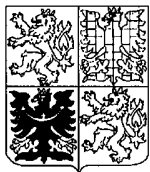


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9703693**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/SE98/01792**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/18960**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1272

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

A 61 K 31/472

A 61 K 31/4725

A 61 K 45/06

A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA UK LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Hamley Peter, Loughborough, GB;

Tinker Alan, Loughborough, GB;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nová kombinace

(57) Anotace:

Řešení se týká společného podání inhibitoru indukované syntázy oxidu dusnatého a inhibitoru cyklooxygenázy-2 pro léčení zánětu a zánětlivých poruch.

Oblast techniky

Tento vynález se týká společného podání inhibitoru indukované syntázy oxidu dusnatého a inhibitoru cyklo-oxygenázy-2 pro léčení zánětu a zánětlivých poruch, jako jsou artritida, zánětlivé onemocnění střev a zánětlivá onemocnění centrálního nervového systému.

Dosavadní stav techniky

Nadbytečná produkce oxidu dusnatého (NO) je součástí imunitních a zánětlivých odpovědí, a je důležitým a novým mechanismem v patologii různých chronických zánětlivých onemocnění (S. Moncada a kol., Pharmacol. Rev., 43, 109 (1991)). Úloha NO, buď jako prospěšného fyziologického mediátoru nebo jako patologického cytotoxického radikálu, je v podstatě určována jeho hladinou a mírou jeho syntézy. Za fyziologických podmínek jsou pro efektorové účinky třeba pouze nízké hladiny NO, zatímco nadbytečná produkce NO může být poškozující a patologická.

Syntéza NO ze semi-esenciální aminokyseliny L-argininu je katalyzována třemi odlišnými izoformami jednoho enzymu: endoteliální NOS (eNOS) a neuronální NOS (nNOS) jsou konstitučně exprimované kalcium-dependentní enzymy a za normálních fyziologických podmínek zastávají zásadní funkci. Třetí hlavní izoforma NOS, indukovatelná NOS (iNOS), není za fyziologických podmínek exprimována a musí být indukována. Zánětlivé podněty, jako je endotoxin a cytokiny interleukin-1 (IL-1), tumor-nekrotizující faktor- α (TNF- α) nebo interferon gama (INF- γ) indukují de novo tvorbu kalcium-dependentní NOS v různých buňkách, včetně

epiteliálních buněk, makrofágů a neutrofilů. Indukovatelná NOS (iNOS) produkuje v porovnání s konstitučními enzymy značně vyšší množství NO během delšího časového úseku.

Existuje patrná evidence důležité role iNOS v zánětlivém procesu. Nadbytečná produkce NO následující po indukci NO syntázy hraje důležitou roli při ovlivňování permeability cév a střevního zánětu vyvolaného endotoxinem. Inhibitory iNOS zmírňují vzestup úniku plazmy (N. K. Boughton-Smith a kol., Eur. J. Pharmacol., 191, 485 (1990)). Inhibitory iNOS redukuje únik plazmy, ke kterému dochází při peritonitidě vyvolané zymosanem a při karagenanem navozeném zánětu krysí končetiny a vzduchovém vaku, kdy se zvyšuje aktivita iNOS (A. Ialenti, Eur. J. Pharmacol., 211, 177 (1992); D. Salvamini a kol., J. Clin. Invest., 96, 301 (1995); D. Salvemini a kol., Br. J. Pharmacol., 118, 829 (1996); N. K. Boughton-Smith a A. Ghelani., Inflamm. Research, Suppl. 2, S149 (1995)). V případě krysí adjuvantní artritidy je patrný vzestup plazmatických nitritů a produkce NO způsoben peritoneálními makrofágy a vzestup imunoreaktivní iNOS lokalizované do synoviální tkáně. Otok končetiny, úbytek hmotnosti, synoviální zánět a degradace kloubní chrupavky jsou redukovány neselektivními NOS inhibitory L-NAME a L-NMMA (A. Ialenti a kol., Br. J. Pharmacol., 110, 701 (1993); M. Stefanovic - Racic, Arthritis and Rheumatism, 37, 1062 (1994); M. Stefanovic - Racic a kol., Rheumatol., 22, 1922 (1995)). Inhibitory NOS mají také příznivé účinky v krysím modelu artritidy indukované streptokokovou buněčnou stěnou (N. McCartney-Frances, J. Exp. Med., 178, 749 (1993)) a při spontánní artritidě a nefritidě vyvolané u MLR lpr/lpr myši, kde je rovněž evidentní indukce iNOS (J. B. Weinberg, J. Exp. Med., 179, 651 (1994)). Dále jsou přítomny vzestupy NOS aktivity na zvířecích modelech zánětlivého onemocnění střev

a inhibitor NOS zmírňuje ileitis na morčecím modelu (N. K. Boughton-Smith a kol., *Agents and Actions*, 41, 223 (1994); M. J. S. Miller, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 264, 11 (1993)).

V klinických studiích je patrný vzrůst produkce NO a exprese iNOS u různých chronických zánětlivých onemocnění, jako je revmatoidní artritida a osteoartritida (A. J. Farrell a kol., *Ann. Rheum. Dis.*, 51, 1219 (1992); P. S. Grabowski a kol., *Arth. & Rheum.*, 39, 643 (1996); D. O. Stichtenoth a kol., *Ann. of Rheumatic Diseases*, 54, 820 (1995); I. B. McInnes a kol., *J. Exp. Med.*, 184, 1519 (1996)), zánětlivé onemocnění střev (N. K. Boughton-Smith a kol., *Lancet*, 342, 338 (1993); J. O. N. Lundberg a kol., *Lancet*, 344, 1673 (1994); S. J. Middleton a kol., *Lancet*, 341, 465 (1993)), psoriáza (A. Rowe a kol., *Lancet*, 344, 1371 (1994); D. Bruch-Gerharz a kol., *J. Exp. Med.*, 184, 2007 (1996)) a astma (Q. Hamid a kol., *Lancet*, 342, 1510 (1993); J. Barnes a F. Y. Liew, *Immunol. Today*, 16, 128 (1995)) a zdá se, že iNOS je zahrnut jako hlavní patologický faktor těchto chronických zánětlivých onemocnění. Proto je zřejmé, že inhibice nadměrné produkce NO zprostředkované iNOS bude mít protizánětlivý účinek. Protože produkce NO zprostředkované eNOS a nNOS je součástí normálního fyziologického stavu, je důležité, aby jakýkoliv inhibitor NOS používaný v terapii zánětu, byl selektivním inhibitorem iNOS. Takový inhibitor bude inhibovat nadměrnou produkci NO zprostředkovanou iNOS, aniž by byl ovlivněna regulace krevního tlaku prostřednictvím NO produkce řízené eNOS nebo nonadrenergní a noncholinergní neurální přenos prostřednictvím NO produkce řízené nNOS.

Nedávný nález indukovatelné izoformy cyklooxygenázy (COX-2) poskytuje specifický cíl inhibice syntézy zánětlivých prostaglandinů, aniž by byly ovlivněny fyziologické

účinky prostaglandinů produkovaných konstitutivní cyklooxygenázou (COX-1) (Fu a kol., J. Biol. Chem., 265, 16740 (1989); D. DeWitt, Biophys. Acta, 1083, 121 (1991); J. L. Masferrer a Seibert, Receptor, 94, 17 (1994)). Prostaglandiny mají v zánětlivém procesu důležitou roli, například ovlivňují jak bolest tak otok při artritidě. Běžně používané inhibitory cyklooxygenázy jsou nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), což jsou neselektivní prostředky, které redukují prostaglandiny podílející se na zánětlivé bolesti a otoku, ale také inhibují fyziologickou produkci prostaglandinů potřebnou zejména pro udržování integrity gastrointestinální sliznice. Jsou popsány četné selektivní inhibitory COX-2, které mají protizánětlivé účinky na různých zvířecích modelech, a které na rozdíl od neselektivních COX inhibitorů nezpůsobují gastrointestinální patologické stavy.

Protože jak inhibitory iNOS, tak inhibitory COX-2 jsou selektivní pro ty enzymové izoformy, které jsou indukovány během zánětu, a tedy které vedou k produkci NO a prostaglandinů, a neovlivní konstituční enzymy přítomné za normálních fyziologických podmínek, jejich kombinace bude mít podstatně nižší úroveň výskytu vedlejších účinků spojených s NSAIDs a také s protizánětlivými glukokortikoidy, které inhibují indukci obou těchto enzymů (M. V. Radomski a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 10043 (1990); J. L. Masferrer a kol., J. Clin. Invest., 86, 1375 (1990)).

Sloučeniny, které selektivně inhibují COX-2 jsou popsány v US patentech č. 5 380 738; 5 344 991; 5 466 823; 5 434 178; 5 474 995; 5 510 368; 5 521 207 a 5 604 260.

Sloučeniny, které selektivně inhibují iNOS jsou

popsány v US patentech č. 5 132 453 a 5 273 875.

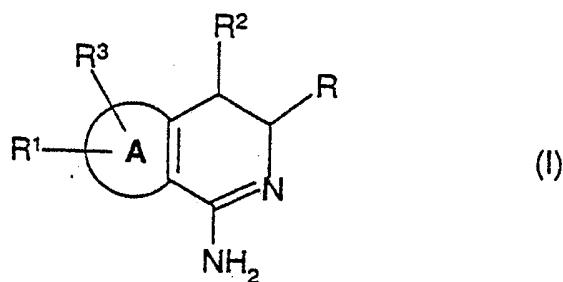
V oboru jsou známy kombinace léčby NSAIDs s jinými léky cílenými na různé mechanismy. Jsou popsány kombinace analgetika diflunisalu a antispasmodicky působící sloučeniny (J. Basmajian, Spine, 14, 438 (1989)). Jsou známy také kombinace ibuprofenu a antispasmodika pro snížení ranní ztuhlosti u syndromu primární fibromyalgie (V. Fossaluzza a S. DeVita, Int. J. Clin. Pharm. Res., 12, 99 (1992)) a kombinace tetracyklinu s flurbiprofenem pro léčbu revmatoidní artritidy (R. Greenwald a kol., J. Rheumatol., 19, 927 (1992)).

Nicméně inhibitory COX-2 (a jiné NSAIDs) nejsou úplně účinné a nepůsobí celkově v konkrétním léčeném zánětlivém stavu, dokonce ani v optimálních dávkách. Proto existuje potřeba zdokonalit účinnost inhibitorů COX-2. Nyní bylo nalezeno, že účinnost inhibitoru COX-2 může být zlepšena, pokud je tento inhibitor kombinován s inhibitorem iNOS, a výsledně mohou být zánětlivá onemocnění léčena kombinací inhibitoru iNOS a inhibitoru COX-2. Ačkoliv již bylo uvedeno, že některé ze zánětlivých účinků iNOS jsou závislé na sekundární aktivaci COX a vzestupu produkce prostaglandinů (D. Salvemini a kol., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 90, 7240 (1993); Salvemini a kol., J. Clin. Invest., 96, 301 (1995)), věří se, že kombinace selektivních inhibitorů iNOS a COX-2 bude mít podstatně větší protizánětlivou účinnost při srovnání s účinností jednotlivého přípravku jako takového. Inhibicí iNOS a COX-2 na zánětlivých místech, povede jejich kombinace k větší a úplnější redukci závažnosti zánětu u různých zánětlivých onemocnění a zánětlivých poruch.

Podrobný popis vynálezu

V prvním aspektu poskytuje přítomný vynález kombinaci inhibitoru iNOS a inhibitoru COX-2 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli pro léčení zánětu, zánětlivých onemocnění a se zánětem souvisejících poruch.

Výhodné inhibitory iNOS pro použití v kombinacích podle přítomného vynálezu zahrnují sloučeniny popsané ve spisu WO 97/38 977, tedy sloučeniny obecného vzorce I



kde

R je

(i) fenylová skupina, benzothiazolylová skupina nebo šestičlenný heterocyklický aromatický kruh obsahující 1 až 3 atomy dusíku, kde fenylový kruh, benzo-kruh benzothiazolylové skupiny nebo heterocyklický aromatický kruh jsou popřípadě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, hydroxyskupinou, thioalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxyskupinou nebo skupinou -

$Q(CH_2)_pNR^4R^5$; nebo

(ii) alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 3 až 8 atomy uhlíku, alkinylová skupina s 2 až 8 atomy uhlíku, piperidylová skupina, fenylalkylová skupina se 7 až 14 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, cykloalkylová skupina, alkinylová skupina nebo piperidylová skupina je popřípadě substituována skupinou $-(CH_2)_pNR^4R^5$, fenylalkylová skupina je popřípadě substituována skupinou $-(CH_2)_pNR^4R^5$, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo nitroskupinou; nebo

(iii) pětičlenný heterocyklický aromatický kruh obsahující 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané z atomu kyslíku, atomu dusíku nebo atomu síry, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou se 7 až 14 atomy uhlíku nebo atomem halogenu; nebo

(iv) atom vodíku nebo fenylalkinylová skupina se 7 až 14 atomy uhlíku;

Q znamená atom kyslíku, NR^6 nebo vazbu;

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trimethylsilylovou skupinu nebo atom halogenu;

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo hydroxyskupinou;

R^3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu;

R^4 , R^5 a R^6 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

$-NR^4R^5$ společně znamená piperidylovou skupinu, pyrrolidinovou skupinu nebo morfolinylovou skupinu;

p znamená celé číslo od 1 do 5; a

A znamená thieno-kruh nebo benzo-kruh;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

R je s výhodou ethinylová skupina, cyklopropylová skupina, fluorfenylová skupina, benzyloxyfenylová skupina, thiomethylfenylová skupina, methylfenylová skupina, methoxyfenylová skupina, chlorfenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, fenylethinylová skupina, aminopropoxyfenylová skupina, aminoethylfenylová skupina, aminopropylfenylová skupina, thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, methylová skupina, ((dimethylamino)methyl)fenylová skupina, propinylová skupina, butylethinylová skupina, benzylpyrrolylová skupina, methylpyrrolylová skupina, ethylová skupina, cyklobutylová skupina, hydroxyfenylová skupina nebo propylová skupina. Výhodněji R je ethylová skupina, propylová skupina, cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, ethinylová skupina nebo 1-propinylová skupina.

R^1 a R^3 jsou s výhodou atom vodíku nebo atom halogenu.

R^2 je s výhodou atom vodíku.

Výhodněji je sloučenina obecného vzorce I vybrána z následujících sloučenin:

1-amino-3-(2-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(benzyloxy)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(methylthio)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(methyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(methyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(metoxy)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-methoxy-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-(chlor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(chlor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(chlor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-chlor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-chlor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(fluor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(fluor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-fluor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-fluor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-6-brom-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-(methyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-7-methyl-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-methyl-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-thienyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-thienyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-chlor-3-(2-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-pyridyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-pyridyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-cyklopropyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-(dimethylamino)methyl)fenyl-3,4-

28.06.00

dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-(3-(dimethylamino)methyl)fenyl-3,4-

dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-(2-benzothiazolyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-8-chlor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-3-(fenylethyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-8-methyl-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-8-chlor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-8-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-5,8-difluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-6-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-3-ethinyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-(4-(3-aminopropoxy)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-3-(3-(2-aminoethyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-3-(4-(2-aminoethyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-3-(3-(3-aminopropyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;

nebo

1-amino-3-(2-thiazolyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-(2-imidazolyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-(4-piperidyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-methyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-3-(4-hydroxyfenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

7-amino-5-fenyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(3-pyridyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-cyklopropyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(3-furyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-furyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-thienyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(1-benzyl-2-pyrrolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-(1-methyl-2-pyrrolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-ethinyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-propinyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-thiazolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin;
nebo
7-amino-5-(3,3-dimethylbutinyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-(fenylethinyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin;
nebo
7-amino-5-(cyklobutyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-ethinyl-2-methyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin;
nebo
7-amino-5-ethyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-propyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
4-amino-6-fenyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
4-amino-6-ethinyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
4-amino-6-cyklopropyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
7-amino-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
4-amino-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin;
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

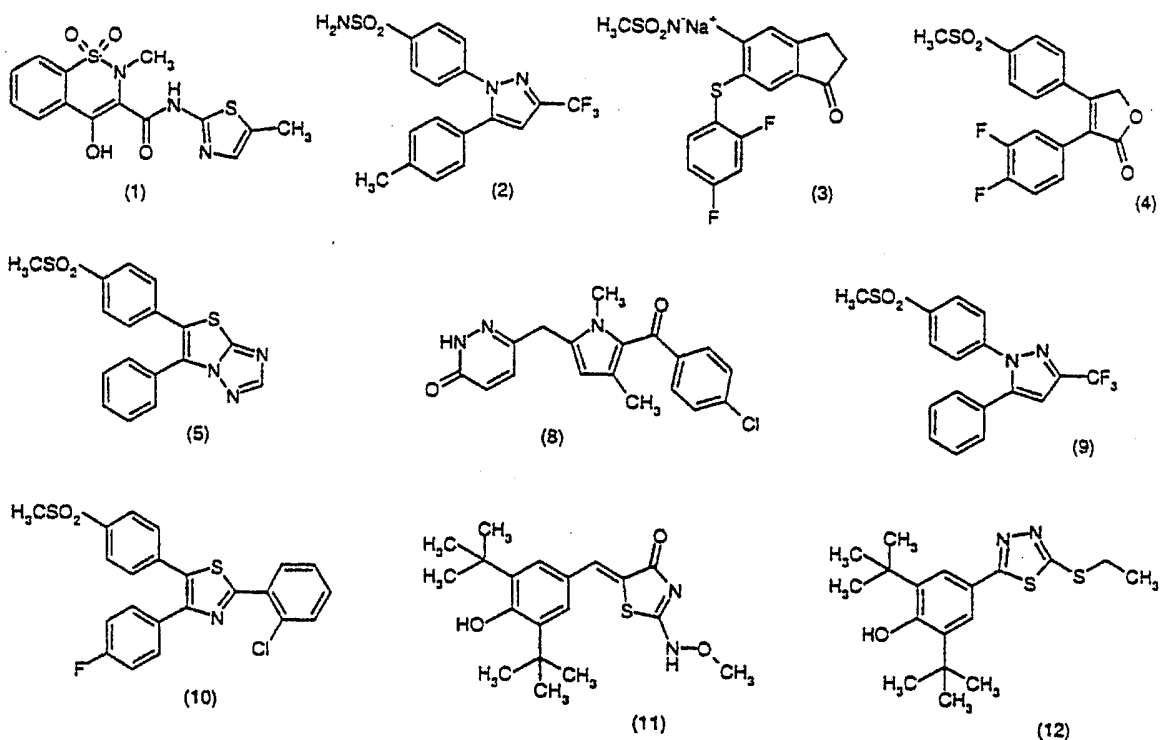
Obzvláště výhodné sloučeniny zahrnují:

1-amino-8-fluor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

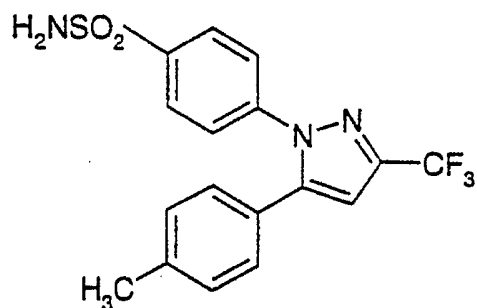
1-amino-3-(3-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-thienyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-thienyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-chlor-3-(2-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-cyklopropyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-5,8-difluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-ethinyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
7-amino-5-cyklopropyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-fenyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(3-furyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-furyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-thienyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(1-methyl-2-pyrrolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-ethinyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-propinyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(cyklobutyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-ethyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-propyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
4-amino-6-ethinyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
4-amino-6-cyklopropyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
4-amino-6-fenyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin;
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné inhibitory COX-2 pro použití v kombinacích podle přítomného vynálezu zahrnují ty, které jsou popsány ve spisu WO 96/41626, obzvláště sloučeniny známé jako Celecoxib (Searle - sloučenina 2 níže). Další výhodné inhibitory COX-2 pro použití v kombinacích podle přítomného vynálezu zahrnují ty, které jsou popsány v publikaci *Drugs of the Future*, 22, 711 až 714 (1997), která je v tomto spisu zahrnuta v odkazu,

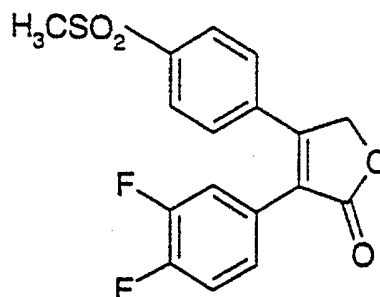
jmenovitě (1) Meloxicam, (3) L-745337 (Merck), (4) MK-966 (Merck), (5) L-768277 (Merck), (6) GR-253035 (Glaxo-Wellcome), (7) JTE-522 (Japan Tobacco), (8) RS-57067-000 (Roche), (9) SC-58125 (Searle), (10) SC-078 (Searle), (11) PD-138387 (Warner-Lambert), NS-398 (Taisho), flosulid a (12) PD-164387 (Warner-Lambert).



Výhodněji je inhibitor COX-2 Celecoxib nebo MK-966:



Celecoxib



MK-966

Kombinace inhibitoru iNOS a inhibitoru COX-2 může být použita pro léčení jiných se zánětem souvisejících poruch, jako například pro analgézii při bolesti a při bolestech hlavy, nebo jako antipyretikum při léčbě horečky. Kombinace může být použita k léčení artritidy a jiných muskuloskeletálních poruch, například revmatoidní artritidy, osteoartrózy, spondylartritidy, artritidy u dny, juvenilní artritidy, systémového lupus erytematodes a tendinitidy. Kombinace mohou být také použity pro léčení astmatu, chronické obstrukční choroby plicní, bronchitidy, syndromu dechové tísně dospělých a jiných zánětlivých plicních stavů, například cystické fibrózy a stavů souvisejících s virovou infekcí. Kombinace může být také použita k léčení zánětlivých stavů kůže, jako jsou psoriáza, ekzém, dermatitida a popáleniny. Kombinace může být také použita k léčení zánětlivých stavů gastrointestinálního traktu, jako jsou zánětlivá onemocnění střev (Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida), gastritida, peptická vředová choroba a také syndrom dráždivého střeva. Navíc kombinace také může být vhodná při léčení nádorových onemocnění včetně kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu. Kombinace může být také použita k léčení zánětlivých stavů kardiovaskulárního systému, jako je ateroskleróza, periarteritis nodosa a migréna.

Přítomný vynález tímto poskytuje kombinaci zde popsanou pro použití v terapii, tedy jak pro léčbu, tak pro profylaxi onemocnění.

Očekává se, že profylaxe bude obzvláště vhodná pro léčení osob, které již dříve prodělaly epizodu onemocnění, nebo jsou považovány, že patří do skupiny se zvýšeným

rizikem pro vznik určitého onemocnění nebo stavu. Osoby s rizikem vzniku konkrétního onemocnění nebo stavu obecně zahrnují ty jedince, u kterých se určité onemocnění nebo stav vyskytly v rodině, nebo ty, kteří byli identifikováni genetickým testováním nebo screeningem jako obzvláště susceptibilní ke vzniku onemocnění nebo stavu.

Přítomný vynález dále poskytuje způsob léčby nebo profylaxe zánětlivého onemocnění u člověka, a tento způsob zahrnuje podání příslušné osobě terapeuticky účinné množství kombinace.

Názvem „kombinace“ se myslí jakýkoliv farmaceutický prostředek, ve kterém jsou obsaženy inhibitor iNOS a inhibitor COX-2 v jedné jednotkové dávce, například jako jedna tableta nebo kapsle obsahující stanovený poměr dvou aktivních složek, stejně jako kombinovaná terapie, kdy jsou inhibitor iNOS a inhibitor COX-2 podávány v oddělených dávkových formách, čímž se miní podání každého z přípravků buď současně nebo postupně.

V dalším aspektu se přítomný vynález týká kitu obsahujícího jednu nebo více jednotkových dávek inhibitoru iNOS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a jednu nebo více jednotkových dávek inhibitoru COX-2 nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Takové kity mohou být baleny například ve formě plat obsahující každé léčivo v oddělených jednotkových dávkách.

Pro výše uvedené terapeutické indikace se bude samozřejmě podávaná látka lišit v závislosti na používané sloučenině, způsobu podávání a požadované terapii. Nicméně obecně platí, že uspokojivé výsledky jsou dosaženy, pokud se sloučeniny podávají v denní dávce 1 až 2000 mg pevné formy

sloučeniny za den.

Kombinace podle přítomného vynálezu mohou být použity jako takové, ale výhodně jako farmaceutický prostředek, ve kterém jsou sloučeniny nebo jejich deriváty ve směsi s farmaceuticky přijatelným přídatným přípravkem, ředidlem nebo nosičem. Například ve formě vhodné pro enterální nebo parenterální způsob podání. Farmaceutický prostředek s výhodou obsahuje méně než 80 % a ještě výhodněji méně než 50 % sloučeniny nebo jejího derivátu. Příklady vhodných přídatných prostředků, ředidel a nosičů jsou odborníkovi v oboru dobře známé a zahrnují mikrokrystallickou celulózu, fosforečnan vápenatý, rozsivkovou zeminu, cukr, například laktózu, dextrózu nebo mannitol, mastek, kyselinu stearovou, škrob, hydrogenuhličitan sodný a/nebo želatinu.

V dalším aspektu podle přítomného vynálezu je poskytnut farmaceutický prostředek obsahující kombinaci inhibitoru iNOS a inhibitoru COX-2, jak je výše definováno, společně s farmaceuticky přijatelným přídatným přípravkem, ředidlem nebo nosičem.

Podle dalšího aspektu přítomného vynálezu je tedy poskytnuto použití kombinace inhibitoru iNOS a inhibitoru COX-2, jak je popsáno výše, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, pro výrobu léčiva pro léčení nebo profylaxi reverzibilního obstrukčního onemocnění dýchacích cest.

V dalším aspektu přítomný vynález poskytuje způsob léčby nebo profylaxe zánětlivých stavů, který zahrnuje podání příslušné osobě terapeuticky účinného množství kombinace inhibitoru iNOS a inhibitoru COX-2, jak je popsáno

výše, ve spojení s farmaceuticky přijatelným přídatným přípravkem, ředidlem nebo nosičem.

Přítomný vynález je ilustrován experimentálními údaji uvedenými níže.

Stanovení protizánětlivé aktivity na krysím modelu edému končetiny vyvolaného karagenanem (C. A. Winter a kol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962))

Zánětlivý proces se vyvolá v pravé zadní končetině samců krysy kmene Charles River CD o hmotnosti 180 až 250 g, injekcí 0,1 ml 1% karagenanu (Marine Colloids) ve fyziologickém roztoku do plantárního regionu tlapky. Objem končetiny se měří pletyzmografií, a to před injekcí karagenanu a za 2, 4 a 6 hodin po intraplantární injekci. Edém končetiny u každé krysy se vypočítá jako vzestup objemu končetiny oproti počátečnímu objemu končetiny změřenému před injekcí karagenanu. Inhibice edému léčbami se vypočítá jako procento inhibice středního absolutního vzestupu objemu končetiny u léčených zvířat při porovnání se zvířaty kontrolními.

Krysy se umístí do klece s pilinami a den před experimentem se nechají přes noc hladovět (voda je poskytována podle chuti). Zvířata mají v průběhu pokusu volný přístup k 5% glukóze ve vodě, a jsou nakrmena po 4 hodinách měření. Den před pokusem se označí hlezenní kloub (kotník) každé pravé zadní končetiny pro označení úrovně, ve které se během pokusu bude měřit objem končetiny.

Den před pokusem se připraví karagenan suspendováním karagenanu ve fyziologickém roztoku (1 % hmot./objem) a důkladně se míchá magnetickým míchadlem nejméně po dobu 1

hodiny. Až do použití se suspenze skladuje při teplotě 4 °C, a těsně před použitím se nechá ohřát na teplotu místnosti. 30 minut před injekcí karagenanu se skupinám 6 krys podají léčiva, buď perorálně (dávka 5 ml/kg) nebo subkutánně (2 ml/kg). Inhibitory COX-2 se pro perorální dávkování připraví v suspenzích 0,25% karboxymethylcelulózy obsahující 1,5% Tween 80 (sonikuje se až je dispergován). Inhibitor iNOS se dává subkutánně v 6% glukóze v destilované vodě (rozpustí se sonikací po dobu 5 minut).

Inhibitor iNOS nebo inhibitor COX-2 jako takové vedou pouze k částečnému bloku zánětlivé odpovědi, zatímco jejich kombinace vede k vyšší úrovni inhibice, jak je uvedeno v tabulce níže, která znázorňuje protizánětlivou aktivitu 4 nebo 6 hodin po podání karagenanu.

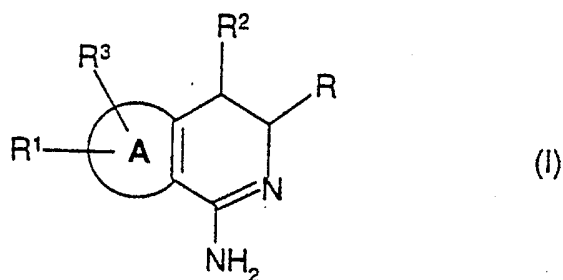
	Pokus 1 % inhibice	Pokus 2 % inhibice
1. iNOS (n = 6)	35	11
2. COX-2 (n = 6)	35	32
1 a 2 (n = 6)	74	63

1. iNOS = hydrochlorid 1-(6-kyan-3-pyridylkarbonyl)-5',8'-difluorspiro[piperidin-4,2'(1'H)-chinazolin]-4'-aminu (30 µmol/kg).

2. COX-2 = Celecoxib (3 mg/kg).

P A T E T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kombinace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje inhibitor COX-2 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a sloučeninu obecného vzorce I



kde

R je

(i) fenylová skupina, benzothiazolylová skupina nebo šestičlenný heterocyklický aromatický kruh obsahující 1 až 3 atomy dusíku, kde fenylový kruh, benzo-kruh benzothiazolylové skupiny nebo heterocyklický aromatický kruh jsou popřípadě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu, hydroxy skupinou, thioalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxyskupinou nebo skupinou - $Q(CH_2)_pNR^4R^5$; nebo

(ii) alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina s 3 až 8 atomy uhlíku, alkinylová skupina s 2 až 8 atomy uhlíku, piperidylová skupina, fenylalkylová skupina se 7 až 14 atomy uhlíku, kde alkylová skupina, cykloalkylová skupina, alkinylová skupina nebo piperidylová

skupina je popřípadě substituována skupinou $-(CH_2)_pNR^4R^5$, fenylalkylová skupina je popřípadě substituována skupinou $-(CH_2)_pNR^4R^5$, alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo nitroskupinou; nebo

(iii) pětičlenný heterocyklický aromatický kruh obsahující 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané z atomu kyslíku, atomu dusíku nebo atomu síry, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou se 7 až 14 atomy uhlíku nebo atomem halogenu; nebo

(iv) atom vodíku nebo fenylalkinylová skupina se 7 až 14 atomy uhlíku;

Q znamená atom kyslíku, NR^6 nebo vazbu;

R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trimethylsilylovou skupinu nebo atom halogenu;

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo hydroxyskupinou;

R^3 znamená atom vodíku nebo atom halogenu;

R^4 , R^5 a R^6 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

$-NR^4R^5$ společně znamená piperidylovou skupinu, pyrrolidinyllovou skupinu nebo morfolinylovou skupinu;

p znamená celé číslo od 1 do 5; a

A znamená thieno-kruh nebo benzo-kruh;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Kombinace podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R ve sloučenině obecného vzorce I je ethinylová skupina, cyklopropylová skupina, fluorfenylová skupina, benzyloxyfenylová skupina, thiomethylfenylová skupina, methylfenylová skupina, methoxyfenylová skupina, chlorfenylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, fenylethinylová skupina, aminopropoxyfenylová skupina, aminoethylfenylová skupina, aminopropylfenylová skupina, thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, metylová skupina, ((dimethylamino)methyl)-fenylová skupina, propinylová skupina, butylethinylová skupina, benzylpyrrolylová skupina, methylpyrrolylová skupina, ethylová skupina, cyklobutylová skupina, hydroxyfenylová skupina nebo propylová skupina.

3. Kombinace podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^1 a R^3 ve sloučenině obecného vzorce I jsou atom vodíku nebo atom halogenu.

4. Kombinace podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^2 ve sloučenině obecného vzorce I je atom vodíku.

5. Kombinace podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obecného vzorce I je

1-amino-3-(2-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(benzyloxy)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(methylthio)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(methyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(methyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(metoxy)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-methoxy-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-(chlor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(chlor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(chlor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-chlor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-chlor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(fluor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(fluor)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-fluor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-fluor-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-6-brom-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-(methyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-7-methyl-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-5-methyl-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-thienyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-thienyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-chlor-3-(2-furyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-pyridyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-pyridyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-cyklopropyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-(dimethylamino)methyl)fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(3-(dimethylamino)methyl)fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-benzothiazolyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo

1-amino-8-chlor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-(fenylethyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-methyl-3-fenyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-8-chlor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-8-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-5,8-difluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-6-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-7-fluor-3-(4-fluorfenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-ethinyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-(3-aminopropoxy)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-(3-(2-aminoethyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-(4-(2-aminoethyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-(3-(3-aminopropyl)fenyl)-3,4-dihydroizochinolin;
nebo
1-amino-3-(2-thiazolyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(2-imidazolyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-piperidyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-methyl-3,4-dihydroizochinolin; nebo
1-amino-3-(4-hydroxyfenyl)-3,4-dihydroizochinolin; nebo
7-amino-5-fenyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(3-pyridyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-cyklopropyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(3-furyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo

7-amino-5-(2-furyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-thienyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(1-benzyl-2-pyrrolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-(1-methyl-2-pyrrolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-ethinyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-propinyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-(2-thiazolyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin;
nebo
7-amino-5-(3,3-dimethylbutinyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]-
pyridin; nebo
7-amino-5-(fenylethinyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin;
nebo
7-amino-5-(cyklobutyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-ethinyl-2-methyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin;
nebo
7-amino-5-ethyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
7-amino-5-propyl-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
4-amino-6-fenyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
4-amino-6-ethinyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
4-amino-6-cyklopropyl-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin; nebo
7-amino-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridin; nebo
4-amino-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Kombinace podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor COX-2 je
Celecoxib, Meloxicam, L-745337, MK-966, L-768277, GR-253035,
JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387,, NS-398,
flosulid a PD-164387, nebo jejich farmaceuticky přijatelné
soli.

7. Kombinace podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor COX-2 je Celecoxib nebo MK-966 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Kombinace podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro použití v terapii.

9. Použití kombinace podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro výrobu léčiva pro léčbu nebo profylaxi zánětlivého onemocnění.

10. Způsob léčby zánětlivého onemocnění u osoby, která tímto onemocněním trpí nebo je k němu susceptibilní, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání této osobě terapeuticky účinného množství kombinace podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7.

7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kombinaci podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 ve spojení s farmaceuticky přijatelným přídatným přípravkem, ředidlem nebo nosičem.