

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.02.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.02.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10106970**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/EP02/01535**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/064563**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2210

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/12
A 61 K 31/497
A 61 K 31/4025
A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, Ingelheim, DE;

(72) Původce:
Eickmeier Christian, Mittelbiberach, DE;
Sieger Peter, Mittelbiberach, DE;
Körner Volkmar, Biberach, DE;
Herter Rolf Ulrich Wilhelm, Biberach, DE;
Rall Werner, Mittelbiberach, DE;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Benzoylguanidinová sůl

(57) Anotace:
Řešení se týká hydrochloridu 4-[4-(2-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidinu a jeho použití pro výrobu farmaceutického prostředku, použitelného pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění.

CZ 2003 - 2210 A3

Benzoylguanidinová sůl

Oblast techniky

Vynález se týká hydrochloridu 4-[4-(2-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethylbenzoylguanidinu, způsobu jeho výroby a jeho použití pro výrobu farmaceutického prostředku.

Dosavadní stav techniky

Ve stavu techniky je známá celá řada benzoylguanidinových derivátů. Tak například mezinárodní patentová přihláška WO 00/171176 zveřejňuje benzoylguanidinové deriváty, které se vyznačují cennými farmakologickými vlastnostmi. Tyto sloučeniny působí proti arytmiím, které se vyskytují například při hypoxiích. Jsou dále použitelné při onemocněních, která vznikají v souvislosti s ischemiemi (například kardiální, cerebrální, gastrointestinální, jako je mesenterální trombóza/embólie, pulmonální, renální ischemie, ischemie jater, ischemie kosterního svalstva). Odpovídající onemocnění jsou například kornární onemocnění srdce, srdeční infarkt, angína pectoris, stabilní angina pectoris, ventrikulární arytmie, subsventrikulární arytmie, srdeční nedostatečnost - dále pro podporu operací bypasu, pro podporu operací otevřeného srdce, pro podporu operací, které vyžadují přerušování zásobení srdce krví, a pro podporu transplantací srdce - embólie v plicním oběhu, akutní nebo selhání ledvin, chronická ledvinová nedostatečnost, mrtvice, reperfuční poškození při opětovném prokrvení mozkových částí po uvolnění uzavřených cév a akutní a chronické poruchy prokrvení mozku. Zde jsou uvedené sloučeniny použitelné také v kombinaci s trombolýtickými prostředky, jako je t-PA, streptokináza a urokináza.

Při reperfuzi ischemického srdce (například po angíně pectoris nebo srdečním infarktu) se mohou vyskytnout ireverzibilní poškození na kardiomyocytech v

postižené oblasti. Sloučeniny působí mezi jiným v takovém případě kardioprotektivně.

Do použití v oblasti ischemie je také třeba zahrnout zabránění poškození transplantátů (např. jako ochrana transplantátu - jako například játra, ledviny nebo plíce - před, během a po implantaci a při skladování transplantátů), která mohou nastat v souvislosti s transplantacemi. Sloučeniny zveřejněné ve WO 00/171176 jsou kromě jiného protektivně působící farmaceutické prostředky při provádění angioplastických operativních zásahů na srdci a periferních cévách.

Při esenciální hypertonii a diabetické nefropatii se zvýší celulární výměna sodík-protony. Sloučeniny jsou proto vhodné jako inhibitory této výměny pro preventivní léčbu těchto onemocnění.

Sloučeniny se dále vyznačují silně inhibičním účinkem na proliferaci buněk. Proto jsou sloučeniny zajímavé jako farmaceutické prostředky při onemocněních, při kterých hraje proliferace buněk primární nebo sekundární roli a mohou se použít jako prostředky proti rakovinovým onemocněním, nezhoubným tumorům nebo například hypertrofii prostaty, atheroskleróze, hypertrofiím a hyperplaziím orgánů, fibrotickým onemocněním a diabetickým pozdějším komplikacím.

Výše uvedené farmakologicky cenné vlastnosti benzoylguanidinových derivátů, uvedených ve stavu techniky, představují základní předpoklady pro účinné použití sloučeniny jako farmaceutický prostředek. Účinná látka musí ovšem ještě vyhovět dalším požadavkům, aby se mohla použít jako farmaceutický prostředek. Tyto parametry jsou z velké části spojeny s fyzikálně-chemickou povahou účinné látky.

Bez omezení je příkladem těchto parametrů účinná stabilita výchozí látky za různých okolních podmínek, stabilita v průběhu výroby farmaceutické formulace a stabilita v konečném složení farmaceutického prostředku. Léčivá účinná látka, použitá pro výrobu farmaceutického prostředku, by proto měla mít vysokou stabilitu, která musí

být také zajištěná za různých okolních podmínek. To je bezpodmínečně nutné, aby se zabránilo tomu, že se použije farmaceutický prostředek, který kromě skutečné účinné látky obsahuje například její produkty odbourání. V takovém případě by mohl být ve farmaceutických formulacích zjištěný obsah účinné látky nižší, než specifikovaný.

Absorpce vlhkosti snižuje obsah léčivé účinné látky tím, že se zvyšuje hmotnost, způsobená příjmem vody. Farmaceutické prostředky, které mají sklon přijímat vlhkost, se musí během skladování chránit před vlhkostí, například přidávkem vhodného sušidla nebo skladováním farmaceutického prostředku v prostředí chráněném před vlhkostí. Přitom může příjem vlhkostí snížit obsah účinné látky během výroby, pokud se farmaceutický prostředek vystaví prostředí bez ochrany před vlhkostí. Výhodně by proto účinná látka měla být jen v malé míře hydroscopická.

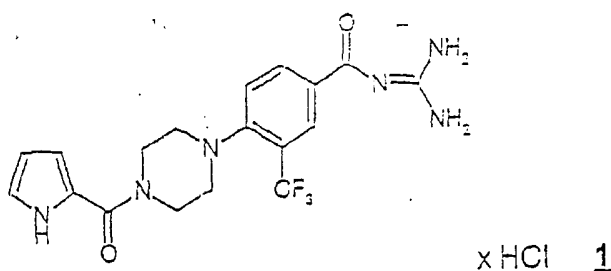
Protože krystalová modifikace účinné látky může mít vliv na účinnost farmaceutického prostředku, je nutné co možná nejlépe objasnit eventuelně existující polymorfismus účinné látky v krystalické formě. Pokud se vyskytnou různé polymorfní modifikace účinné látky, mělo by se zajistit, aby se krystalové modifikace látky v pozdějším farmaceutickém prostředku nezměnily. V opačném případě by to mohlo nevýhodně ovlivnit reprodukovatelnou účinnost léčiva. Výhodné jsou z tohoto důvodu účinné látky, které se vyznačují jen malým polymorfizmem.

Další kritérium, které má podle volby formulace nebo podle volby způsobu výroby formulace podle okolností prvořadý význam, je rozpustnost účinné látky. Jestliže se například připravují roztoky farmaceutického prostředku (například pro infuze), je dostatečná rozpustnost účinné látky ve fyziologicky přijatelných rozpouštědlech nevyhnutelná. Také pro orálně aplikované farmaceutické prostředky je dostatečná rozpustnost účinné látky velmi důležitá.

Předkládaný vynález si klade za úkol připravit farmaceutický prostředek, který se vyznačuje nejen vysokou farmakologickou účinností, nýbrž dále co možná nejlépe vyhovuje výše uvedeným fyzikálně-chemickým požadavkům.

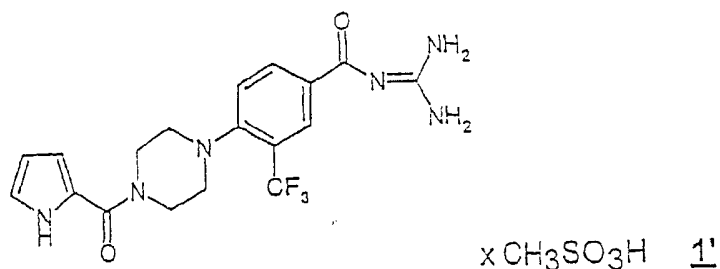
Podstata vynálezu

Zjistilo se, že se výše uvedený úkol vyřeší sloučeninou 4-[4-(2-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-hydrochloridem 1.

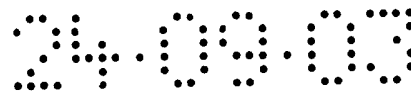


Sloučenina vzorce 1 není hydroskopická a je dobře rozpustná ve fyziologicky přijatelných rozpouštědlech. Vyznačuje se dále vysokou mírou stability.

Methansulfonát vzorce 1', zveřejněný ve WO 00/17176,

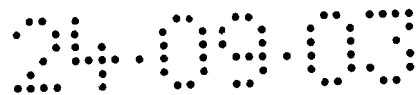


oproti sloučenině vzorce 1 naopak nevyhovuje výše uvedeným požadavkům.



Podle toho se jeden aspekt předkládaného vynálezu týká sloučeniny vzorce 1 jako takové. Další aspekt předkládaného vynálezu se týká sloučeniny 1 ve formě jejího hydrátu, výhodné ve formě jejího monohydrátu nebo hemihydrátu.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká použití sloučeniny vzorce 1 jako farmaceutického prostředku. Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1, případně ve formě jejích hydrátů, pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, kde mohou inhibitory celulární výměny Na^+/H^+ rozvinout terapeutický užitek. Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění. Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu arytmií, které se například vyskytují u hypoxií. Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, která se vyskytují v souvislosti s ischemiemi (například kardiální, cerebrální, gastrointestinální - jako je mesenterální trombóza/embólie, pulmonální, renální ischemie, ischemie jater, ischemie kosterního svalstva). Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, která se zvolí ze skupiny, sestávající z koronárního onemocnění srdce, srdečního infarktu, anginy pectoris, stabilní anginy pectoris, ventrikulárních arytmií, subventrikulárních arytmií, srdeční nedostatečnosti - dále pro podporu operací bypassu, pro podporu operací na otevřeném srdci, pro podporu operací, které vyžadují přerušování zásobení krví a pro podporu transplantací srdce - embolie v plicním oběhu, akutní nebo chronické selhání ledvin, chronická nedostatečnost ledvin, mozkový infarkt, reperfuční poškození při opětovném prokrvení mozkových částí po uvolnění uzávěrů cév a akutní a chronické poruchy prokrvení mozku. Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, kde může použití kardioprotektivních účinných látek rozvinout terapeutický užitek. Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny vzorce 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakovinových onemocnění, nezhoubných tumorů nebo například hypertrofie prostaty, aterosklerózy, orgánové hypertrofie a hyperplazie, fibrotických onemocnění a diabetických pozdních komplikací.



Sloučenina vzorce 1 se může použít jako vodný injekční roztok (např. pro intravenozní, intramuskulární nebo subkutánní aplikaci), jako tablety, jako čípky, jako masti, jako náplasti pro transdermální aplikaci, jako aerosol pro použití plicemi nebo jako nosní sprej.

Obsah účinné látky jedné tablety nebo jednoho čípku je 5 až 200 mg, výhodně 10 až 50 mg. Při inhalaci je jednotlivá dávka 0,05 až 20 mg, výhodně 0,2 až 5 mg. Při parenterální injekci je jednotlivá dávka 0,1 až 50 mg, výhodně 0,5 až 20 mg. Uvedené dávky, pokud je třeba, se mohou podávat několikrát denně.

Následně je uvedeno několik příkladů farmaceutických preparátů s účinnou látkou.

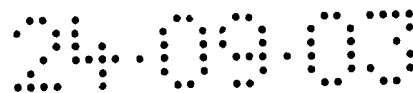
Příklady provedení vynálezu

Tablety

Sloučenina vzorce <u>1</u>	18,0 mg
Stearan hořečnatý	1,2 mg
Kukuřičný škrob	60,0 mg
Laktóza	90,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	1,5 mg

Injekční roztok

Sloučenina vzorce <u>1</u>	0,3 g
Chlorid sodný	0,9 g



Injekční voda

ad 100 ml

Tento roztok se může sterilizovat za použití standardního postupu.

WO 00/17176 zveřejňuje možné způsoby výroby, které pro syntézu volné báze mohou požit 4-[4-(2-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidin. Následně se objasní možné syntézy sloučeniny vzorce **1**, přičemž se vychází z uvedené sloučeniny.

Příklad 1

4-[4-(2-Pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-hydrochlorid

Ve 151 ml methanolu se rozplaví 15,1 g 4-[4-(2-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidinu a získaná suspenze se ochladí na 10 °C. K této suspenzi se přidá 16 ml nasyceného etherového roztoku HCl a tím se okyselí na hodnotu pH 1-2. Za chlazení ledem se potom míchá až do úplné krystalizace. Krystaly se odsají, promyjí studeným methanolem a následně studeným diethyl-etherem.

Výtěžek: 16,19 g

Teplota tání: 223 °C (nekorigovaná)

Příklad 2

4-[4-(2-Pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-hydrochlorid-hemihydrát

Předloží se 15,0 kg 4-[4-(2-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidinu a smíchá se 120 l ethylacetátu. Suspenze se zahřeje na 45 °C a smíchá se 30 l vody. Získaná směs se asi 15 minut míchá a vodná fáze se následně oddělí. K organické fázi se při konstantní teplotě přidá roztok 3,62 kg koncentrované kyseliny chlorovodíkové ve 20 l vody. Během asi 1-2 hodin se ochladí na teplotu 25 - 20 °C.

Získaný hydrochlorid se oddělí, promyje 50 l ethylacetátu a suší ve vakuu při teplotě asi 60 °C.

Výtěžek: 78 %

Teplota tání: 225±5°C (DSC při rychlosti zahřívání 10K/min)

Příklad 3

4-[4-(2-Pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-hydrochlorid-monohydrát

V 1,5 l vody se suspenduje 109,4 g 4-[4-pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidinu a zahřeje na teplotu asi 50 °C. 26,1 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové se zředí 300 ml vody a během asi 20 minut se přikape do přehřáté suspenze. Následně se asi 15 minut míchá při konstantní teplotě. Následně se teplota za míchání během asi 1,5 hodiny sníží na asi 35 °C. Potom se ochladí na teplotu 5-10°C a míchá další hodinu při této teplotě. Získané krystaly se oddělí, promyjí malým množstvím vody a suší ve vakuu při teplotě asi 50 °C.

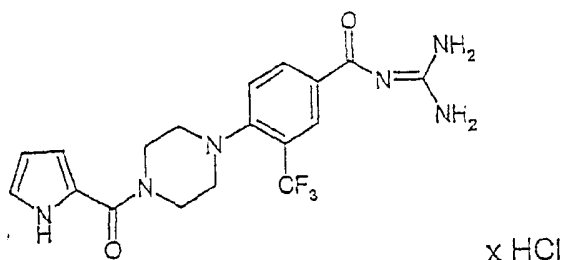
Výtěžek: 116,5 g

Teplota tání: 180±5°C (DSC při rychlosti zahřívání 10K/min)

Zastupuje:

Patentové nároky

1. 4-[4-(2-Pyrrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluormethyl-benzoylguanidin-hydrochlorid (1)



2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě svého hydrátu.
3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě svého monohydrátu.
4. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě svého hemihydrátu.
5. Použití sloučeniny vzorce (1) podle některého z nároků 1 až 4 jako farmaceutický prostředek.
6. Použití sloučeniny vzorce (1) podle některého z nároků 1 až 4 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu onemocnění, kde inhibitory celulární výměny Na^+/H^+ mohou rozvinout terapeutický užitek.

Zastupuje: