

A2



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Hidroxámsav-származékok és ezeket tartalmazó
gyógy szerkezetek

A találmány hidroxámsav-származékokra és ezek gyógyászati felhasználására vonatkozik.

A mátrix metalloproteinázok (MMP-k) szerkezetileg az endopeptidázok csoportjába tartoznak, amelyek a sejtek közötti állományt fehérjeszerű alkotórészekre bontják. Az MMP csoport tagjainak számos fontos közös tulajdonsága van, ezek közé tartozik a cinkatom jelenléte a katalitikus helyen, katalitikus aktivitás semleges pH-nál, kezdetben inaktív proenzimként való előfordulás, N-terminális domén megújulását magában foglaló aktiválás, kalcium hatására végbemenő szerkezeti stabilizálódás, és a katalitikusan aktív formák gátlása speciális protein inhibitorokkal, amelyeket a metalloproteinázok szöveti inhibitorainak (TIMP-k) neveznek. A klasszikus MMP-csoport jelenleg legalább 20 tagból áll, ezek közé tartoznak a kollagenázok, zselatinázok, sztromelizinek és a membrán típusú MMP-k.

Az MMP-k a cink-tartalmú proteínázok sokkal nagyobb csoportjának, amelyek magukban foglalják a reprodizineket, szerralazineket és az asztacin-csoportot, alcsoportját alkotják.

Kimutatták, hogy egyes vegyületek, amelyek gátolják a klasszikus MMP-



ket, szintén képesek gátolni számos más olyan eseményt, amelyeket nem-mátrix metalloproteinázok (MP-k) közvetítenek, ezek közé tartozik a $\text{THF}\alpha$, CSF-1 és $\text{TGF}\alpha$ felszabadulása, és az L-szelektin és az IL-6, TNF-R1 és TNF-RII receptorok depóba helyezése (lásd Hooper és munkatársai, *Biochem. J.*, **321**: 265-279, 1997).

A mátrix metalloproteinázokat már számos betegséggel összefüggésbe hozták. Egy vagy több MMP aktivitásának a gátlása ezért előnyös lehet ezekben a kóros állapotokban. Az ilyen kóros állapotok körébe tartoznak a rákos, gyulladásos, autoimmun, fertőzőes megbetegedések vagy a szembetegségek [lásd Whittaker M. és munkatársai, *Chem. Rev.*, **99**, 2735-2776. (1999.) és *Annals of New York Academy of Sciences*, 732. kötet (1994)].

Az MMP-gátló tulajdonságokkal rendelkező vegyületek felhasználhatók számos különböző betegség kezelésére. Ezek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek jó farmakokinetikai tulajdonságokkal is bírnak.

Előfordulhat azonban, hogy a nem-mátrix metalloproteinázok (MP-k) ezen vegyületekkel történő gátlása terápiásan nem előnyös, és valójában egészségre ártalmas lehet. Például azt javasolták, hogy azok az MMP-gátlók, amelyek a $\text{TNF}\alpha$ felszabadulását is gátolják, szerepet játszhatnak májkárosodások fellobbanásában [lásd Solorzano és munkatársai, *J. Immunol.*, **158**:414-419 (1997)].

Hasonlóképpen, a klasszikus MMP-kre önmagukban nem szelektív MMP-gátlók alkalmazásakor szerzett korai klinikai bizonyíték azt sugallja, hogy azok alkalmazását sok betegnél ízületi fájdalom (tendonitis) kíséri [lásd Wojtowicz-Praga és munkatársai, Lombardi Cancer Center, Georgetown University Hospital DC & BBL Anapolis MD, *Am. Soc. Clin. Oncol.* (1996. május) „The Pharmacokinetics (PK) of Marimastat (BB-2516), A Novel Metalloproteinase Inhibitor (MMPI) administered orally to patients with metastatic lung cancer”]. Az ízületi fájdalom kialakulása a dózist korlátozza, és szükségessé válhat a kezelés szüneteltetése akár a kezelési periódus felén át, vagy nem-szteroid gyulladás-

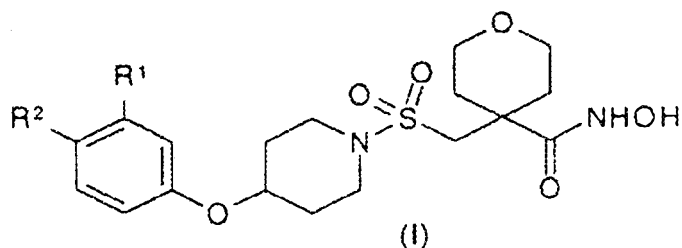
csökkentő szerek (NSAID) adagolása.

Ezért szükség van olyan szelektív MMP-gátlókra, amelyek gyógyszerként alkalmazhatók olyan dózisokban, amelyeknél nem okoznak mellékhatásokat, mint például ízületi fájdalmat.

A WO 99/24399 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi bejelentés MMP-gátló hatású hidroxámsav-származékok egy csoportját ismerteti.

Számos olyan vegyületet találtunk, amelyek hatásos MMP-gátlók, és előnyösen nem okoznak tendonitist a releváns állatkísérleti modellben. A vegyületektől azt várjuk, hogy a gyógyászatban alkalmazhatók, különösen ahol a mellékhatások, így az ízületi fájdalom elkerülése a kívánt. Ezért a találmány szerinti vegyületek várhatóan sokkal jobb mellékhatás-profillal rendelkeznek, mint azok a vegyületek, így a Marimastat®, amelyek közismerten dózis-korlátozó hatásokkal rendelkeznek.

Ily módon a találmány az



(I) általános képletű vegyületeket szolgáltatja, amelyek képletében R^1 és R^2 azonos vagy eltérő jelentésűek és hidrogénatomot vagy $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoportot képviselnek, azzal a feltétellel, hogy ha az R^1 vagy R^2 csoportok egyikének jelentése hidrogénatom, a másik jelentése $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoport; valamint azok sóit, szolvátjait vagy hidrátjait.

A találmány szerinti vegyületek egyik különleges csoportját képezik azok, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoport. A találmány szerinti vegyületek egy másik különleges csoportját képezik



-CFH₂ csoport.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyeket a példákban ismertetünk.

Az egyik különösen előnyös találmány szerinti vegyület az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R² jelentése -CF₃ csoport és R¹ jelentése hidrogénatom, nevezetesen a 4[4-(4-trifluormetilfenoxi)piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-karbonsav-hidroxiamid.

Belátható, hogy kívánt esetben a találmány szerinti vegyületek beadhatók elővegyület (pro-drug) formájában, például védőcsoporttal ellátott hidroxámsav-származékként, amelyek N- vagy O-helyettesített származékok, így O-benzil- vagy O-*terc*-butil-származékok lehetnek. Belátható továbbá az is, hogy az elővegyületek *in vivo* átalakíthatók az aktív (I) általános képletű vegyületekké, és a találmány oltalmi köre kiterjed ezekre az elővegyületekre is.

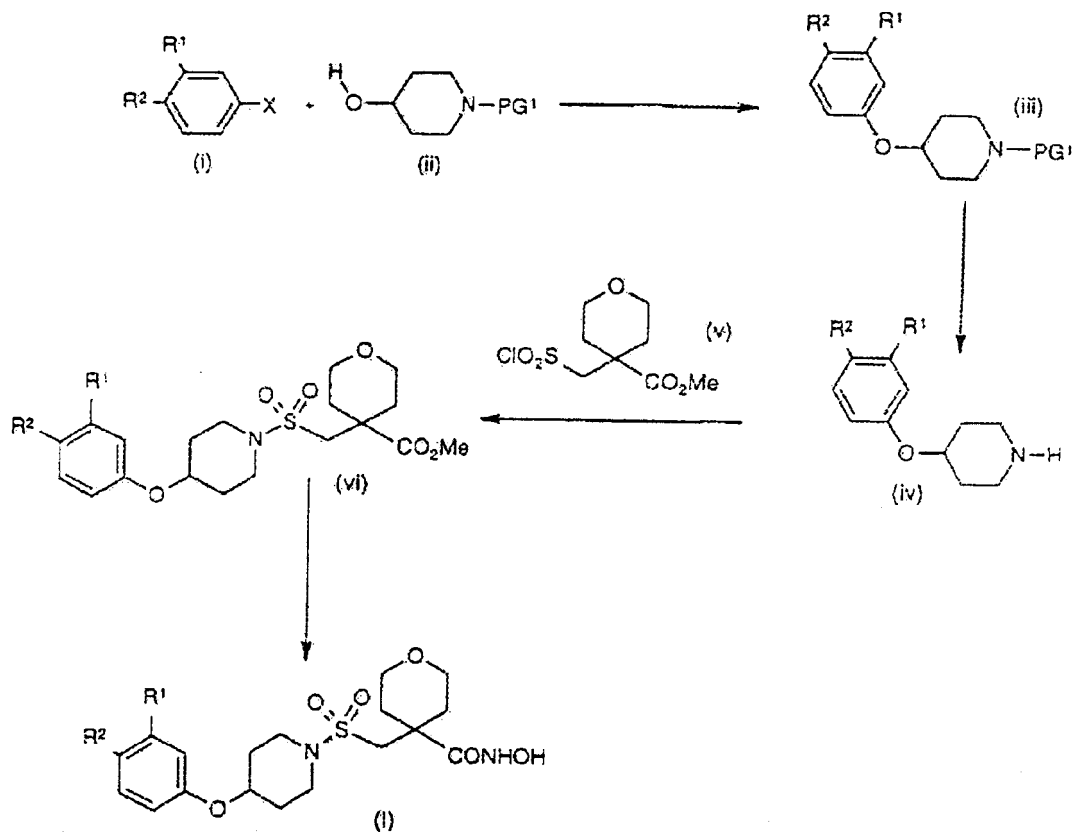
A találmány szerinti vegyületek sói magukban foglalják a gyógyászatilag elfogadható sókat, például szerves és szervetlen bázisokkal alkotott bázis addíciós sókat, például alkálifém-sókat, így a magnézium- vagy kalcium-sókat, és a szerves amin-sókat, így a morfolin-, piperidin-, dimetil-amin- vagy dietil-amin-sókat.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek bármilyen, a szakirodalomban ismert alkalmas módszerekkel és/vagy a következő eljárásokkal állíthatók elő. A leírásban és a képletekben, hacsak másképpen nem adjuk meg, az R¹ és R² csoportok jelentése a fent megadottak szerinti. Belátható, hogy szükség lehet arra, hogy a különböző, alábbiakban leírt vegyületekben jelenlévő funkcionális csoportok, így amino-, hidroxil- vagy karboxilcsoportok és amelyeket kívánatos megőrizni, védett formában legyenek bármilyen reakció megkezdése előtt. Az ilyen esetekben a védőcsoport eltávolítása az adott reakciósorozat utolsó lépése lehet. A funkcionális csoportok védelmére szolgáló védőcsoportok a szakember számára ismertek. Részletes bemutatásukat lásd Greene T. W. és munkatársai,

„Protective Groups in Organic Synthesis” (1999).

A találmány szerinti vegyületek például az 1. reakcióvázlat szerinti módon állíthatók elő.

1. reakcióvázlat



Az (iii) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy egy (i) általános képletű vegyületet (amelyben X jelentése például hidroxilcsoport vagy egy kilépőcsoport, például fluoratom) valamely (ii) általános képletű vegyülettel (amelyben PG^1 megfelelő védőcsoportot, például *tert*-butoxikarbonil-észtercsoportot jelent) reagáltatunk standard éterkötés kialakítására szolgáló eljárás alkalmazásával. Ha például az (i) általános képletű vegyületben X jelentése fluoratom, az ilyen (i) általános képletű vegyületet egy (ii) általános képletű vegyülettel reagáltathatjuk, megfelelő bázis, így kálium-*tert*-butoxid jelenlétében, megfelelő oldószerben, így *N,N*-dimetilformamidban (DMF), így egy (iii) általános



képletű vegyületet kapunk.

A PG¹ védőcsoportot a szakember által ismert szokásos módszerekkel távolíthatjuk el és így módon egy (iv) általános képletű vegyületet kapunk. Például, ha PG¹ jelentése *terc*-butoxikarbonil-észtercsoport, ezt savas körülmények között távolíthatjuk el, így trifluorecetsavval halogénezett oldószerben, például diklórmétánban.

A (vi) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk egy (iv) általános képletű vegyület (v) általános képletű vegyülettel való reagáltatásával, előnyösen bázis, így trietilamin jelenlétében, halogénezett oldószerben, például diklórmétánban. Belátható, hogy a (v) általános képletű vegyület a szakirodalomban leírt eljárásokhoz hasonló módon előállítható.

A (vi) általános képletű vegyületet ezt követően karbonsavvá alakíthatjuk, például bázis, így lítium-hidroxid felhasználásával, alkalmas oldószerkeletben, így metanol és víz elegyében, alkalmas hőmérsékleten, például visszafolyató hűtő alatt forralva. Az így előállított karbonsavat ezt követően a szakirodalomban jól ismert körülmények között (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk. Például a savat oxalil-kloriddal kezeljük inert oldószerben (így diklórmétánban), katalitikus mennyiségű DMF jelenlétében, így egy intermedier savkloridot kapunk, amelyet elkülöníthetünk, vagy elkülönítés nélkül reagáltatjuk tovább hidroxil-aminnal megfelelő hőmérsékleten, így szobahőmérsékleten, így a kívánt, (I) általános képletű hidroxámsavat kapjuk.

Végtermékek vagy intermedierek bármilyen keverékéből a tiszta végtermékek vagy intermedierek az alkotórészek fizikai-kémiai különbségei alapján ismert módon elkülöníthetők, például kromatográfiával, desztillációval, frakcionált kristályosítással vagy sóképzéssel, ahogyan ez az adott körülmények között szükséges vagy lehetséges.

A vegyületek MMP-eket gátló képességét megfelelő enzimgátló teszt segítségével, például az A. példában leírtak szerint határozhatjuk meg.



A találmány szerinti vegyületekkel végzett kísérleteinkben előnyösen nem tapasztaltunk tendonitist. A B. példában leírt patkány modell alkalmazásával előre megjósolható, hogy a találmány szerinti vegyületek hajlamosak-e ízületi fájdalmat okozni vagy sem.

Előnyösen a találmány szerinti vegyületek értékes farmakokinetikai tulajdonságokkal, például jó biológiai hasznosíthatósággal rendelkeznek. A vegyületek farmakokinetikai profilja meghatározható a C. példában leírt kísérleti módszer felhasználásával.

A találmány tárgyához tartozik ezenkívül az olyan betegek (beleértve az embereket és/vagy olyan emlősállatokat, amelyeket a tej-, hús- vagy szörmeiparban tenyésztenek vagy háziállatként tartanak) kezelésére szolgáló eljárás, akik (amelyek) a fentiekben leírt, MMP-knek tulajdonítható rendellenességektől vagy betegségektől szenvednek, közelebbről a kezelési eljárás hatóanyagként valamely mátrix metalloproteináz-gátló (I) általános képletű vegyület adagolását foglalja magában.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek egyebek között csont-ízületgyulladás (osteoarthritis) és reumás ízületi gyulladás (rheumatoid arthritis) kezelésére, valamint olyan betegségekből és indikációkban alkalmazhatók, amelyek ezen mátrix metalloproteinázok túltermeléséből adódnak, így ami bizonyos metasztatikus tumorsejtvonalakban vagy a szem neovaszkularizációjával járó állapotokban tapasztalható.

Amint azt fentebb említettük, az (I) általános képletű vegyületek az MMP-ket gátló hatásuknál fogva az ember-, illetve állatgyógyászatban használhatók. Ennek megfelelően egy másik aspektus szerint a találmány tárgya

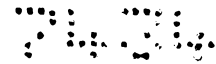
eljárás MMP-k által közvetített betegségek és kóros állapotok kezelésére (ami kezelést és megelőzést jelent) emlősökben, különösen emberen, ahol az eljárás során az emlősnek valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag elfogadható sója hatékony mennyiségét adagoljuk;

valamely (I) általános képletű vegyület felhasználása ember- vagy állatgyógyászatban, különösen az MMP-k által közvetített betegségek vagy kóros állapotok kezelésében (ami kezelést vagy megelőzést jelent); és

valamely (I) általános képletű vegyület felhasználása az MMP-k által közvetített betegségek vagy kóros állapotok kezelésére (ami kezelést és megelőzést jelent) szolgáló készítmény előállítására.

A fentiekben említett betegségek és kóros állapotok körébe tartoznak a gyulladással járó betegségek, autoimmun betegségek, rák, szív- és érrendszeri megbetegedések és szövetkárosodással járó betegségek. Ilyen betegségek közé tartozik a rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, neurodegeneráció, Alzheimer-kór, sztrók, érgyulladás (vasculitis), Crohn-betegség, colitis ulcerosa, sclerosis multiplex, periodontitis, gingivitis, azok a betegségek, amelyek szövetkárosodással járnak (így csont-reszorpció, vérzés (haemorrhage), alvadás, akut fázis reakció, cachexia és anorexia), akut fertőzések, HIV-fertőzések, láz, sokkos állapotok, kilökődési reakciók, dermatológiai betegségek, sebészeti hegygyulladás, psoriasis, atópiás dermatitis, epidermolysis bullosa, daganat-növekedés, a szekunder metasztázisok angiogenezise és inváziója, szemészeti megbetegedések, retinopathia, szaruhártyafekély, reperfüziós sérülések, migrén, agyhártyagyulladás, asztma, ornyálkahártyagyulladás, allergiás kötőhártyagyulladás, ekcéma, anafilaxia, restenosis, pangásos szívelégtelenség, endometriózis, atherosclerosis, endosclerosis, aspirin-független antitrombózis, szisztémás lupus erithematosus, szilárd szerv-transzplantáció és szembetegségek.

Az (I) általános képletű vegyület alkalmasak továbbá a medence gyulladással járó betegségének (PID) és a tumor által indukált csont-reszorpció kezelésére. Felhasználhatók ezenkívül tüdőbetegségek, például cisztás fibrózis, felnőttkori respirációs distressz szindróma (ARDS), emfizéma, bronchitis obliterans–organikus pneumónia (BOOP), idiopátiás tüdőfibrózis (PIF), diffúz alveoláris károsodás, pulmonáris Langerhans-sejt granulomatózis, pulmonáris limfangioleiomiomatózis



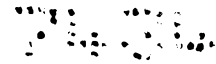
(LAM) és krónikus obstruktív légzési rendellenesség (COPD) kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak gyulladással járó betegségek, autoimmun betegségek, rák és szembetegségek kezelésére. Így például a vegyületek például kilökődési reakciók, pikkelysömör, atópiás dermatitis, orrnyálkahártya-gyulladás, ekcéma, szisztémás lupus erithematosus, szilárd szervtranszplantáció, cisztás fibrózis, és különösen reumás ízületi gyulladás, csont-izületi gyulladás, csonttritkulás, Chron-betegség, colitis ulcerosa, szklerózis multiplex, periodontitis, csont-reszorpció, bakteriális fertőzések, epidermolysis bullosa, tumornövekedés, angiogenezis, szemészeti megbetegedések, retinopathia, asztma, emfizéma, bronchitis és krónikus obstruktív légzési rendellenesség (COPD) kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazhatók.

A szemészeti neovaszkularizációt magában foglaló betegségek és kóros állapotok körébe tartoznak, de nem korlátozó jelleggel, a diabéteszes retinopathia, koraszülöttek retina-bántalma (ROP) vagy a korral összefüggő maculadegeneráció (ARMD).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek valamennyi, előzőek során említett betegség kezelésére adagolhatók orálisan, topikálisan, parenterálisan, inhalációs spray formájában vagy rektálisan, olyan egységdózisokból álló készítmények alakjában, amelyek nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokat, adalékanyagokat és vivőanyagokat tartalmaznak. Az itt használt "parenterális" kifejezés szubkután injekciós, intravénás, intramuszkuláris, intrasternális injekciós vagy infúziós technikákat foglal magába. Okuláris injekciók, így az intravitreális, szubtenális, szubkonjunktivális, periokuláris és retrobulbáris injekciók, valamint az intraokuláris, lassú hatóanyag-felszabadulású eszközök és implantátumok szintén alkalmazhatók. Ezenkívül a melegvérű állatok, így egerek, patkányok, lovak, szarvasmarhák, juhok, kutyák, macskák, stb., kezelésén kívül a találmány szerinti vegyületek a humán terápiában szintén hatásosak.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények lehetnek orális alkalma-



zásra megfelelő formájúak, például tabletták, pirulák, szögletes tabletták, vizes vagy olajos szuszpenziók, diszpergálható porok vagy granulátumok, emulziók, kemény vagy lágy kapszulák, szirupok vagy elixirek. Az orális célra javasolt készítmények előállíthatók bármilyen, a gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló, irodalomból ismert módszerrel és ezek a készítmények tartalmazhatnak egy vagy több, az alábbi csoportból választott anyagot: édesítőszereket, ízanyagokat, színezékeket és konzerválószeret, hogy gyógyászatilag megfelelő és kellemes ízű készítményeket kapjunk. A tabletták a hatóanyagot tablettázási célra alkalmas, nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal összekeverve tartalmazzák. Ilyen segédanyagok lehetnek például a közömbös hígítóanyagok, így kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, laktóz, kalcium-foszfát vagy nátrium-foszfát; granulálószeret és szétesést elősegítő anyagok, például kukoricakeményítő vagy alginsav; kötőanyagok, például keményítő, zselatin vagy akácmézga, és síkosítóanyagok, például magnézium-sztearát, sztearinsav vagy talkum. A tabletták lehetnek bevonat nélküliek, vagy ismert módon bevonattal láthatók el a gyomor-bélrendszerben történő késleltetett szétesés és felszívódás céljából, így nyújtott hatást biztosítanak hosszabb időtartamon át. Így például valamilyen késleltetett hatóanyagleadást biztosító anyagot, így glicerin-monosztearátot vagy glicerin-disztearátot használhatunk. Az US 4 256 108, US 4 166 452 és US 4 265 874 számú szabadalmi leírásban közölt módszerrel is végezhetjük a tabletták bevonását, ily módon ozmotikus elven működő, szabályozott hatóanyag-felszabadulású tablettákat állítunk elő.

Az orális alkalmazásra szánt készítmények lehetnek kemény zselatin kapszulák, amelyekben a hatóanyag közömbös szilárd hígítószerrel, például kalcium-karbonáttal, kalciumfoszfáttal vagy kaolinnal van összekeverve, vagy lágy zselatin kapszulák, amelyekben a hatóanyag vízzel vagy olajos közeggel, például mogyróolajjal, folyékony paraffinnal vagy olívaolajjal van összekeverve.

A vizes szuszpenziók a hatóanyagot a vizes szuszpenziók készítésére al-

alkalmas segédanyagokkal összekeverve tartalmazzák. Ilyen segédanyagok a szuszpendálószer, például nátriumkarboximetilcellulóz, metilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz, nátriumalginát, polivinilpirrolidon, tragantmézga és akácmézga; diszpergáló- vagy nedvesítőszer, amelyek természetben előforduló foszfatidok, például lecitin, vagy valamilyen alkilénoxid zsírsavakkal alkotott kondenzált termékei, például polioxietilénsztearát, vagy etilénoxid hosszú szénláncú alifás alkoholokkal alkotott kondenzált termékei, például heptadekaetilénoxicetanol, vagy etilénoxid zsírsavakból származó részleges észtereivel alkotott kondenzált termékei és egy hexitol, így polioxietilén zsírsavakból és hexitolanhidridekből származó részleges észterekkel alkotott vegyületek lehetnek, így például polioxietilénszorbitánmonooleát. A vizes szuszpenziók tartalmazhatnak továbbá egy vagy több konzerválószer, például etil- vagy n-propil-p-hidroxi-benzoátot, egy több színezéket, egy vagy több ízanyagot és egy vagy több édesítőszer, így szacharózt vagy szacharint.

Az olajos szuszpenziók oly módon állíthatók elő, hogy a hatóanyagot növényi olajban, például földimogyoróolajban, olívaolajban, szézamolajban vagy kókuszolajban, vagy egy ásványolajban, így folyékony paraffinban szuszpendáljuk. Az olajos szuszpenziók tartalmazhatnak valamilyen sűrítőszer, például méhviaszt, kemény paraffint vagy cetilalkoholt. Édesítőszer, így a fentiekben említetteket és ízanyagokat adagolhatunk az orális készítmény kellemes ízének biztosításához. Ezek a készítmények valamely antioxidáns, így aszkorbinsav hozzáadásával tartósíthatók.

A víz hozzáadásával vizes szuszpenziós készítmény előállítására alkalmas diszpergálható porok és granulátumok a hatóanyagot valamilyen diszpergálószerrel vagy nedvesítőszerrel, szuszpendálószerrel és egy vagy több konzerválószerrel összekeverve bocsátják rendelkezésre. Az alkalmas diszpergálószeren vagy nedvesítőszeren és szuszpendálószeren kívül a készítményben például édesítő-, ízesítő- és színezőanyagok is jelen lehetnek.



A találmány szerinti készítmények lehetnek „olaj-a-vízben” (o/v) típusú emulziók is. Az olajos fázis egy növényi olaj, például olivaolaj vagy földimogyoróolaj, vagy egy ásványolaj, például folyékony paraffin vagy ezek keveréke lehet. Alkalmos emulgeálószeres lehetnek például a természetes gumik, például akácmézsga vagy tragantmézsga, természetben előforduló foszfatidok, például szójabab, lecitin, és zsírsavak hexitanhidriddel alkotott észterei vagy részleges észterei, például szorbitán-monooleát, és az említett részleges észterek etilén-oxiddal alkotott kondenzációs termékei, például polioxietilénszorbitánmonooleát. Az emulziók tartalmazhatnak továbbá édesítőszereket és ízesítő anyagokat.

Szirupok és elixírek édesítőszerekkel, például glicerinnel, propilénglikollal, szorbittal vagy szacharózzal készíthetők. Ezek a készítmények ezenkívül tartalmazhatnak még valamilyen fájdalomcsillapítószer, konzerválószer, ízesítő anyagot és színezéket. A gyógyszerkészítmények lehetnek vizes vagy olajos steril injektálható szuszpenziók. Ezeket a szuszpenziókat ismert módon állíthatjuk elő megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítőszerek és szuszpendálószeres felhasználásával, amelyeket fent ismertettünk. A steril injektálható készítmények lehetnek olyan steril injektálható oldatok vagy szuszpenziók is, amelyek nem-toxikus, parenterálisan elfogadható hígító- vagy oldószer, például 1,3-butándiol tartalmaznak. Az elfogadható vivőanyagok és oldószeresek közül alkalmazhatók a víz, Ringer-oldat és az izotóniás nátrium-klorid oldat. Ezeken kívül a szokásos módon alkalmazhatunk oldószerként vagy szuszpenziós közegként steril, fixált olajokat. Erre a célra bármilyen fixált olaj felhasználható, beleértve a szintetikus mono- vagy diglicerideket. Ezenkívül a zsírsavak, így az oleinsav is felhasználhatók injektálható készítmények előállítására.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket beadhatjuk a gyógyszer rektális beadására szolgáló kúpok formájában. Ezek a készítmények oly módon állíthatók elő, hogy a hatóanyagot olyan megfelelő, nem-irritáló segédanyaggal összekeverjük, amely szobahőmérsékleten szilárd, de a végbél hőmérsékletén



folyékonyvá válik és ezért a végbélben megolvad, így a hatóanyag felszabadul. Ilyen anyagok a kakaóvaj és a polietilén-glikolok.

Topikális felhasználás céljára az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó krémeket, zseléket, kenőcsöket, oldatokat vagy szuszpenziókat, stb., alkalmazzuk. Topikális szemészeti adagolásra az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó, gyógyászati lag elfogadható oldatok, szuszpenziók vagy gélek alkalmazhatók. Az oldatok és a szuszpenziók felhasználhatók intravitreális vagy intrakamerális alkalmazásra is.

A fent említett kóros állapotok kezelésére kb. 0,05 mg és kb. 140 mg/testtömeg kg közötti dózisokat alkalmazunk naponta (kb. 2,5 mg és kb. 7 g közötti mennyiség betegenként, naponta).

Az a hatóanyagmennyiség, amit egyetlen adagolási forma előállítása céljából a hordozóanyaggal összekeverünk, függ a kezelt személytől és a beadás módjától. Például egy humán, orális adagolásra szánt készítményben a hatóanyag mennyisége kb. 5 % és kb. 95 % között változik a készítmény teljes mennyiségére számítva. Az adagolási egységek általában kb. 1 mg és kb. 500 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

Nyilvánvaló, hogy egy adott beteg esetében a specifikus dózisszint különböző tényezőktől függ, amelyek közé tartozik az alkalmazott specifikus vegyület hatása, a beteg kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme, az adagolás időtartama és módja, a kiválasztás sebessége, a gyógyszerkombináció és a kezelni kívánt betegség súlyossága.

Az (I) általános képletű vegyületek sói oly módon állíthatók elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet megfelelő savval, alkalmas oldószerben vagy oldószerkegelyben, például szerves oldószerben, így éterben, például dietiléterben, vagy egy alkoholban, például etanolban szokásos eljárások felhasználásával reagáltatunk.

Intermedierek vagy végtermékek esetében, ha arra van szükség, hogy egy



bizonyos geometriai izomert kapjunk, kromatografálás, átkristályosítás vagy más szokásos elválasztó művelet használható.

A következő példák a találmány szerinti vegyületek előállítását szemléltetik. A hőmérsékletet minden esetben °C-ban adjuk meg. Az alábbi rövidítéseket alkalmazzunk:

NMP = 1-metil-2-pirrolidon;

DCM = diklórmétán;

TNF α = tumor nekrozis faktor α ;

LPS = lipopoliszacharid;

ELISA = enzimkötésű immonadszorbens vizsgálat;

PBMC = perifériás vér mononukleáris sejtek;

PMA = forbol-12-mirisztát-13-acetát;

Az összes NMR értéket 300 MHz-en, illetve 400 MHz-en kaptuk.

Az intermediereket és a példákban szereplő vegyületeket Beilstein nomenklatúra szerint neveztük el (elérhetősége: MDL Information Systems GmbH, Theodor-Heuss-Allee 108D 60486, Frankfurt, Németország) vagy egy, az előbbivel összhangban lévő néven neveztük el azokat.

A. példa

MMP-gátló hatás - fluorimetriás vizsgálat

Az (I) általános képletű vegyületek zselatináz-A (MMP-2) és zselatináz-B (MMP-9) gátló hatását az alábbi eljárással határoztuk meg.

Egy inhibitor feloldottunk 0,02 % β -merkaptó-etanolt tartalmazó dimetil-szulfoxidban, és sorozat-hígításokat készítettünk. Az aktivált enzimet inkubáltuk 50 mM Tris-t, pH7,4; 4,5 mM CaCl₂-t; 0,002% NaN₃-t és Brij 35-t tartalmazó pufferben, inhibitor jelenlétében és anélkül. A mintákat 15 percig 37 °C-on előinkubáltuk, mielőtt a fluorimetriás szubsztrátot (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) hozzáadtuk, 10 μ M végkoncentrációt kaptunk. A vizsgált anyagot 20-30 percig inkubáltuk 37 °C-on, majd Fluoroscán II-ben λ_{ex} -en (340 nm) és λ_{em} -en (405



nm) leolvastuk.

Az enzimektivitást az inhibitor-mentes kontroll aktivitással összehasonlítottuk és az eredményeket az enzim 50 %-os gátlását kiváltó inhibitor koncentrációként (IC_{50}) adtuk meg.

B. példa

Patkány tendonitis modell

A tendonitis-t a WO-A 9925693 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi bejelentésben leírt modell alkalmazásával határozhatjuk meg.

C. példa

Farmakokinetikai profil meghatározása

Egy találmány szerinti vegyület farmakokinetikai profilját olyan patkányokon határoztuk meg, amelyeknek a jobboldali nyaki verőeret vérgyűjtés céljából kanülöztük. A vegyületet intravénás adagolásra alkalmas készítménnyé alakítottuk, például 10 térfogat% DMSO-t, 50 térfogat% PEG 400-t és vizet tartalmazó oldattá, amelyet egy kanülön keresztül a baloldali nyaki vénába juttattunk. A beadás után 5 perccel és 0,5, 1, 2, 4, 6 és 8 órával mintákat vettünk. A vegyületet orális adagolásra alkalmas készítménnyé alakítottuk, például 0,4 % tömeg/térfogat metil-cellulózzal vízbenl. A beadás után 0,5, 1, 2, 4, 6 és 8 órával mintákat vettünk. Bizonyos esetekben mintát vettünk a beadás után 12. órával is. A plazmát a vérmintákból centrifugálással kaptuk meg, majd a hatóanyag-koncentrációt standard módszerek, így a fehérje kicsapását követően folyadék kromatográfia-tömegspektroszkópia alkalmazásával meghatároztuk.

1. intermedier



4-(4-Trifluormetilfenoxi)-piperidin-1-karbonsav-*terc*-butilészter

4-Hidroxipiperidin-1-karbonsav-*terc*-butilészter (134,8 g) és *N,N*-dimetilformamiddal (850 ml) készített, kevert oldatát jégfürdőben, nitrogén atmoszférában lehűtöttük. Az oldathoz részletekben kálium-*terc*-butoxidot (75,2 g) adagoltunk oly módon, hogy a hőmérséklet ne haladja meg a 22 °C-t, és a kapott elegyet további 1,5 óra hosszat 0 °C-on tartottuk, majd cseppenként 4-fluorbenzotrifluoridot (100 g) adtunk hozzá 15 perc alatt. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni és eéjszakán át kevertük. A reakcióelegyhez vizet (200 ml) adtunk és *terc*-butilmetiléterrel (1 x 400 ml; 1 x 300 ml; 1 x 200 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves kivonatokat vízzel (2x400 ml), sóoldattal (200 ml) mostuk, és magnézium-szulfát fölött megszáritottuk, majd vákuumban bepároltuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet kaptuk piszkosfehér/halványsárga színű szilárd anyag formájában (206,4 g).

Tömegspektrum m/z : 331 (M-14)⁺.

Hasonlóképpen állítottuk elő az alábbi intermedier vegyületet.

2. intermedier

4-(3-Trifluormetilfenoxi)-piperidin-1-karbonsav-*terc*-butilészter

4-Hidroxi-piperidin-1-karbonsav-*terc*-butilészter (4 g) NMP-nal (40 ml) készített oldatához nátriumhidridet (0,9 g; 60 %-os diszperzió ásványolajban) adtunk és az oldatot egy óra hosszat kevertük, majd 3-fluorbenzotrifluorid (3,5 g) NMP-nal (10 ml) készített oldatát adtuk hozzá és az elegyet 2 óra hosszat 80 °C-on kevertük. A reakcióelegyet vízhez (200 ml) adtuk és dietiléterrel (2 x 100 ml) extraháltuk, majd az oldószert vízzel, 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és sóoldattal mostuk, megszáritottuk és bepároltuk. Ily módon a cím szerinti vegyületet (5,2 g) kaptuk sárga színű olaj formájában, amelyet a következő lépésben tisztítás nélkül hasz-



náltunk fel.

Tömegspektrum m/z: 331 (M-14)⁺.

3. intermedier

4-(4-Trifluormetilfenoxi)-piperidin

Az 1. intermedier (206 g) diklór-metánnal (126 ml) készített, kevert oldatát jégfürdőben lehűtöttük és trifluorecetsavat (365 ml) adtunk hozzá 0,5 óra alatt. A reakcióelegyet további 4,5 óra hosszat kevertük, majd jégfürdőben lehűtöttük és az elegyhez 4M nátrium-hidroxidot adtunk pH \geq 13 eléréséig, így a reakciót leállítottuk. A rétegeket elválasztottuk és a vizes fázist újra extraháltuk friss diklór-metánnal (125 ml). Az egyesített szerves kivonatokat sóoldattal (1 x 500 ml, 1 x 250 ml) mostuk, magnézium-szulfát fölött megszáritottuk, majd vákuumban bepárooltuk. Így a cím szerinti vegyületet piszkosfehér színű, szilárd anyag formájában (101 g) kaptuk.

Tömegspektrum m/z: 246(M+1)⁺.

Hasonlóképpen állítottuk elő a következő intermediert.

4. intermedier

4-(3-Trifluormetilfenoxi)-piperidin

A 2. intermedierből (5,2 g) kiindulva a 3. intermedier előállítására szolgáló eljárás alkalmazásával állítottuk elő a cím szerinti vegyületet piszkosfehér színű, szilárd anyag formájában (4,2 g).

Vékonyrétegekromatográfia: R_f 0,3 (1 % NH₄OH etilacetátban).

5. intermedier

4-[4-(4-Trifluormetilfenoxi)-piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-



karbonsav-metilészter

A 3. intermedier (9,6 g) diklór-metánnal (50 ml) készített, kevert oldatához trietil-amint (12 ml) adtunk, és a keletkezett elegyet jégfürdőben, nitrogén atmoszférában lehűtöttük. A reakcióelegyhez ezt követően metil-4-(klórszulfonil)-metiltetrahidropirán-4-karboxilát (CAS NO. 374822-74-9) (10 g) diklór-metánnal (50 ml) készített oldatát adtuk cseppenként körülbelül 5 perc alatt és a kapott elegyet szobahőmérsékletre hagytuk felmelegedni, majd éjszakán át kevertük. Az elegyhez vizet (50 ml) adtunk és a rétegeket elválasztottuk. A vizes réteget friss DCM-nal (30 ml) extraháltuk, majd az egyesített szerves kivonatokat vízzel (40 ml), hígított sósavval (3 x 40 ml) és végül vízzel (40 ml) mostuk. A szerves oldatot desztilláló lombikba vittük át, és környezeti nyomáson 50 ml térfogatra betöményítettük. Részletekben *terc*-butil-metilétert adtunk hozzá (1 x 50 ml, 1 x 30 ml) és az elegyet mindegyik adag után 50 ml-re betöményítettük. A reakcióelegyet éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertük, jégfürdőben lehűtöttük, majd a terméket szűréssel kinyertük. A szűrőpogácsát hideg *terc*-butil-metiléterrel (20 ml) mostuk, majd vákuumszárítószekrényben megszáritottuk, így a cím szerinti vegyületet kaptuk piszkosfehér színű, szilárd anyag formájában (12,5 g).

Tömegspektrum m/z : 466 ($M+1$)⁺.

6. intermedier

4-[4-(4-Trifluormetilfenoxi)-piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-karbonsav

A 5. intermedier (5 g) és lítium-monohidrát (0,9 g) metanollal (25 ml) és vízzel (25 ml) készített elegyét 4,5 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A reakcióelegyet környezeti nyomáson ledesztilláltuk és vizet adagoltunk (33,5 ml) „put-and-take” üzemmódban. A desztillálást addig folytattuk, míg a fejhőmérséklet



90 °C fölötti volt. A kapott oldatot 60-70 °C-ra lehűtöttük, majd tömény sósavat (1,8 ml) csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd éjszakán át kevertük. A terméket szűrővel kinyertük, vízzel (4x10 ml) mostuk, majd vákuumszárítószekrényben megszáritottuk és így a cím szerinti vegyületet kaptuk piszkosfehér színű, szilárd anyag formájában (4,42 g).

Tömegspektrum m/z: 450 (M-1).

8. intermedier

4-[4-(3-Trifuormetilfenoxi)-piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-karbonsav

A 4. intermediert (0,50 g) metil-4-(klórszulfonil)-metiltetrahidropirán-4-karboxilát (0,60 g) DCM-nal készített oldatához adtuk és trietilamint (0,5 ml) adtunk hozzá. Az oldatot 2 óra hosszat kevertük, majd vizes citromsavval (10 %-os oldat, 20 ml), vízzel és sóoldattal mostuk, megszáritottuk, majd bepárooltuk. A maradékot metanolban (20 ml) feloldottuk, majd lítium-hidroxid (250 mg) vízzel (20 ml) készített oldatát adtuk hozzá. Az oldatot 2 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forralva kevertük, majd lehűtöttük, és felére betöményítettük. A vizes oldatot dietiléterrel mostuk, citromsavval a pH-t 4-re savanyítottuk és DCM-nal extraháltuk. Az oldószert vízzel és sóoldattal mostuk, majd megszáritottuk és betöményítettük. Így a cím szerinti vegyületet kaptuk fehér színű, szilárd anyag formájában (0,65 g).

Vékonyrétegkromatográfia: R_f 0,42 (dietiléter)

1. példa

4-[4-(4-Trifuormetilfenoxi)-piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-karbonsav-hidroxamid

Oxalil-kloridot (0,65 ml) adagolunk cseppenként a 6. intermedier (2,25 g)



és *N,N*-dimetil-formamid (39 μ l) tetrahidrofuránnal (35 ml) készített, kevert oldatához. A kapott elegyet szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában kb. 3 óra hosszat kevertük, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A maradékhoz toluolt (1 x 20 ml, 1 x 10 ml) adtunk, és mindegyik oldószer adagolás után újra bepároltuk. A maradékhoz tetrahidrofuránt (27 ml) adtunk és a keletkezett oldatot jégfürdőben lehűtöttük, majd hidroxilamint (1,5 ml 50 tömeg%-os vizes oldat) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni és 2,5 óra hosszat kevertük. Ezt követően a reakcióelegyet környezeti nyomáson ledesztilláltuk, majd „put-and-take” üzemmódban vizet adagoltunk, amíg >65 °C fejhőmérsékletet el nem értünk. Az elegyet lehűtöttük szobahőmérsékletre, és a pH-t 8,0-8,5 közöttire állítottuk be híg vizes ammónia-oldattal. A reakcióelegyet ezután éjszakán át szobahőmérsékleten kevertük, majd a terméket szűréssel elválasztottuk, vízzel (3 x 10 ml) mostuk, és vákuumszáritószekrényben megszáritottuk. Így a cím szerinti vegyületet kaptuk piszkosfehér/halványbarna színű, szilárd anyag formájában (1,98 g).

Tömegspektrum m/z : 467 ($M+1$)⁺.

¹H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 1,72 (m, 4H); 1,98 (m, 4H); 3,15 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,46 (m, 2H), 3,65 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,65 (d, 2H); 8,87 (széles s, 1H); 10,58 (széles s, 1H).

Hasonlóképpen állítottuk elő a következő vegyületet.

2. példa

4-[4-(3-Trifluormetilfenoxi)-piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-karbonsav-hidroxamid

Kiindulási anyagként a 7. intermediert alkalmazva (0,65 g) az 1. példa szerinti eljárással kaptuk a cím szerinti vegyületet bézsszínű, szilárd anyag formájában (450 mg).

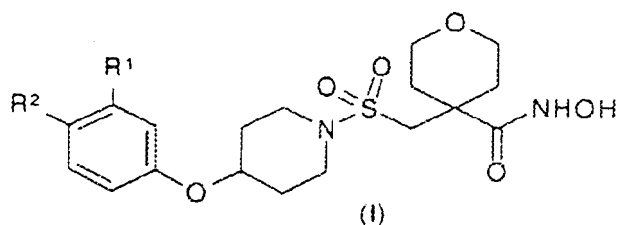


Vékonyrétegkromatográfia: R_f 0,44 (7 % metanol diklórmetánban)

Tömegspektrum m/z : 465 (M-1)⁻

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek



ahol a képletben

R^1 és R^2 azonos vagy eltérő jelentésűek és hidrogénatomot vagy $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoportot képviselnek, azzal a feltétellel, hogy ha az R^1 vagy R^2 csoportok egyikének jelentése hidrogénatom, a másik jelentése $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoport;

valamint azok sói, szolvátjai és hidrátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben R^2 jelentése hidrogénatom és R^1 jelentése $-CF_3$, $-CF_2H$ vagy $-CFH_2$ csoport.

4. 4[4-(4-Trifluormetilfenoxi)-piperidin-1-szulfonilmetil]-tetrahidropirán-4-karbonsav-hidroxamid és e vegyület sói, szolvátjai és hidrátjai.

5. Gyógyászati készítmény, amely egy, az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható hígító- vagy hordozóanyagot tartalmaz.



6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület rák, gyulladás vagy autoimmun, fertőzőes megbetegedések vagy szembetegség kezelésére történő felhasználásra.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület kilökődési reakciók, psoriasis, atopiás dermatitis, rhinitis, ekcéma, szisztémás lupus erythematosus, szilárd szerv transzplantáció és cisztás fibrózis kezelésére történő felhasználásra.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, Crohn betegség, colitis ulcerosa, sclerosis multiplex, periodontitis, csont-reszorpció, bakteriális fertőzések, epidermolysis bullosa, tumornövekedés, angiogenezis, szemészeti megbetegedések, retinopathia, asztma, emfizema, bronchitis és krónikus obstruktív légzési rendellenesség (COPD) kezelésére történő felhasználásra.

A meghatalmazott:

T. K. O.

ORVOSI KAMARA, MÉRSZÁRNYI SZÁG
Kórház és Vértanulmányozó Intézet
1014 Budapest, Árpád Körút 133.
Frankó dr. M. György Országos
Embriológiai Intézet

map nélkül

2004.09.22.

PK