét változtatjuk, és 1 ml végső reakciótérfogathoz adjuk, amely 100 µg patkány agyvelőkampó membránfehérjét, 0,5 nM ³H-8-OH-DPAT-t, 4 mM kalcium-



-kloridot, 0,1% aszkorbinsavat, 10 μ M pargilint és 50 mM Tris HCl puffert (pH=7,4) tartalmaz. 30 perces, 25 °C-os inkubálás után a mintákat csökkentett nyomáson, üvegszálás szűrőn szűrjük. A szűrőket jéghideg pufferrel mossuk, majd szárítjuk. Nem-specifikus kötődést állapítottunk meg, ugyanúgy, mint 10 μ M 5HT jelenlétében. A radioaktivitást szcintillációs számlálás alapján határozzuk meg mennyiségileg, és az adatokat úgy dolgozzuk fel, ahogy az 5HT_{1D} kötődésvizsgálat esetében. [Gozlan, H.; El Mestikawy S.; Pichat L.; Glowinski J. és Hamon M. Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand: ³H-PAT, Nature 305, 140-142 (1983)].

A találmány szerinti vegyületekkel végzett fent ismertetett vizsgálatok eredményei (lásd az itt következő példákat) és összehasonlításként a Sumatriptanra kapott adatok az 1. táblázatban láthatók.

1.táblázat

A farmakológiai vizsgálatok eredményei

	Kutya rózsaeér pD2	IC50 nM kötés		
		125I-GTI	3H-8-OH-DPAT	5HT1A/5HT1D
Sumatriptan	6,06 ± 0,01	10,4 ± 1	460 ± 67	44,2
1	6,06 ± 0,03	10,7 ± 0,4	825 ± 69	77,1
2	5,92 ± 0,10	6,9 ± 0,4	340 ± 0,5	49,3
11	6,47 ± 0,03	3,2 ± 0,3	850 ± 40	65,6

A táblázat eredményeiből arra a következtetésre lehet jutni, hogy a találmány szerinti új vegyület szelektív kötést mutat az 5-HT_{1D} receptorral szemben, és érszűkítő hatását az 5HT_{1D} receptorokon egy agonizmus közvetíti. Az eredmények szerint a találmány tárgya olyan vegyület, amely potenciálisan szóba jöhet a migrén és más érrendellenességekkel kapcsolatos fejfájások (például sorozatos fejfájás és krónikus rohamokban fellépő féloldali fejfájás) kezelésében vagy megelőzésében az anyagok beadásával vagy megvonásával, és emellett a feszítő fejfájás, fájdalmak, mozgási rendellenességek, depresszió és szorongás kezelésében vagy megelőzésében.

Tehát a találmány tárgyát az (I) általános képletű indolszármazékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ezeket a származékokat és sókat tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint humán terápiára való felhasználásuk képezi.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű indolszármazékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, valamint az ezeket a származékokat és sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények felhasználhatók az emberi test rendellenességeinek kezelésére, a kezelés a fent ismertetett származékoknak, sóknak vagy készítményeknek a beteg számára hatékony mennyiségben való adagolásából áll, szükség esetén.

A találmány tárgyát képezik továbbá gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy hígítóval együtt. A hatóanyag koncentrációja 0,001 tömegszázalék és 99% tömegszáz-

zalék közötti mennyiségig terjedhet, előnyösen 0,01 tömegszázalék és 90 tömegszázalék között van a készítményben, a formuláció jellegétől és attól függően, van-e szükség további hígításra az alkalmazás előtt. A készítményeket előnyösen orális, helyi, perkután vagy parenterális adagolásra alkalmas formában készítik.

A találmány szerinti készítmények előállítására a hatóanyaghoz, vegyületeihez vagy sóihoz adagolandó, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók vagy hígítók önmaguk jól ismertek, és a konkrét segédanyag kiválasztása többek között a készítmény beadagolási módjától függ. A találmány szerinti készítményeket előnyösen parenterálisan vagy szájon át adagolják. Ebben az esetben az orális adagolás történhet tablettá, kapszula vagy folyékony készítmény formájában, például keverékek, elixírek, szirupok vagy szuszpenziók alakjában, mindegyik egy vagy több, a találmány szerinti vegyületet tartalmaz; az ilyen készítmények a szakirodalomból jól ismert módszerekkel készíthetők el.

A készítmények előállítására használatos hígítók olyan folyadékok vagy szilárd anyagok lehetnek, amelyek kompatibilisek a hatóanyaggal, és szükség esetén a színező vagy illatosító anyaggal. A tabletták vagy kapszulák célszerűen 1 és 200 mg közötti mennyiségű hatóanyagot vagy ezzel egyenértéknyi mennyiségű sóját tartalmaznak.

Az orális adagolásra szánt folyékony készítmények lehetnek oldat vagy szuszpenzió formájában. Az oldatok lehetnek a hatóanyag egy sójának vagy más származékának vizes oldatai, például szacharózzal együtt szirupot képezve. A szuszpenziók tartalmaz-

hatják a találmány szerinti oldhatatlan hatóanyagot vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját vízzel, szuszpendáló szerrel vagy illatosító anyaggal együtt.

A parenterális injekció készítmények készíthetők oldható sókból, amelyek lehetnek fagyasztva vagy nem fagyasztva szárítottak, és amelyek lehetnek vízben vagy megfelelő parenterális injekciós folyadékban oldva.

A hatékony adagok rendszerint napi 10 és 600 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A következő példák a találmány szerinti vegyületek elkészítési módjának illusztrálására szolgálnak.

1. példa

1,6 g (0,0442 mol) előzetesen megszáritott 1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-2-karboxi-5-indolil]-metánszulfonil]-pirrolidin 75 ml vízmentes kinolinnal készített oldatához nitrogénatmoszférában 160 mg (0,0011 mol) réz(I)-oxidot adunk. A reakcióelegyet 15 percig 190 °C-on melegítjük, keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük, 150 ml 1M sósavoldat és 50 ml etil-acetát elegyére öntjük, összerázzuk és elválasztjuk. A vizes oldatot néhányszor etil-acetáttal mossuk, majd pH=7,8-ig szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, és hexánnal mosva eltávolítjuk a kinolint. A vizes oldat pH-ját lúgosra állítjuk be szilárd kálium-karbonáttal, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldatot nátrium-szulfát fölött szárítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk, így 1,3 g (92%) sötét olajat kapunk. A terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, metilén-diklorid:etanol:ammónium-hidroxid = 60:8:1 eleggyel

eluálva, így 0,8 g 1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-indolil]-metánszulfonil]-pirrolidint kapunk fehér habként.

0,8 g fenti termék 30 ml acetonnal készített oldatához néhány csepp sósavval telített dioxánoldatot adunk. A kicsapott szilárd anyagot kiszűrjük, acetonnal mossuk, majd szárítjuk, így 0,75 g 1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-indolil]-metánszulfonil]-pirrolidin-hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 218-220 °C.

A 2. táblázatban további (I) általános képletű indolszármazékokat sorolunk fel, amelyeket az 1. példában leírt módszerrel, a megfelelően szubsztituált (VI) általános képletű reagensekkel állítottunk elő:

2. táblázat

Vegyület

száma	R^1, R^2	Z	Származék	Olvadáspont, °C
1	$R^1=R^2=CH_3$	II; n=4	HCl	218-220
2	$R^1=R^2=CH_3$	II; n=5	HCl	225-227 (d)
3	$R^1=R^2=CH_3$	II; n=6	hidrogén- -szukcinát	127-130 (d)
4	$R^1=H;$ $R^2=CH_3$	II; n=4	HCl	177-178
5	$R^1=R^2=CH_3$	III;	HCl	231-232 (d)
6	$R^1=R^2=CH_3$	IV;		

7	$R^1=R^2=CH_3$	IV; $R^3=H^4$ =4- CH_3	hidrogén- -szukcinát	170-172
8	$R^1=R^2=CH_3$	IV; $R^3=H$ $R^4=metoxi$	hidrogén- -szukcinát	143-145
9	$R^1=R^2=CH_3$	IV; $R^3=H$ $R^4=benzil$	HCl	225-227
10	$R^1=R^2=CH_3$	IV; $R^3=H$ $R^4=H_3CNHCO$	bázis	161-163
11	$R^1=R^2=CH_3$	V; $R^6=C_2H_5$	bázis	170-171

2. példa

10 mg 1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-indolil]-metánszulfonil]-piperidin-hidrokloridot (hatóanyagot) tartalmazó 20 000 ampullát készítünk a következő keverékből:

Hatóanyag	200 g
Nátrium-klorid	200 g
Víz, injekciós tisztaságú	40 literre kiegészítve.

Eljárás:

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot 40 l vízben oldjuk, majd baktériumvisszatartó szűrőn engedjük át, és steril feltételek mellett 2 ml-es üvegampullákba töltjük ismert módon.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. (I) általános képletű vegyületek —

a képletben

R^1 és R^2 mindegyike hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;

Z jelentése (II) általános képletű gyűrűs csoport, amelyben n értéke 4, 5 vagy 6; (III) képletű csoport; (IV) általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^4 jelentése alkil-, metoxi-, benzil-csoport vagy $R^5\text{NHCO-}$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése alkilcsoport; vagy (V) általános képletű csoport, amelyben R^6 jelentése alkilcsoport —

és gyógyászatiilag elfogadható sóik.

2. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 lehetnek azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 és R^2 lehetnek azonosak vagy különbözőek, és jelentésük 1-4 szénatomos alkilcsoport, Z jelentése a (II) általános képletű csoport.

4. 1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-indolil]-metánszulfonil]-pirrolidin,

1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-indolil]-metánszulfonil]-piperidin vagy

1-[[3-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-indolil]-metánszulfonil]-4-(etoxi-karbonil)-piperazin

vagy ezek sósavval képzett sói.

5. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek —
a képletben

R^1 és R^2 mindegyike hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;

Z jelentése (II) általános képletű gyűrűs csoport, amelyben n értéke 4, 5, vagy 6; (III) képletű csoport, (IV) általános képletű csoport, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^4 jelentése alkil-, metoxi-, benzil-csoport, vagy $R^5\text{NHCO-}$ általános képletű csoport, amelyben R^5 jelentése alkilcsoport; vagy (V) általános képletű csoport, amelyben R^6 jelentése alkilcsoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VI) általános képletű karbonsavat —
a képletben

Z, R^1 és R^2 jelentése az előbbieken megadott —
dekarboxilezünk.

6. Hatóanyagként az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy hígítóval együtt tartalmazó gyógyszerkészítmény.

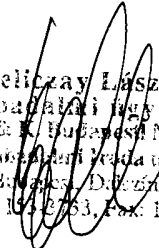
7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy a 6. igénypont szerinti készítmény felhasználása ember vagy állat kezelésére.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy a 6. igénypont szerinti készítmény felhasználása gyógyszer készítésére fejfájások, köztük migrének, mozgási rendellenességek, depresszió vagy szorongás kezelésére.

9. Eljárás fejfájások, köztük migrének, mozgási rendellenességek, depresszió vagy szorongás kezelésére, amely egy 1. igénypont szerinti vegyület hatékony mennyiségének a kezelés szükséglete szerinti beadagolásából áll ember vagy állat részére.

7 d lap napr

A meghatalmazott


Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmiroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-2763, Fax: 153-3664

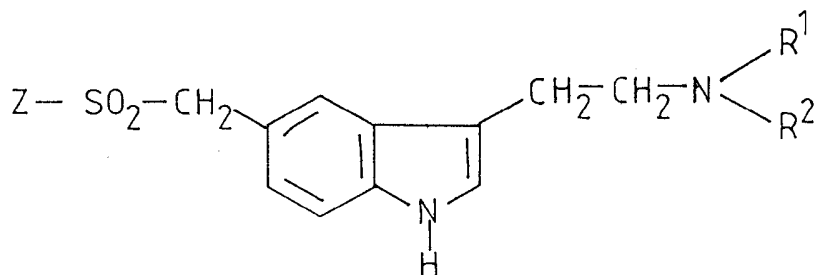
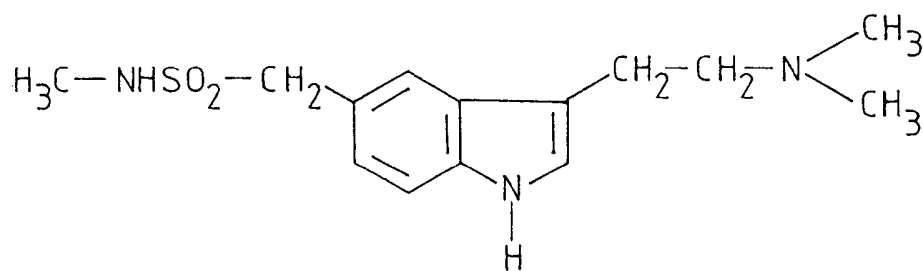
809/97

58.749/BE

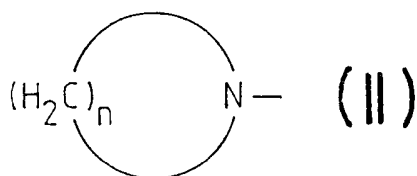
A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY.

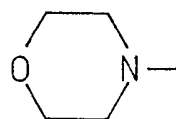
70518^{1/1}
(A)



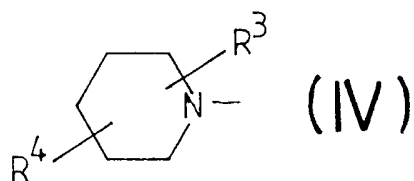
(I)



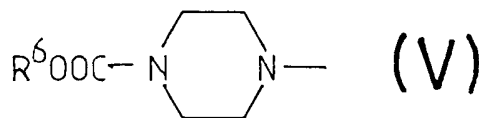
(II)



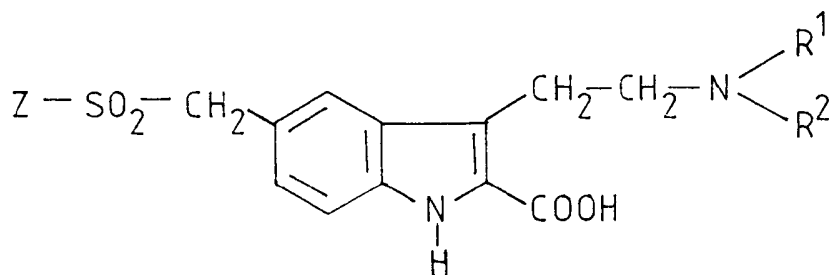
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Előzetes közlés
a Magyarországi Személyi
és Vagyoni Ügyrendészeti
Hivatal (HIV) által
H-112 Budapest, Váci út 16.
Telefon: 06-1-271-1111, fax: 153-3-331