PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1157-99

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.10.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/027687**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/12350**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/15270**

(13) Druh dokumentu: **A3**

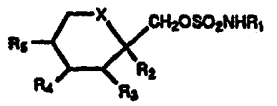
(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 31/35
A 61 K 31/18
A 61 K 31/34

(71) Přihlášovatel:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC., Raritan, NJ, US;

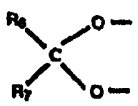
(72) Původce:
Shank Richard P., Blue Bell, PA, US;
Wild Kenneth, Pipersville, PA, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Antikonvulsivní deriváty použitelné pro léčbu neuropatické bolesti



(I)



(II)

(57) Anotace:
Použití sloučeniny vzorce I pro léčbu neuropatické bolesti, kde X je CH_2 nebo kyslík; R_1 je vodík nebo alkyl; a R_2, R_3, R_4 a R_5 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl, kde když X je CH_2, tak R_4 a R_5 mohou být alkenové skupiny tvořící benzenový kruh a když X je kyslík, R_2 aR_3 a/nebo R_4 a R_5 společně mohou být methylendioxy skupina vzorce /II/, kde R_6 a R_7 jsou stejné nebo odlišné a jsou vodík, nižší alkyl nebo jsou alkyl a jsou spojeny a tvoří cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh, jmenovitě topiramatu

CZ 1157-99 A3

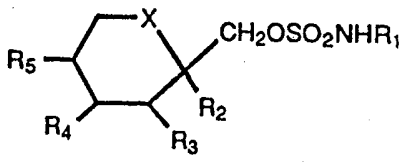
Antikonvulsivní deriváty použitelné pro léčbu neuropatické bolesti

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití antikonvulsivních derivátů pro léčbu neuropatické bolesti.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny vzorce I



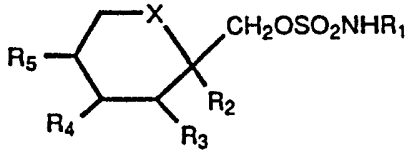
jsou strukturálně nové antiepileptické sloučeniny, které jsou vysoce účinnými antikonvulsivy v testech na zvířatech (Maryanoff, B.E., Nortey, S.O., Gardocki, J.F., Shank, R.P. a Dodgson, S.P., J. Med. Chem. 30, 880 - 887, 1987; Maryanoff, B.E., Costanzo, M.J., Shank, R.P., Schupsky, J.J., Ortegon, M.E. a Vaught, J.L., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3, 2653 - 2656, 1993; McComsey, D.F. a Maryanoff, B.E., J. Org. Chem. 1995). Tyto sloučeniny jsou chráněny US patentem č.: 4513006. Jedna z těchto sloučenin, 2,3:4, 5-bis-O-(1-methylethyliden)-ß-fruktopyranosasufamat, známá jako topiramat, byla v klinických testech na lidské epilepsii prokázána jako účinná v doplňkové terapii nebo v monoterapii v léčbě jednoduchých a komplexních parciálních záchvatů a sekundárně generalizovaných záchvatů (E. Faught, B.J. Wilder, R.E. Ramsey, R.A. Reife, L.D. Kramer, G.W. Pledger, R.M. Karim et al., Epilepsia 36 (S4) 33, 1995; S.K. Sachdeo, R.C. Sachdeo, R.A: Reife, P. Lim a G. Pledger, Epilepsia 36 (S4) 33, 1995)

a je v současnosti prodáván pro léčbu jednoduchých a komplexních parciálních epileptických záchvatů s nebo bez sekundárně generalizovaných záchvatů ve Velké Británii, Finsku, Spojených Státech Amerických, Švédsku a Švýcarsku a registrace v současnosti probíhá v mnoha zemích v celém světě.

Nejdříve bylo zjištěno, že sloučeniny podle vzorce I mají antikonvulsivní aktivitu v klasickém testu maximálních elektrošokových záchvatů (MES) 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. a Maryanoff, B.E. Epilepsia 35, 450 - 460, 1994). Další studie ukázaly, že sloučeniny vzorce I jsou také vysoce účinné v MES testu na krysách. Nověji bylo zjištěno, že topiramat účinně blokuje záchvaty v několika králičích modelech epilepsie (J. Nakamura, S. Tamura, T. Kanda, A. Ishii, K. Ishihara, T. Serikawa, J. Yamada a M. Sasa, Eur. J. Pharmacol. 254: 83 - 89, 1994) a ve zvířecím modelu vyvolané epilepsie (A. Waquier a S. Zhou, Epilepsy Res. 24, 73 - 77, 1996,).

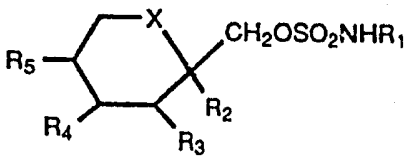
Podstata vynálezu

V souladu s tím bylo zjištěno, že sloučeniny podle následujícího vzorce I:



kde X je O nebo CH_2 a R_1, R_2, R_3, R_4 a R_5 jsou stejné jak je zde definováno dále, jsou použitelné pro léčbu neuropatické bolesti.

Sulfamaty podle předkládaného vynálezu mají následující vzorec (I):

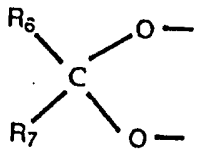


kde

X je CH_2 nebo kyslík;

R_1 je vodík nebo alkyl; a

R_2, R_3, R_4 a R_5 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík nebo nižší alkoxy, kde když X je CH_2, tak R_4 a R_5 mohou být alkenové skupiny tvoříc benzenový kruh a když X je kyslík, tak R_2 a R_3 a/nebo R_4 a R_5 společně mohou být methylendioxy skupina následujícího vzorce (II):



kde

R_6 a R_7 jsou stejné nebo odlišné a jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl nebo jsou alkyl a jsou spojeny a tvoří cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh.

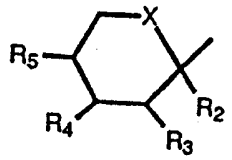
R_1 konkrétně je vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, jako je methyl, ethyl a isopropyl. Termín alkyl v této přihlášce znamená alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Alkylové skupiny pro R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 a R_7 mají 1 až 3 atomy uhlíku a zahrnují methyl, ethyl, isopropyl a n-propyl. Pokud je X CH_2, tak mohou R_4 a R_5 dohromady tvořit benzenový kruh fusovaný na 6-členný kruh obsahující X, t.j. R_4 a R_5 jsou

definovány alkatrienylovou skupinou =C-CH=CH-CH=.

Jednou skupinou sloučenin podle vzorce (I) jsou ty sloučeniny, kde X je kyslík a jak R_2 a R_3, tak R_4 a R_5 dohromady jsou methylendioxy skupiny vzorce (II), kde R_6 a R_7 jsou oba vodík, oba alkyl, nebo se kombinují za vzniku spirocyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu, hlavně tehdy, když jsou R_6 a R_7 oba alkyl jako například methyl. Druhou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny, kde X je CH_2 a R_4 a R_5 jsou navázány na sebe za tvorby benzenového kruhu. Třetí skupina sloučenin vzorce (I) jsou ty sloučeniny, kde jsou R_2 a R_3 oba vodík.

Sloučeniny podle vzorce (I) mohou být syntetizovány následujícím způsobem:

a) reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH s chlorsulfamatem vzorce $ClSO_2NH_2$ nebo $ClSO_2NHR_1$ za přítomnosti baze jako je a-butoxid draselný nebo hydrid sodný při teplotě okolo -20 °C až 25 °C a v rozpouštědle jako je toluen, THF nebo dimethylformamid, kde R je skupina mající následující vzorec (III):



b) reakcí alkoholu vzorce RCH_2OH se sulfurylchloridem vzorce SO_2Cl_2 za přítomnosti baze jako je triethylamin nebo pyridin při teplotě okolo -40 °C až 25 °C a v rozpouštědle jako je diethylether nebo methylenchlorid za vzniku chlorsulfatu vzorce RCH_2OSO_2Cl.

Chlorsulfat vzorce RCH_2OSO_2Cl může potom reagovat s aminem

vzorce R_1NH_2 při teplotě okolo 40 °C až 25 °C v rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo acetonitril za vzniku sloučeniny vzorce (I). Reakční podmínky pro (b) jsou také popsány v T. Tsuchia et al., v Tet. Letters, č. 36, str. 3365 - 3368 (1978).

c) reakcí chlorsulfatu RCH_2OSOCl s azidem kovu jako je azid sodný v rozpouštědle jako je methylenchlorid nebo acetonitril za vzniku azidosulfatu vzorce $RCH_2OSO_2N_3$, jak popisuje M. Hedayatullah v Tet. Lett. str. 2455 - 2458 (1975). Azidosulfat je potom redukován na sloučeninu vzorce (I), kde R_1 je vodík, katalytickou hydrogenací, například za použití vzácného kovu a H_2 nebo zahříváním s mědí v rozpouštědle jako je methanol.

Výchozí materiály vzorce RCH_2OH mohou být získány komerčně nebo způsoby známými v oboru. Například, výchozí materiály vzorce RCH_2OH, kde oba R_2 a R_3, a R_4 a R_5, jsou stejné a mají vzorec (II), mohou být získány způsobem, který popsal R.F. Brady v Carbohydrate Research, svazek 14, str. 35 - 40 (1970) nebo reakcí trimethylsilylenoletheru R_6COR_7 ketonu nebo aldehydu s fruktosou při teplotě přibližně 25 °C, v rozpouštědle jako je halogenuhlovodík, například methylenchlorid za přítomnosti protické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková nebo Levisova kyselina jako je chlorid zinečnatý. Trimethylsilylenolová reakce je popsána v G.L. Larson et al. v J. Org. Chem. svazek 38, č. 22, str. 3935 (1973).

Dále, karboxylové kyseliny a aldehydy vzorce RCOOH a RCHO mohou být redukovány na sloučeniny vzorce RCH_2OH standartními redukčními technikami, například reakcí s hydrohlinitanem lithným, borohydridem sodným nebo komplexem boran-THF v inertním rozpouštědlu jako je diglym, THF nebo toluen při teplotě od přibližně 0 °C do 100 °C, jak je to popsáno

například v H.O. House v "Modern Synthetic Reactions", 2. vydání, str. 45 - 144 (1972).

Sloučeniny vzorce I mohou být také vyrobeny způsobem popsaným v 5387700, který je zde uveden jako odkaz.

Sloučeniny vzorce I zahrnují různé jednotlivé izomery, stejně jako jejich racemické směsi, například různá alfa a beta uspořádání, například nad a pod rovinou zakreslení R_2, R_3, R_4 a R_5 6-členného kruhu. Výhodně jsou kyslíky methylendioxy skupiny (II) připojeny na stejné straně 6-členného kruhu.

Aktivita sloučenin vzorce I v léčbě neuropatické bolesti byla prvně prokázána v preklinických studiích provedených pro hodnocení účinnosti topiramatu v modelu neuropatické bolesti na zvířatech. Tento model byl vyvinut a prvně popsán v S.H. Kim a J.M. Chung, Pain 50: 355 - 363, 1992 a nazývá se "Kimův a Chungův model".

Samci Sprague Dawley krys o hmotnosti 150 - 250 g mají provedenou pevnou ligaci L5 a L6 (lumbální region) míšních nervů (ligace provedena chirurgickým vláknem) mezi míchou a vstupem do nervus ischiadicus. Tento výkon vede ke vzniku allodynie (bolestivé odpovědi na normálně neškodné podněty) a hyperalgesie (přehnané odpovědi na normálně bolestivé podněty) v zadní tlapce na stejné straně těla jako je provedena ligace (postižená tlapka), ale nezpůsobuje ochrnutí tlapky. Subjekty jsou stále schopné chůze a používání postižené tlapky. Během několika dní jsou subjekty umístěny do zvýšeného pozorovacího boxu (přibližně 4''x6''x10'') majícího dno a strop z drátěného pletiva. Na omezenou oblast na plošce tlapky se působí stupňujícím se tlakem pomocí von Frey vlásků (jednoduchých vláken, která jsou kalibrována tak, aby se ohýbala při určitém

tlaku, v rozmezí od 0,41 do 15,1 g). Taktilní allodynie se měří zaznamenáváním různých tlaků, při kterých postižená tlapka ucukne při stimulu podle postupu, který popsal S.R. Chaplan et al., (J. Neurosci. Meth. 53: 55 - 63 (1994). Zvířata odpovídala na 12 - 15 g tlak na nepostižené tlapce, zatímco modelová zvířata podle Kima a Chunga odpovídala na 1 - 3 g tlak na postiženou tlapku. Hraniční hodnota pro krysy zahrnuté do této studie byla odpověď na 4 g nebo méně tlaku na postiženou tlapku během 7 dnů po chirurgickém zákroku.

Tři dávky topiramatu (3, 10 a 30 mg/kg) byly testovány na orální aktivitu proti neuropatické bolesti v Kim a Chungově modelu; orální dávka ULTRAM™ (tramadol hydrochlorid 60 mg/kg) byla testována jako pozitivní kontrola (D. Bian et al., Analgesia 5: 57 - 62, 1996). Jak bylo předpokládáno, tramadol hydrochlorid (60 mg/kg p.o.) snižoval sensitivitu postižených tlapek krys v Chungově modelu ze 3,0 g na vrcholovou hodnotu 13,9 g po 2 hodinách po podání; sensitivita se vrátila na 4,6 g po 8 hodinách (n = 4). Topiramat (30 mg/kg, p.o.) také snižoval sensitivitu postižených tlapek krys v Chungově modelu ze 3,0 g na vrcholovou hodnotu 8,9 g v jedné hodině; sensitivita se pomalu vracela na 6,3 g v 8 hodině a ve 24 hodině zůstávala na 5,6 g (n = 4). Nižší dávky topiramatu měly menší účienek, měnily sensitivitu tlapek na maximálně 2,9 g ve 4. hodině (3 mg/kg, p.o.) a 5,2 g v 8. hodině (10 mg/kg p.o.), ale tyto účinky nebyly v této studii statisticky významné (n = 4, každá).

Dlouhodobý anti-allodynický účinek topiramatu v tomto zvířecím modelu neuropatické bolesti naznačuje, že může být použitelný pro léčbu neuropatické bolesti u lidí.

Pro léčbu neuropatické bolesti mohou být sloučeniny vzorce (I)

použity v denní dávce v rozmezí od 50 do 400 mg, obvykle rozdělených do dvou dávek, pro průměrného dospělého člověka. Jednotková dávka bude obsahovat přibližně 25 až 200 mg aktivní složky.

Pro přípravu farmaceutických přípravků podle předkládaného vynálezu je jedna nebo více sulfamatových sloučenin vzorce (I) důkladně smísena s farmaceutickým nosičem za použití běžných farmaceutických technik, kdy nosič může mít velké množství forem v závislosti na formě přípravku pro požadovaný způsob podání, například orální, v čípkách nebo parenterální. Při přípravě sloučenin v orální dávkové formě může být použito jakékoliv obvyklé farmaceutické medium. Tak, pro orální přípravky, jako jsou například suspenze, elixiry a roztoky, zahrnují vhodné nosiče a přísady vodu, glykoly, oleje, alkoholy, chuťová korigens, konzervační činidla, barviva a podobně; pro pevné orální přípravky, jako jsou například prášky, kapsle a tablety zahrnují vhodné nosiče a pomocná činidla škroby, cukry, ředidla, granulační činidla, kluzná činidla, pojiva, činidla podporující rozpadavost a podobně. Vzhledem ke snadnému způsobu podání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou jednotkovou formu a v tomto případě jsou využity obvyklé farmaceutické nosiče. Pokud je to žádoucí, mohou být tablety potaženy cukerným potahem nebo enterálním potahem za použití standartních technik. Mohou být připraveny čípky, ve kterých je jako nosič použito kakaové máslo. Pro parenterální přípravky bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, ale mohou být obsaženy i jiné přísady, například za účelem upravení rozpustnosti nebo pro konzervaci. Mohou být také připraveny injekční suspenze, ve kterých mohou být použity vhodné kapalné nosiče, suspendační činidla a podobně. Topiramat je v současné době dostupný pro orální podání ve formě okrouhlých tablet obsahujících 25 mg, 100 mg nebo 200 mg

aktivního činidla. Tablety obsahují následující neaktivní přísady: hydrat laktosy, předem gelatinizovaný škrob, mikrokrystalickou celulosu, glykolat škrob sodný, stearan hořečnatý, přečištěnou vodu, karnaubový vosk, hydroxypropylmethylcelulosu, oxid titaničitý, polyethylenglykol, syntetický oxid železa a polysorbat 80.

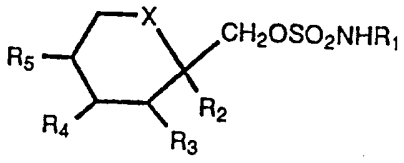
Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu budou obsahovat, ná jednotkovou dávku, například na tabletu, kapsli, prášek pro injekci, čajovou lžičku, čípek a podobně, od přibližně 25 do přibližně 200 mg aktivní složky.

21.06.99

PV 1157-99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sulfamátových sloučenin obecného vzorce I



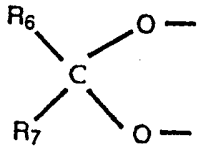
(I)

kde

X představuje skupinu CH_2 nebo atom kyslíku;

R_1 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu; a

R_2, R_3, R_4, R_5 představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo nižší alkylskupinu, přičemž když X je atom kyslíku, R_2 a R_3 a/nebo R_4 a R_5 mohou společně představovat methylendioxyskupinu obecného vzorce II:



(II)

kde

R_6 a R_7 jsou stejné nebo odlišné a každý představuje atom vodíku nebo nižší alkylskupinu nebo R_6 a R_7 představují alkylskupiny, které jsou spolu spojeny za vzniku cyklopentylového nebo cyklohexylového kruhu;

pro výrobu léčiva pro léčení neuropatické bolesti.

2. Použití podle nároku 1, kde sulfamátovou sloučeninou obecného vzorce I je topiramat.

01-763-99-Če