

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1118-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 10. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.10.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9420529**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/03965**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/11685**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT
COMPANY, N. V./S. A., Dublin, IE;

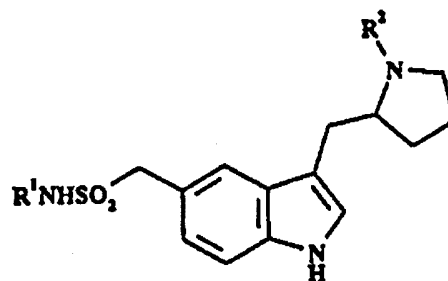
(72) Původce:

Gupta Paul, Sandwich, GB;
Lahuerta Juan, Madrid, ES;
Jones Shirley, Sandwich, GB;
Robson Susan Frances, Sandwich, GB;
Samuels Gillian Mary Ryder, Sandwich, GB;
Wilson Alan Brian, Sandwich, GB;
Wythes Martin James, Sandwich, GB;
Land Gillian Christine, Sandwich, GB;
Monkhouse Kathryn Louise, Sandwich, GB;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
10100;

didlem nebo nosičem, který je přizpůsoben pro podávání na kůži.



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití indolových derivátů pro výrobu
léčiv a farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Použití indolových derivátů obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představuje každý nezávisle atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení dermatologických poruch, periferních neuropathií, arhritis, gastrointestinálních nebo urogenitálních chorob, bolesti hlavy spojené s látkami nebo jejich odnětím, tensní bolesti hlavy, pediatrické migrény, posttraumatické dysautonomní cefalagie nebo profylaxi migrény, orofaciální bolesti, alergických nebo chronických obstrukčních chorob dýchacích cest, glaukomu nebo očního zánětu a puritu. Farmaceutický prostředek obsahující tento indolový derivát nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl ve směsi s farmaceuticky vhodným adjuvans, ře-

CZ 1118-97 A3

01-535-97-Ho

Použití indolových derivátů pro výrobu léčiv a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká použití určitých indolových derivátů pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčbu nebo profylaxi zdravotních poruch. Dále se vynález týká určitého farmaceutického prostředku na bázi těchto indolových derivátů.

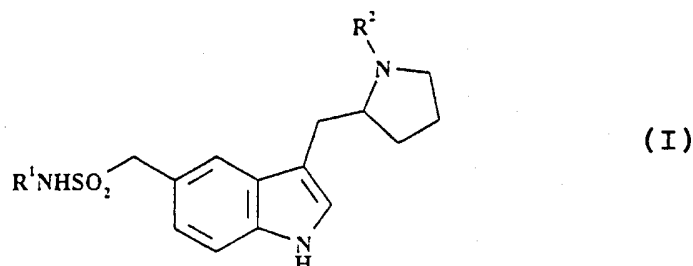
Dosavadní stav techniky

Mezinárodní patentová přihláška WO 92/06973 popisuje řadu indolových derivátů, které jsou silnými agonisty serotoninu (5-HT). Tyto sloučeniny jsou užitečné při léčbě chorob vznikajících z nedostatečné serotonergické neurotransmise. Jako takové choroby je možno uvést hypertensi, depresi, úzkost, poruchy stravování, obezitu, abusus drog, histaminovou cefalalgii, migrénu, bolest a chronickou paroxysmální hemikranii a bolest hlavy spojenou s vaskulárními poruchami. Sloučeniny, které spadají do rozsahu WO 92/06973 zahrnují (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (příklad 5A, známý jako CP-122 288) a (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (příklad 6A, známý jako CP-122 638).

Je známo, že CP-122 288 a CP-122 638 vykazují účinnost proti neurogennímu zánětu v dura mater (W. S. Lee a M. A. Moskowitz, Brain Research, 626 (1993), 303 až 305).

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že deriváty indolu obecného vzorce I



kde R¹ a R² představuje každý nezávisle atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou užitečné při značném počtu stavů. Tyto stavy zahrnují:

(a) dermatologické poruchy, jako je psoriasis; ekzém; atopická ekzematozní dermatitis; pruritus (také známý jako úporné svědění) včetně svědění spojeného s cirrhosou jater, rakovinou a hemodialýzou; spáleniny; opařeniny; sluneční spáleniny; bodnutí hmyzem; kopřivka; abnormality potních žláz a bulózní pemfigoid; fotodermatozy; kožní puchýře; akné u dospělých; planné neštovice; a herpetiformní dermatitis;

(b) periferní neuropathie, včetně postherpetické neuralgie, diabetické neuropathie, jako je periferní polyneuropathie a radikulopathie; kausalgie a dystrofie sympatického reflexu; postmastektomická neuralgie; pooperační neuralgie a bolest; vulvální vestibulitis; fantómové bolesti končetin; thalamický syndrom (centrální pomrtvičná bolest); temporomandibulární kloubní syndrom; metatarsalgie (Mortonova neuralgie); a neurogenní bolest vyvolaná stlačením nervu, například prolapsem meziobratlové ploténky nebo karpální a tarsální tunelový syndrom;

(c) arthrititis, včetně osteoarthritis a rheumatoidní arthrititis; systemický lupus erythrematosus; fibromyalgie; ankylosní spondylitis a tendinitis;

(d) gastrointestinální a urogenitální choroby, včetně cystitis; gastroesofageální reflux; gastritis; nucená kontinence; zánětlivá choroba střev; syndrom dráždivého střeva; sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž účinné při regulaci motility gastrointestinálního traktu;

(e) bolest hlavy spojená s látkami nebo jejich odnětím (například odnětím léku či drogy); tensní bolest hlavy; pediatrická migréna; profylaxe migrény; a posttraumatická dysautonomická cefalalgie;

(f) orofaciální bolest, včetně bolesti zubů a bolestí dentálního původu; bolest ucha; bolest temporálně mandibulárního kloubu; bolest dutin; myofaciální bolest; nearthritická a nemuskoskeletální bolest šíje; vředy v ústech; Menirova choroba; a atypická faciální neuralgie;

(g) alergická a chronická obstruktivní choroba dýchacích cest, včetně rhinitis; konjunktivitis; bronchiální edém; bronchiální asthma; neurologický pulmonární edém (respirační chorobný syndrom u dospělých); anafylaxie; a angioedém; a

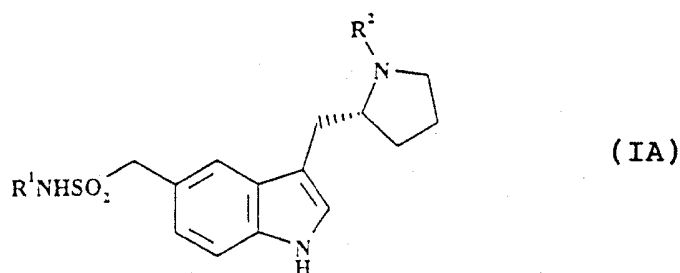
(h) glaukom (také známý jako intraokulární tlak) a oční záněty.

Podle jednoho aspektu je předmětem vynálezu použití sloučenin obecného vzorce I definovaného výše nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro použití při výše uvedených stavech.

Podle dalšího aspektu je předmětem vynálezu farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I definovaného výše nebo její farmaceuticky vhodnou sůl ve směsi s farmaceuticky vhodným adjuvans, ředidlem nebo nosičem, přičemž tento prostředek je přizpůsoben pro aplikaci na kůži. Jak je uvedeno dále, při výrobě topických prostředků se používá obvyklých postupů. Přípravek může být upraven pro aplikaci na kůži, aby se vyloučil jiný způsob podávání.

Vynález se také týká způsobu použití při některém z výše uvedených stavů, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše nebo její farmaceuticky vhodné soli pacientu, který takové ošetření potřebuje.

Sloučeniny obecného vzorce I definovaného výše se mohou vyskytovat jako optické isomery. Do rozsahu vynálezu spadají všechny optické isomery a jejich směsi. Přednost se však dává sloučeninám obecného vzorce I s (R)-stereochemií, jak je to znázorněno v obecném vzorci IA



Alkylskupiny ve významu R^1 a R^2 mohou být lineární, cyklické nebo rozvětvené. Přednost se však dává sloučeninám, kde R^1 a R^2 představují methylskupiny. Do rozsahu sloučenin obecného vzorce I spadá CP-122 288, CP-122 638 a (R)-5-(aminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I při prevenci nebo zmírňování stavů uvedených výše je neočekávaná. Některé z těchto stavů je možno léčit za použití kapsaicinu [(E)-N-[(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)methyl]-8-methyl-6-nonenamidu], o němž je známo, že antagonizuje neurogenní záněty snížením hladiny neuropeptidu v neuronech. Způsob jakým kapsaicin účinkuje je však zcela odlišný od účinku sloučenin obecného vzorce I. Když se podá pacientovi, kapsaicin selektivně aktivuje primární sensorické přírodní dráhy, což způsobuje uvolnění látek známých jako "SP" (látka P) a "CGRP" (peptid spojený s genem kalcitoninu), které vyvolávají zánět. Následkem pokračujícího působení kapsaicinu je úbytek neuropeptidů z primárních sensorických přírodních drah, takže tyto nervy ztrácejí svoji schopnost podporovat zánět tkáně. Počáteční působení kapsaicinu obecně tedy vyvolává intenzivní svědění a jiné účinky spojené s neurogenním zánětem. Oproti tomu, sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše potlačují zánět bezprostředně, aktivací inhibičního receptoru umístěného u zakončení sensorického nervu. Vzhledem k těmto funkčním rozdílům nelze účinky sloučenin obecného vzorce I předvídat na základě účinků kapsaicinu; sloučeniny obecného vzorce I navíc nevykazují nežádoucí účinky způsobené počátečním zánětem, k nimž dochází při podávání kapsaicinu.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují netoxické adiční soli s kyselinami, které obsahují farmakologicky vhodné anionty. Konkrétní soli jsou uvedeny ve WO 92/06973, kde jsou rovněž popsány způsoby výroby sloučenin uvedených výše a prostředky na bázi těchto sloučenin pro podávání pacientům. Zvláště při orálním podávání se však dává přednost fumarátovým solím.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli definované výše je možno zpracovávat obvyklými postupy na farma-

ceutické prostředky za použití jednoho nebo více farmaceuticky vhodných nosičů. Účinné sloučeniny je tedy možno zpracovávat na prostředky pro topické, orální, bukální, intranasální, parenterální (tj. intravenosní, intramuskulární nebo subkutánní) nebo rektální podávání a rovněž na formy vhodné pro inhalaci nebo insuflaci. Tyto způsoby zpracování jsou popsány ve výše uvedené patentové přihlášce WO 92/06973.

Denní dávku sloučeniny podávána pacientovi při léčbě výše jmenovaných stavů stanoví ošetřující lékař pro každého jednotlivého pacienta; obvykle však bude ležet v rozmezí 0,1 až 200 mg účinné složky na dávkovací jednotku pro orální, parenterální nebo bukální podávání, která se může podat (například jednou až čtyřikrát denně dospělému pacientovi o tělesné hmotnosti 70 kg). V aerosolových prostředcích může každá odměřená dávka nebo "obláček" obsahovat 20 µg až 1000 µg sloučeniny a celková denní dávka pak bude 100 µg až 10 mg. Bylo však zjištěno, že sloučeniny CP-122 288, CP-122 638 a (R)-5-(aminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol jsou účinné v dávkách o několik řádů nižších. Typická jednotková dávka pro topické, orální, bukální, intranasální, parenterální (tj. intravenosní, intramuskulární nebo subkutánní), rektální, inhalační nebo insuflační podávání tedy pro tyto sloučeniny bude 1 ng až 200 mg za odpovídajícího snížení dávky u aerosolových prostředků.

Následující zkoušky slouží pro ověření účinnosti zkoušených sloučenin při většině stavů uvedených výše:

i) Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačování zánětu je možno demonstrovat postupem, který popsali Escott a Brain (Br. J. Pharmacol. (1993), 110, 772 až 776). Při této zkoušce se u krysy stimuluje safénový nerv a poté se

změří otok zadní tlapky. Zkoušená sloučenina se podává intravenosně v různých množstvích a výsledky se zaznamenávají jako poměr extravasace plasmy ve stimulované a nestimulované zadní tlapce. Bylo zjištěno, že sloučenina CP 122 288 vykazuje významný účinek při podání v tak nízké dávce, jako je 2×10^{-14} mol/kg [Kajekar, Br. J. Pharmacol. (1995), 115, 1 až 2].

ii) Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačení vasodilatace je možno demonstrovat postupem, který popsali Kajekar et al. (Br. J. Pharmacol. (1995), 115, 8P). Při této zkoušce se měří vasodilatace v zadní tlapce krysy po stimulaci safénového nervu. Zkoušená sloučenina se podá intravenosně v různých dávkách a výsledky se zaznamenávají jako změna přírůstku krevního toku v kůži. Bylo zjištěno, že CP 122 228 vykazuje významný účinek v tak nízké dávce, jako je 2×10^{-12} mol/kg.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Krémový přípravek pro topické podávání na vodné bázi

Složka	Množství
fumarát (R)-5-(methylaminosulfonyl-methyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl)-1H-indolu	0,001 g
krém na vodné bázi BP	999,999 g

01.04.98

1 kg krému na vodné bázi BP obsahuje emulgační mast (300 g), fenoxxyethanol (10 g) a purifikovanou vodu (690 g). 1 kg emulgační masti obsahuje emulgační vosk (300 g), bílý měkký parafín (500 g) a kapalný parafín (200 g).

P ř í k l a d 2

Krémový přípravek pro topické podávání na olejové bázi

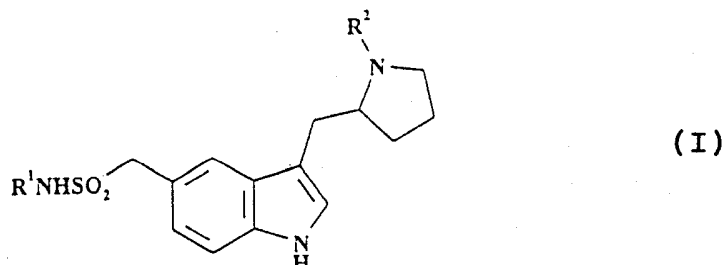
Složka	Množství
fumarát (R)-5-(methylaminosulfonyl-methyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl)-1H-indolu	0,001 g
krém na olejové bázi BP	999,999 g

1 kg krému na olejové bázi BP obsahuje mast na bázi vlnních alkoholů (500 g), fenoxxyethanol (10 g), bezvodý síran hořečnatý (5 g) a purifikovanou vodu (485 g). 1 kg masti na bázi vlnních alkoholů obsahuje vlnní alkoholy (60 g), tvrdý parafin (240 g), bílý měkký parafin (100 g) a kapalný parafin (600 g).

14

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití indolových derivátů obecného vzorce I



kde R^1 a R^2 představuje každý nezávisle atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení dermatologických poruch.

2. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení periferních neuropathií.

3. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení arthritidis.

4. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení gastrointestinálních nebo urogenitálních chorob.

5. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení bolesti hlavy spojené s látkami nebo jejich odněním, tensní bolesti hlavy, pediatrické migrény, posttraumatické dysautonomní cefalalgie nebo pro profylaxi migrény.

6. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení orofaciální bolesti.

7. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení alergických nebo chronických obstrukčních chorob dýchacích cest.

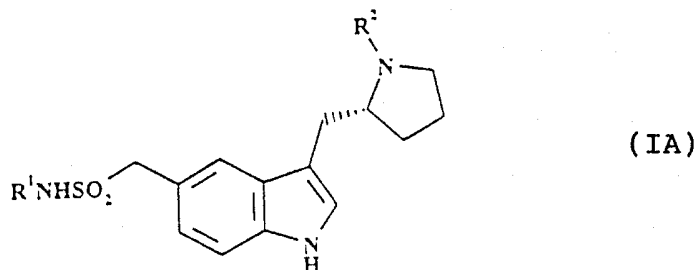
8. Použití indolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení glaukomu nebo očního zánětu.

9. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, kde R^1 a R^2 představuje vždy methylskupinu.

10. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde indolový derivát obecného vzorce I je ve formě fumarátové soli.

11. Použití podle nároku 1, kde léčivo je určeno pro léčení pruritu.

12. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde indolový derivát obecného vzorce I vykazuje (R)-stereochemii znázorněnou ve vzorci IA



01.04.98

13. Farmaceutický prostředek obsahující indolový derivát obecného vzorce I definovaný v nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodnou sůl ve směsi s farmaceuticky vhodným adjuvans, ředidlem nebo nosičem, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přizpůsoben pro podávání na kůži.

01-535-97-Ho