

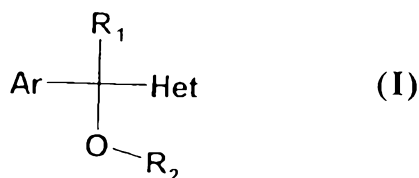
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**ARIL- (VAGY HETEROARIL-) AZOLIL-KARBINOL-
SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA LÉGÚTI BETEGSÉGEK
KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYSZER ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

5

K i v o n a t

Találmány tárgya /
A (I) általános képletű



15 aril- (vagy heteroaril-) azolil-karbinol-származékok vagy azok fiziológiailag el-
fogadható sóinak alkalmazása légúti betegségek kezelésére, különösen köhögés,
bronchitis, krónikus elzáródásos tüdő-légúti betegségek, allergiás rhinitis és
asztma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására emlősökben, ezen belül em-
berben – a képletben

R_1 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

20 R_2 jelentése dialkil-amino-alkil- vagy azoheterociklil-alkil-csoport, és

Het jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített azol.

Ar jelentése az aril- vagy heteroaril- csoport.

PK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 **ARIL- (VAGY HETEROARIL-) AZOLIL-KARBINOL-
SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA LÉGÚTI BETEGSÉGEK
KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYSZER ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány tárgyát képezi a (I) általános képletű aril- (vagy heteroaril-) azolil-karbinol-származékok és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak alkalmazása humán és/vagy állatorvosi terápiában légúti betegségek kezelésére, különösen köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, allergiás rhinitis és asztma kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

A köhögés egy fiziológiás védőmechanizmus idegentestek és feleslegben lévő hörgői kiválasztási termék eltávolítására a légutakból, bár az általában egy közönséges tünete nagy számú légúti betegségnek. A terápiás arzenálban jelenleg elérhető köhögéscsillapítók hatásosak, de más mellékhatásaik mellett a szedatív hatások korlátozzák azok alkalmazását. Ezért – bár a kereskedelmi forgalomban kapható köhögéscsillapítókat széles körben alkalmazzák – továbbra is folyik a kutatás új és jobban tolerált termékek irányában.

20 A köhögési reflexet a larynxban, a tracheában és a proximális hörgőkben a gyors adaptációs dilatációs receptorok (vagy irritációs receptorok) aktiválódása és a hörgő-légutak falain található lassú adaptációs dilatációs receptorok és a C-rost receptorok aktiválása váltja ki. Ezért egy perifériás köhögés elleni mechanizmus gátolná az afferens idegrostok „bemeneteit” vagy a légutak szenzoros receptorainak aktiválását. Új, klinikailag hatásos és nem narkotikus hatóanyag biztosítása ezért jelentős előrelépést jelentene a köhögés jelenlegi kezeléséhez képest.

30 Az EP 289 380 és WO 99/52525 számú szabadalmi leírásainkban ismertettük a (I) általános képletű karbinol-származékokat és azok fiziológiailag elfogadható sóit – ahol a képletben



Ar jelentése benzolgyűrű vagy tioféngyűrű helyettesítéssel vagy anélkül,
R₁ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R₂ jelentése dialkil-amino-alkil-csoport vagy azahetero-ciklil-alkil-csoport,
és

5 Het jelentése egy helyettesített azol.

A WO 97/20817, WO 99/02500, WO 99/07684 és WO 99/52525 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi leírásainkban több eljárást is ismertettünk enantiomer-tiszta (I) általános képletű vegyületek előállítására.

Mostanra azt is felismertük, hogy a (I) általános képletű vegyületek és
10 azok fiziológiailag elfogadható sói különösen megfelelők gyógyszerek előállítására humán és/vagy állatorvosi terápiában légúti betegségek gyógyítására vagy enyhítésére, különösen köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, allergiás rhinitis és asztma kezelésére.

A találmány tárgyát képezi a (I) általános képletű aril- (vagy heteroaril-)
15 azolilkarbinol-származékok vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazása légúti betegségek kezelésére, különösen köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdőbetegség, allergiás rhinitis és asztma kezelésére szolgáló gyógyszer előállításában emlősökben, ezen belül emberben – a vegyület képletében

Ar jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport, helyettesítés nélkül, vagy 1, 2
20 vagy 3 azonos vagy különböző helyettesítővel, amelyek a fluorid-, a klorid-, a bromid-, a metil-, a trifluor-metil- és a metoxics csoport közül vannak kiválasztva,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos, rövidszénláncú alkilcsoport,

25 R₂ jelentése 1-4 szénatomos dialkil-, 2-3 szénatomos amino-alkil- vagy 2-3 szénatomos azoheterociklil-alkil-csoport, és

Het jelentése egy azolcsoport, azaz olyan 5-tagú aromás nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely 1-3 nitrogénatomot tartalmaz és amely helyettesítetlen vagy adott esetben 1 vagy 2 azonos vagy különböző

szubsztituenssel helyettesített a fluorid-, a klorid-, a bromid- és a metilcsoport közül kiválasztva.

Az „1-4 szénatomos, rövidszénláncú alkilcsoport” kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú csoport, amely 1-4 szénatomos telített szénhid-
 5 rogénből származik, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoport.

A „2-3 szénatomos dialkil-(1-4 szénatomos amino)-alkil- vagy 2-3 szén-
 atomos azahetero-ciklil-alkil-csoport” kifejezés jelentése 2 vagy 3 szénatomból
 álló alkilcsoport, amely egy 1-4 szénatomos aminhoz vagy egy gyűrűs aminhoz
 10 kapcsolódik, így például dimetil-amino-etil-, dimetil-amino-propil-, dietil-
 amino-etil-, piperidinil-etil-, morfolinil-propil-, pirrolidinil-alkil-csoport stb.

A találmány körébe tartozó vegyületek szemléltető jellegű példái a követ-
 kezők:

- (±)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol,
- 15 (±)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (+)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol,
- (-)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol,
- (+)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (-)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- 20 (±)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol,
- (±)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (+)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol,
- (-)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol,
- (+)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- 25 (-)-5-{ α -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol-citrát.

A (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az EP 289 380 vagy a WO
 99/52525 számú szabadalmi leírásunkban ismertetett eljárások szerint. A (I) ál-
 talános képletű vegyületek sztereogén-centrummal rendelkeznek, és a találmány
 30 tárgyát képezi mind a tiszta enantiomernek, mind az enantiomerek elegyének al-

kalmazása. Az enantiomerek a WO 97/2081, WO 99/02500, WO 99/07684 vagy WO 99/52525 nemzetközi közzétételi számú szabadalmi leírásainkban ismertett eljárások valamelyikének útján előállíthatók.

Találmányunkban a (I) általános képletű vegyületek köhögés elleni aktivitását bemutattuk, amely aktivitást nem kíséri szedatív hatás. Ennek érdekében a köhögés elleni aktivitást tengerimalacokban vizsgáltuk egyidejűleg vizsgálva a lehetséges mellékhatásokat a vizsgálatban alkalmazott dózisoknál. A Boura által [Boura ALA, Green AF, Saunders IA (1970), An antitussive test using guinea-pigs. Br. J. Pharmacol., 39, 225P] ismertett eljárás módosítását alkalmaztuk [Adcock JJ, Schneider C, Smith TW (1988), Effects of codeine, morphine a novel opioid pentapeptide BW443C, on cough, nociception and ventilation in the unanaesthetized guinea-pig. Br. J. Pharmacol., 93: 93-100; Clay TEJSAPOLIMER, Thompson MA (1985), Irritant induced cough as a model of intrapulmonary airway reactivity. Lung, 163: 183-191; Forsberg K, Karlsson J-A, Theodorsson E; Lundberg JM; Persson CGA (1988), Cough and bronchoconstriction mediated by capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea-pig. Pulm Pharmacol, 1: 33-39; Gallico L, Borghi A, Dalla Rosa C, Ceserani R, Tognella S (1994), Moguisteine: a novel peripheral non-narcotic antitussive drug. Br. J. Pharmacol., 112: 795-800].

A következő példák a találmány tárgyát képező tulajdonságok közül néhányat ismertetnek a $(\pm)$ -5- $\{\alpha$ -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazolcitrátra, a (I/A) általános képletű vegyületre.

A következő példák, amelyek néhány farmakológiai kísérletet ismertetnek, tisztán szemléltető jellegűek és a találmány alkalmazását semmilyen módon nem korlátozzuk ezekre.

A $(\pm)$ -5- $\{\alpha$ -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát köhögés elleni aktivitása

A tengerimalacoktól (250-400 g testtömegűek) bárminemű beavatkozás előtt 30 perccel megvonjuk a vizet és a táplálékot. A tengerimalacokat, amelyeket nem kötünk meg és nem altatunk egyedileg perspex-dobozba (20x12x14 cm) helyezünk és 15 perces hozzászokási időt hagyunk számukra. Ezen időtartam után az állatokat citromsav (7,5 p/v %, 0,39 M) vizes oldatának aeroszoljával kezeljük. A citromsav ezen koncentrációja azon minimális koncentráció, amely képes a köhögések maximális számát előidézni a vizsgálati időszak alatt (Forsberg et al., 1988). Az aeroszolt 2,5 percig állítjuk elő ultrahang-porlasztó alkalmazásával (De Vilbiss, Ultraneb 99; átlagos részecskeméret: 0,9 μ m, 0,5 ml/perc áramlás). A dobozban a porlasztott citromsavval kezelt állatok vizsgálati időtartama 12,5 perc (2,5 perc aeroszol-képzés, majd további 10 perc). Ezen időszak alatt az állatokat folyamatosan vizsgáljuk, a köhögések számát megszámloljuk és az alapvonal-értéket kontrollként tekintjük. A vizsgálatra csak azokat a tengerimalacokat választottuk ki, amelyek a vizsgálati időszak alatt 15 és 30 közötti számban köhögnek. A kiválasztás utáni napon az állatokat véletlenszerűen 30 perccel a citromsav aeroszollal való ismételt kezelése előtt vivőanyaggal vagy a vizsgálati termékkel kezeljük. A köhögés elleni aktivitást mérjük valamennyi tengerimalacra a köhögések számának csökkenéseként azok korábban felvett értékeihez képest. Másrészt az állatokat a termék beadásának idejétől kezdve a kísérlet végéig vizsgáljuk a lehetséges szedatív hatásokra.

Az 1. táblázat a $(\pm)$ -5- $\{\alpha$ -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazollal kapott eredményeket mutatja be, ahol a termékről megállapítható, hogy jó köhögés elleni aktivitást mutat, amely tökéletesen dóziszfüggő. A terméket 10, 40 és 100 mg/kg dózisokban intraperitoneális úton adtuk be, és a dózisok nem eredményeznek szedatív hatást a kezelt állatokban.

A $(\pm)$ -5- $\{\alpha$ -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát köhögéscsillapító aktivitása citromsav-aeroszol által kiváltott köhögés ellen tengerimalacokban.

1. táblázat

Termék	N	Köhögések száma $\pm$ SEM	%-os gátlás	SD-50
Vivőanyag	10	$13,8 \pm 0,9$	–	17,6 mg/kg
Termék (10 mg/kg)	10	$8,7 \pm 0,7$	37%	
Termék (40 mg/kg)	10	$4,3 \pm 0,5$	71%	
Termék (100mg/kg)	10	$2,8 \pm 0,4$	80%	

A kapott eredmények megmutatják, hogy intraperitoneális úton beadva a szabadalmi bejelentés szerinti termékek egyértelműen köhögéscsillapító hatásúak, mivel a $(\pm)$ -5- $\{\alpha$ -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát SD-50 értéke 17,6 mg/kg, amelyet nem kísér szedatív hatás, mivel a 100 mg/kg-os, intraperitoneális beadású maximális dózisonál sem tapasztalható szedatív hatás.

Figyelembe véve a jó farmakodinamikai tulajdonságaikat, a találmány szerinti aril-(vagy heteroaril-)azolil-karbinol-származékok kielégítőek lehetnek a humán és állatorvosi terápiában légúti betegségek gyógyítására vagy enyhítésére.

A humán terápiában a találmány szerinti vegyületek beadási dózisa a kezelendő állapot súlyosságától függ, általában az 50 és 400 mg/nap között van. A találmány szerinti vegyületeket például kapszula formájában, tablettaként vagy injektálható oldatként adjuk be.

Továbbá, példaként a találmány szerinti vegyületek konkrét gyógyászati készítményeit ismertetjük, amelyek a találmány részét képezik.

Az injektálható készítmény (im/iv) példája

$(\pm)$ -5- $\{\alpha$ -[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát	50 mg
Nátrium-hidroxid 0,1 M	pH=6
Víz injektáláshoz	1 ml

A tablettá-beadású készítmény példája

(±)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát	400 mg
Nátrium-kroszkarmellóz (Ac-Di-Sol)	32 mg
Kolloidális szilícium-dioxid (Aerosil 200)	8 mg
Magnézium-sztearát, NF	16 mg
Povidon K-30	40 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel PH-102)	146 mg
Laktóz-monohidrát (Farmatose 200M)	158 mg
Összesen	800 mg

A kapszula-kiszerezés példája

(±)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát	200 mg
Kolloidális szilícium-dioxid	0,8 mg
Magnézium-sztearát	2,4 mg
Laktóz	276,8 mg
Összesen	480 mg

Szabadalmi igénypontok

1. A (I) általános képletű aril-(vagy heteroaril-)azolil-karbinol-származékok vagy azok fiziológiailag elfogadható sóinak alkalmazása légúti
5 betegségek, különösen köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdő-légúti betegségek, allergiás rhinitis és asztma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására emlősökben, ezen belül emberben – a képletben

Ar jelentése fenilcsoport vagy tienilcsoport helyettesítés nélkül vagy 1, 2
vagy 3 azonos vagy eltérő helyettesítővel, amelyek a fluorid-, a klorid-, a
10 bromid-, a metil-, a trifluor-metil- és a metoxicsoport közül vannak kiválasztva,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése 1-4 szénatomos dialkil-, 2-3 szénatomos amino-alkil- vagy 2-3
szénatomos azoheterociklil-alkil-csoport, és

15 Het jelentése olyan 5-tagú aromás, nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, amely 1-3 nitrogénatomot tartalmaz, és amely helyettesítetlen vagy adott esetben helyettesítve van 1 vagy 2 fluorid-, klorid-, bromid- és/vagy metilcsoporttal.

20 2. A (I) általános képletű vegyületek 1. igénypont szerinti alkalmazása légúti betegségek, különösen köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, allergiás rhinitis és asztma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására emlősökben, ezen belül emberben – a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom vagy metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-,
25 izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport.

3. A (I) általános képletű vegyületek 1. igénypont szerinti alkalmazása légúti betegségek, különösen köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, allergiás rhinitis és asztma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására
30 emlősökben, ezen belül emberben – a képletben



R₂ jelentése dimetil-amino-etil-, dimetil-amino-propil-, dietil-amino-etil-, piperidinil-etil-, morfolinil-propil- vagy pirrolidinil-etil-csoport.

4. A (I) általános képletű alábbi vegyületek 1. igénypont szerinti alkalmazása köhögés, bronchitis, krónikus elzáródásos tüdőbetegségek, allergiás rhinitis és asztma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására emlősökben, ezen belül emberben:

- (±)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol,
- (±)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- 10 (+)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol,
- (-)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol,
- (+)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (-)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-benzil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (±)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol,
- 15 (±)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (+)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol,
- (-)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol,
- (+)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol-citrát,
- (-)-5-{α-[2-(dimetil-amin)-etoxi]-2-tienil-metil}-1-metil-1H-pirazol-citrát.

20

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivő

oldal nyolc

2004. 05. 17.

PL

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

