

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

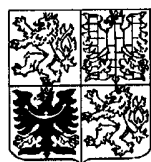
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1292-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 10. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.10.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19642255**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**
(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/05381**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/16223**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/415

(71) Přihlášovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Fürstner Chantal, Mülheim, DE;
Straub Alexander, Wuppertal, DE;
Niewöhner Ulrich, Wermelskirchen, DE;
Jaetsch Thomas, Köln, DE;
Feurer Achim, Odenthal, DE;
Kast Raimund, Wuppertal, DE;
Stasch Johannes-Peter, Solingen, DE;
Perzborn Elisabeth, Wuppertal, DE;
Hütter Joachim, Wuppertal, DE;
Dembowsky Klaus, Wuppertal, DE;

(74) Zástupce:

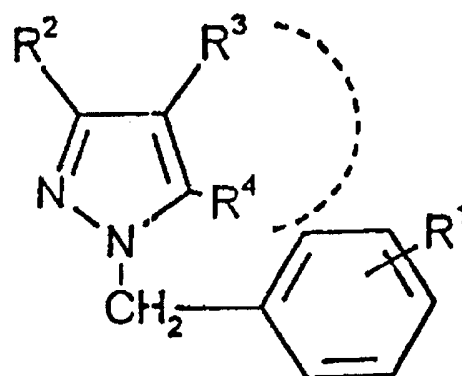
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití 1-benzyl-3-(substituovaný hetero-
aryl)-kondensovaných derivátů pyrazolu
pro ošetření speciálních onemocnění
srdečního oběhového systému a centrální-
ho nervového systému**

(57) Anotace:

Řešení se týká nového použití částečně zná-
mých 1-benzyl-3-/substituovaný hetero-
aryl/-kondenzovaných pyrazolových derivátů
obecného vzorce I jako léčiva, nové účinné
látky, obzvláště jako vasodilatory, popřípadě v
kombinaci s organickými nitráty, NO-donory
a se sloučeninami, které inhibují odbourávání
cGMP.



CZ 1292-99 A3

Číslo zápisu: 1292
Datum: 13.04.99
Místo: Praha

**Použití 1-benzyl-3-(substituovaný heteroaryl)-kondensovaných
derivátů pyrazolu pro ošetření speciálních onemocnění
srdečního oběhového systému a centrálního nervového systému**

Oblast techniky

Vynález se týká nového použití částečně známých 1-benzyl-3-(substituovaný heteroaryl)-kondensovaných pyrazolových derivátů jako léčiv, nových účinných látek, obzvláště jejich použití jako vasodilatorů, popřípadě v kombinaci s organickými nitráty a NO-donory a popřípadě v kombinaci se sloučeninami, které inhibují odbourávání cGMP.

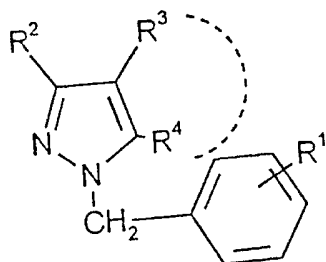
Dosavadní stav techniky

Je již známé, že 1-benzyl-3-(substituované heteroaryl)-kondensované pyrazolové deriváty inhibují stimulovanou agregaci trombocytů in vitro (viz EP-A1-667 345 ; Wu a kol., Br. J. Pharmacol. 1995 ; 116: 1973 - 1978 ; F.-N. Ko a kol., Blood 1994 ; 84: 4226-4233 ; S.-U. Zu a kol., Blood 1996 ; 87: 3758-3767).

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že 1-benzyl-3-(substituované heteroaryl)-kondensované pyrazolové deriváty obecného vzorce I

13.04.99

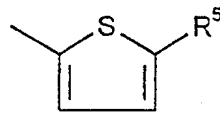
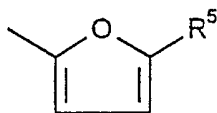
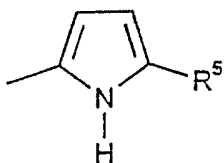


(I)

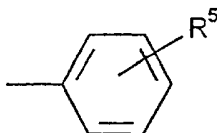
ve kterém

R^1 značí vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^2 značí zbytek vzorce



nebo



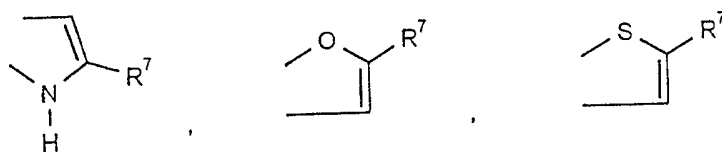
přičemž

R^5 značí vodíkový atom, atom halogenu, karboxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až

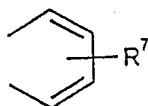
3 uhlíkovými atomy v alkoxylo nebo zbytek vzorce
 $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

R^3 a R^4 značí společně zbytek vzorce



nebo



přičemž

R^7 značí vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxykupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich isomerní formy a soli,

vykazují vedle svých slabých antiagregatorických vlastností výrazný vasodilatorický účinek, obzvláště na snížení krevního tlaku. Jsou tedy vhodné pro ošetření speciálních onemocnění srdečního oběhového systému, obzvláště pro ošetření různých forem anginy pectoris, infarktu myokardu,

srdeční insufficience, arteriosklerosy, mrtvice a hypertonie.

Sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se mohou vyskytovat také ve formě svých solí. Všeobecně je zde možno jmenovat soli s organickými nebo anorganickými basemi nebo kyselinami.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli mohou být soli látek podle předloženého vynálezu s minerálními kyselinami, karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou nebo kyselinou benzoovou.

Fyziologicky neškodné soli mohou být rovněž kovové nebo amonné soli sloučenin podle předloženého vynálezu, pokud mají volné karboxylové skupiny. Obzvláště výhodné jsou například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, jakož i soli amonné, které jsou odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin nebo ethylendiamin.

Alkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený uhlovodí-

13.04.99

kový zbytek s 1 až 3 uhlíkovými atomy, přičemž jako příklady je možno uvést methylovou, ethylovou, propylovou a isopropylovou skupinu.

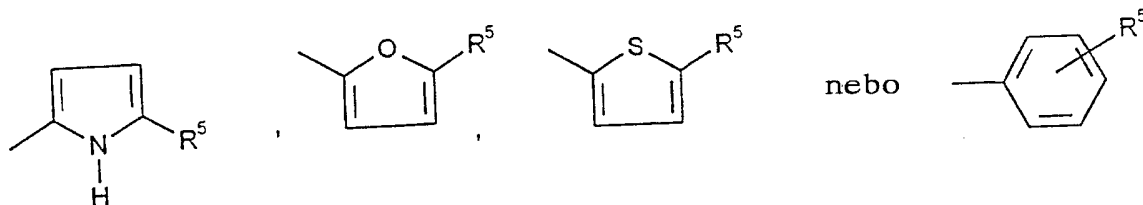
Alkoxykupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkoxylový zbytek s 1 až 3 uhlíkovými atomy, přičemž jako příklady je možno uvést methoxylovou, ethoxylovou, propoxylovou a isopropoxylovou skupinu.

Alkoxykarbonylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly značí v rámci předloženého vynálezu přímý nebo rozvětvený alkoxykarbonylový zbytek s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly, přičemž jako příklady je možno uvést methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, propoxykarbonylovou a isopropoxykarbonylovou skupinu.

Výhodně se používají sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxykupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^2 značí zbytek vzorce



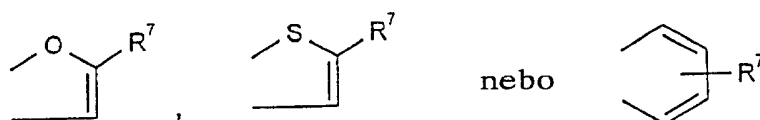
přičemž

13.04.99

R^5 značí vodíkový atom, atom chloru, karboxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly nebo zbytek vzorce $-CH_2-OR^6$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu a

R^3 a R^4 značí společně zbytek vzorců



přičemž

R^7 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich isomerní formy a soli,

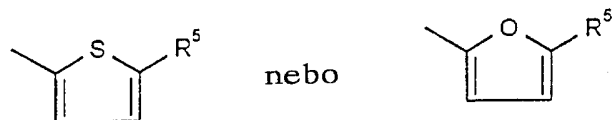
pro ošetření speciálních onemocnění srdečního oběhového systému.

Obzvláště výhodně se používají sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinu,

R^2 značí zbytek vzorce

13.04.99

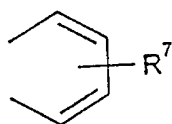


příčemž

R⁵ značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce -CH₂-OR⁶,
příčemž

R⁶ značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu a

R³ a R⁴ značí společně zbytek vzorce



příčemž

R⁷ značí vodíkový atom, atom fluoru nebo chloru, methylovou skupinu nebo methoxyskupinu,

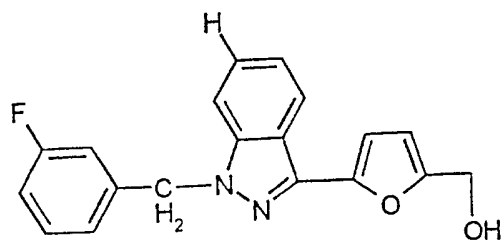
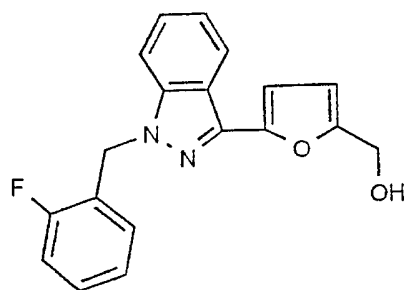
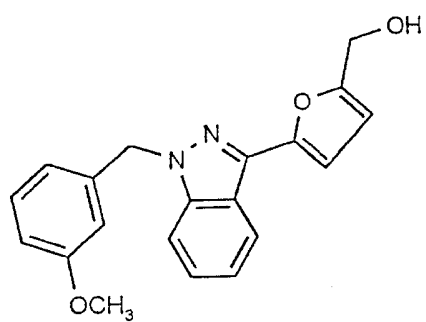
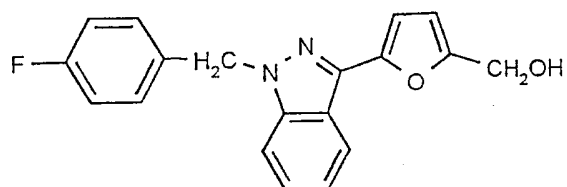
a jejich isomerní formy a soli,

pro ošetření speciálních onemocnění srdečního oběhového systému.

Předmětem předloženého vynálezu jsou kromě toho nové látky, které jsou uvedené v následující tabulce :

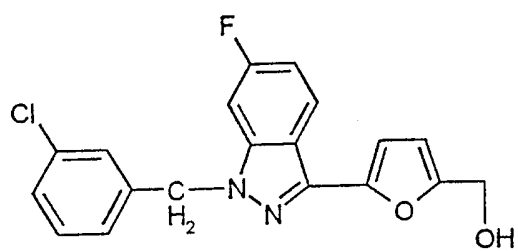
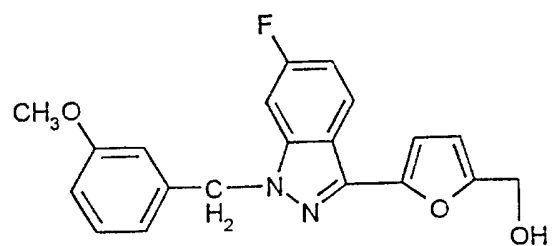
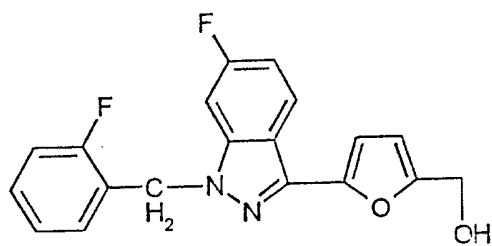
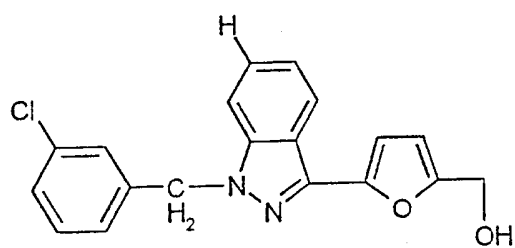
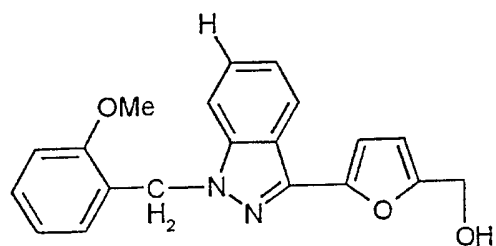
13.04.99

T a b u l k a

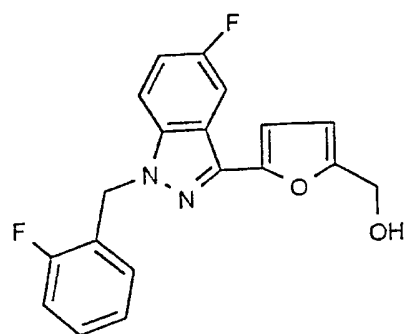
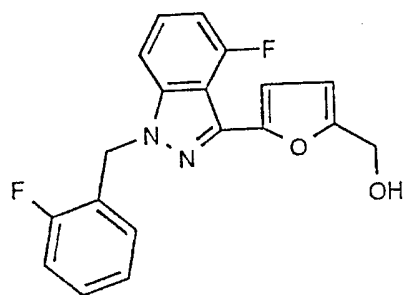
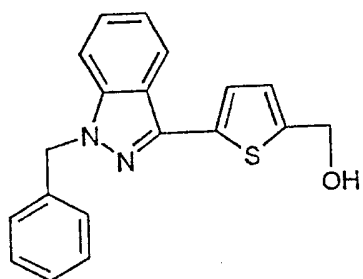
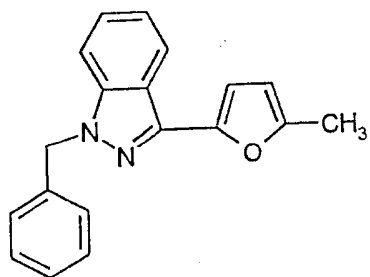


13.04.99

T a b u l k a (pokračování)



T a b u l k a (pokračování)



13.04.99

Známé a nové sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I se mohou vyrobit pomocí obvyklých metod, například podle EP-A1-667 345 .

Kromě toho zahrnuje vynález také kombinaci sloučenin podle předloženého vynálezu obecného vzorce I a nových látek s organickými nitráty a NO-donory.

Organické nitráty a NO-donory v rámci vynálezu jsou všeobecně látky, které rozvíjejí svůj terapeutický účinek přes uvolňování NO , popřípadě NO-species. Výhodný je nitroprusid sodný (SNP), nitroglycerin, isosorbiddinitrát, isosorbidmononitrát, molsidomin, SIN-1 a podobné látky.

Kromě toho zahrnuje vynález kombinaci se sloučeninami, které inhibují odbourávání cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Toto jsou obzvláště inhibitory fosfordiesteráz 1, 2 a 5 ; nomenklatura podle Beava a Reifsyndera (1990) TIPS 11, str. 150-155. Těmito inhibitory se účinek sloučenin podle předloženého vynálezu zesiluje a zvyšuje se požadovaný farmakologický efekt.

Podle předloženého vynálezu používané nové a známé sloučeniny obecného vzorce I vykazují nepředpokládané cenné farmakologické spektrum účinku. Indukují například relaxaci cév a vedou k poklesu krevního tlaku a zvýšení koronárního toku krve.

Tyto látky jsou tedy vhodné pro použití při ošetření speciálních onemocnění srdečního oběhového systému, jako jsou například různé formy anginy pectoris, infarktu myokardu, srdeční insuficience, arteriosklerosy, mrtvice a hypertonie.

Pro zjištění kardiovaskulárního účinku byly provedeny následující zkoušky : Při zkoušce in vitro na buňkách vaskulárního původu se zkouší na guanylátckláze závislý vliv tvorby cGMP s a bez NO-donoru. Cévy-relaxující účinek se stanovuje na fenylephrinem předkontrahovaných kroužcích králičí aorty. Krevní tlak snižující účinek se zkouší na narkotisovaných kryších.

Stimulace rozpustné guanylátcyklázy v primárních buňkách endothelu

Primární buňky endothelu se izolují z aorty vepře zpracováním s roztokem kollagenázy. Potom se buňky kultivují v kultivačním mediu až do dosažení konsulfence. Pro zkoušky se buňky pasážují, vysejí se na misky pro kultivaci buněčných kultur a až do dosažení konsulfence se subkultivují. Pro stimulaci endotheliální guanylátcyklázy se kultivační medium odsaje, buňky se jednou promyjí Ringerovým roztokem a inkubují se ve stimulačním pufru s nebo bez NO-donoru (nitroprusid sodný, SNP, 1 μ M). Potom se k buňkám pipetují testované látky (konečná koncentrace 1 μ M). Po ukončení desetiminutové doby inkubace se roztok pufru odsaje a buňky se lysují po dobu 16 hodin při teplotě -20 °C . Nakonec se radioimunologicky stanoví intracelulární cGMP . Výsledky jsou uvedené v následující tabulce A .

13.04.99

T a b u l k a A

Př. :	% zvýšení; (NOSYNTH)
1	> 1000
2	72
3	250
4	413
7	734
8	28
10	238
11	14
14 (YC-1) EP 667 345 A1	> 906

Cévy relaxující účinek in vitro

1,5 mm široké kroužkyisolované králičí aorty se dají jednotlivě za předpětí do 5 ml orgánové lázně s oxidem uhličitým zaplynovaným Krebs-Heseleitovým roztokem o teplotě 37 °C . Kontrakční síla se zesiluje a digitalisuje a paralelně se registruje na čárovém zapisovači. Pro dosažení kontrakce se do lázně přidává kumulativně ve vzrůstající koncentraci fenylephrin.

Po několika kontrolních cyklech se při každém dalším provedení přidává zkoumaná látka ve vzrůstající dávce a dosažená kontrakce se srovnává s výškou kontrakce, dosažené při posledním provedení. Z toho se vypočte koncentrace, která je zapotřebí k tomu, aby se výše kontrolní hodnoty redukovala o 50 % (IC₅₀). Standardní aplikační objem činí 5 µl. Výsledky jsou uvedené v následující tabulce B .

T a b u l k a B

Př.	Aorta IC 50 (μ M)
1	4.1
3	16
4	9,2
14 (YC-1) EP 667 345 A	10

Měření krevního tlaku na narkotizovaných krysách

Samčí krysy Wistar o tělesné hmotnosti 300 až 350 g se anestetisují thiopentalem (100 mg/kg i.p.). Po tracheotomii se do femoral-arterie zavede katetr pro měření krevního tlaku. Zkoušené látky se aplikují orálně pomocí jícnové sondy v různých dávkách jako suspence v roztoku tylosy. Výsledky jsou uvedené v následující tabulce C

T a b u l k a C

Př.	dávka	max. pokles tlaku krve	doba
1	10 mg/kg	-14 mm Hg	60 min
	30 mg/kg	-18 mm Hg	60 min
14 (YC-1) EP 667 345 A1	10 mg/kg	-10 mm Hg	60 min
	30 mg/kg	-18 mm Hg	60 min

Sloučeniny, popisované v předloženém vynálezu, představují také účinné látky pro ošetření onemocnění v centrálním nervovém systému, která se vyznačují poruchami NO/cGMP-systému. Obzvláště jsou vhodné pro odstranění kog-

nitivního deficitu, pro zlepšení výkonu paměti a při učení a pro ošetření Alzheimerovy nemoci. Jsou vhodné také pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou stavy strachu, napětí a depresí, centrálním nervovým systémem způsobené sexuální dysfunkce a poruchy spánku, jakož i pro regulaci chorobných poruch příjmu potravy a živin.

Dále jsou tyto látky také vhodné pro regulaci prokrvení mozku a představují tedy účinný prostředek pro ošetření migrén.

Také jsou tyto látky vhodné pro profylaxi a ošetření důsledků mozkových infarktových příhod (Apoplexia cerebri), jako jsou případy mrtvice, mozkové ischemie a trauma po poškození mozku. Rovněž tak se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu použít pro ošetření bolestivých stavů.

K předloženému vynálezu patří farmaceutické prostředky, které vedle netoxických, inertních, farmaceuticky vhodných nosných látek obsahují jednu nebo více sloučenin podle předloženého vynálezu, nebo z jedné nebo více sloučenin podle předloženého vynálezu sestávají, jakož i způsob výroby takovýchto prostředků.

Účinná látka nebo účinné látky se mohou vyskytovat v jedné nebo více výše uváděných nosných látkách také v mikroenkapsulované formě.

Terapeuticky účinné sloučeniny by se měly ve výše uvedených farmaceutických prostředcích vyskytovat v koncentraci asi 0,1 až 99,5 % hmotnostních, výhodně asi 0,5 až 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

13.04.99

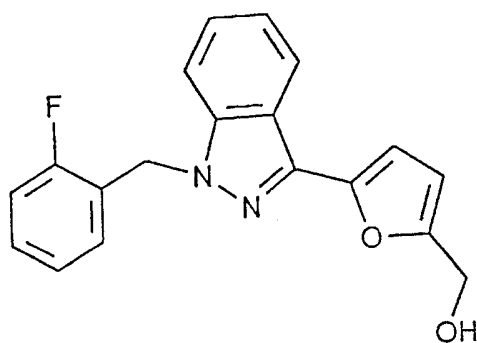
Výše uvedené farmaceutické prostředky mohou kromě sloučenin podle předloženého vynálezu obsahovat také další farmaceuticky účinné látky.

Všeobecně se ukázalo jak v humánní, tak také ve veterinární medicíně jako výhodné, aplikovat pro dosažení požadovaných výsledků účinnou látku nebo účinné látky v celkovém množství asi 0,5 až 500 mg/kg tělesné váhy za 24 hodin, výhodně 5 až 100 mg/kg, popřípadě ve formě více jednotlivých dávek. Jednotlivá dávka obsahuje účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu v množství asi 1 až 80 mg/kg tělesné hmotnosti, obzvláště 3 až 30 mg/kg.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol



Suspenduje se 0,8 g (2,5 mmol) 1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-formyl-2-furanyl)-indazolu ve 40 ml propylalkoholu a při teplotě 0 °C se pomalu přidá 0,8 g NaBH₄. Po jedné hodině míchání při teplotě místnosti se dá čirý roztok do vody, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, odpaří se ve

13.04.99

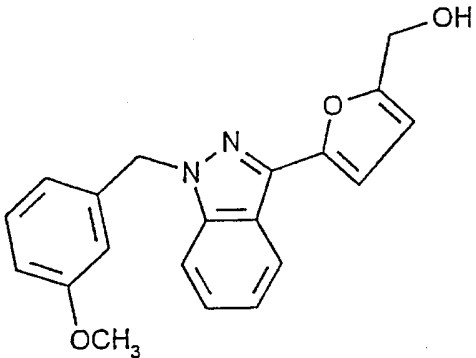
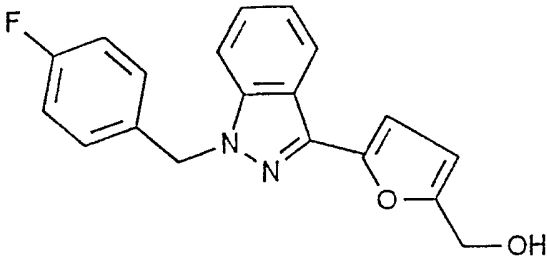
vakuu a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi toluen(T)/ethylacetát(E) jako elučního činidla. Získá se takto 620 mg (77 % teorie) krystalické látky

T.t. : 83 °C ,

R_f(SiO₂, toluen/ethylacetát 2 : 1) : 0,50.

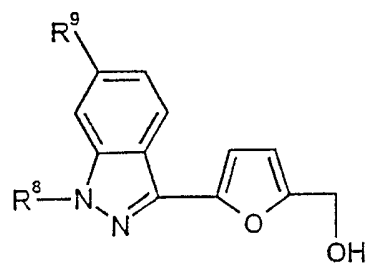
Analogicky se vyrobí sloučeniny, uvedené v tabulkách 1, 2 a 3 .

T a b u l k a 1

Př.	Struktura	t. t. °C
2		95
3		82

13.04.99

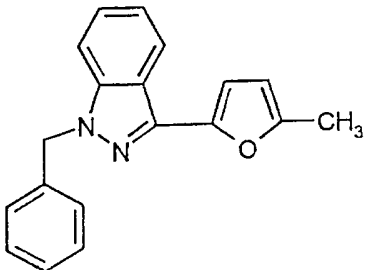
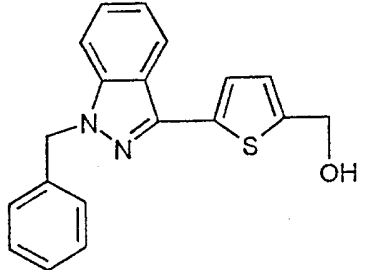
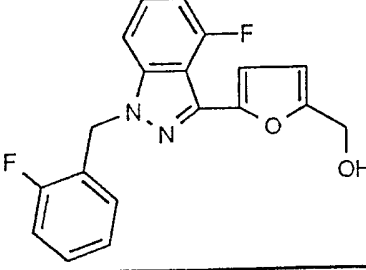
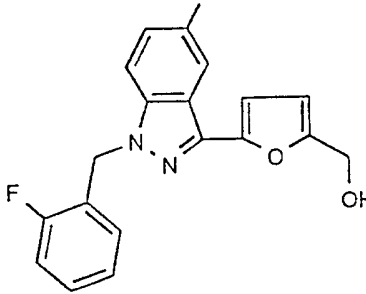
T a b u l k a 2



Př.	R ⁸	R ⁹	výtěžek (% teor.) t. t. °C	R _f
4		H	43 112	0.50 (T:EE = 1:1)
5		H	50 109	
6		H	6	
7		F	65	
8		F	40 95	
9		F	9	

13.04.99

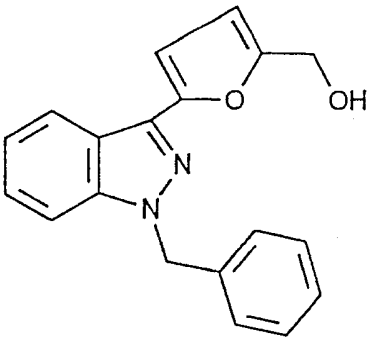
T a b u l k a 3

Př.	Struktura	výtěžek (% teor.) R_f t. t. °C
10		92 63 0,40 (H:EE 3:1)
11		
12		89 136 0,33 (H:EE 1:1)
13		83 141 0,44 (H:EE 1:1)

(H = Hexan)

13.04.99

T a b u l k a 3 (pokračování)

Př.	Struktura	výtěžek (% teor.) R _f t. t. °C
14	 YC-1 (EP 667345A1)	112

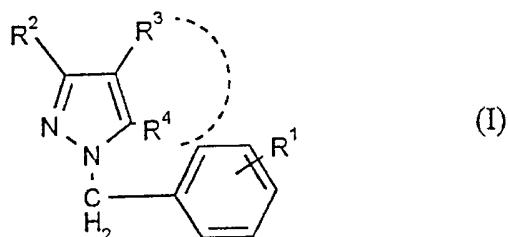
13.04.99

JUDr. Miloš VŠETEČKA
advokát
120 00 PRAHA 2, Hlávova 2

PV 1292-99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

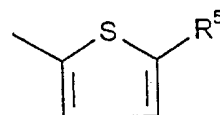
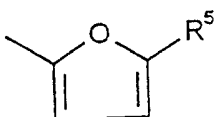
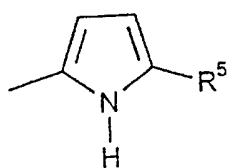
1. Použití 1-benzyl-3-(substituovaný heteroaryl)-kondensovaných pyrazolových derivátů obecného vzorce I



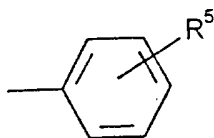
ve kterém

R^1 značí vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

R^2 značí zbytek vzorce



nebo

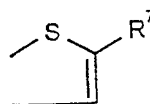
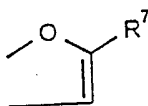
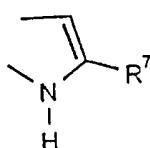


příčemž

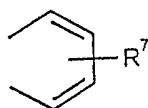
R^5 značí vodíkový atom, atom halogenu, karboxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkoxyly nebo zbytek vzorce $-CH_2-OR^6$, příčemž

R^6 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

R^3 a R^4 značí společně zbytek vzorce



nebo



příčemž

R^7 značí vodíkový atom, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkoxyskupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy,

a jejich isomerních forem a solí,

pro výrobu léčiv pro ošetření speciálních onemocnění srdeč-

ního oběhového systému.

2. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro ošetření hypertonie.
3. Léčivo obsahující sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 v kombinaci s organickými nitráty a NO-donory.
4. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 v kombinaci s organickými nitráty a NO-donory pro výrobu léčiv pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.
5. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 v kombinaci se sloučeninami, které inhibují odbourávání cGMP, pro výrobu léčiv pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.
6. Nové sloučeniny ze skupiny zahrnující
1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
1-(4-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-indazol,
1-(3-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(2-methoxybenzyl)-indazol,
1-(3-chlorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
6-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
6-fluor-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-1-(3-methoxybenzyl)-indazol,
1-(3-chlorbenzyl)-6-fluor-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol,
1-benzyl-3-(5-methylfuran-2-yl)-indazol,
1-benzyl-3-(5-hydroxymethylthien-2-yl)-indazol,
4-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-in-

13.04.99

dazol a

5-fluor-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)-indazol.

7. Léčivo, obsahující sloučeninu podle nároku 6 .

8. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému.

9. Použití podle nároku 8 pro ošetření mozkového infarktu.