

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

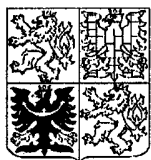
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3559-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9601708**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/SE97/00673**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/41858**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/495
A 61 K 31/505

(71) Přihlášovatel:

PHARMACIA & UPJOHN AB, Stockholm, SE;

(72) Původce:

Björk Anders, Bjärred, SE;

(74) Zástupce:

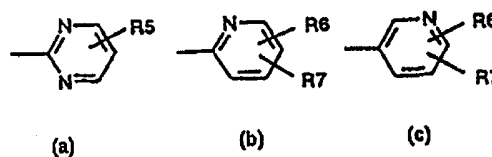
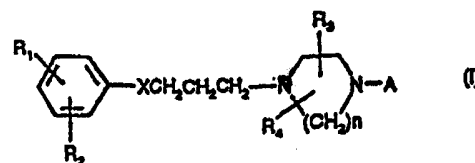
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pyridil a pyrimidylpiperaziny pro léčení
poruch způsobených odejmutím drogy**

(57) Anotace:

Použití sloučeniny obecného vzorce /I/ a jejích farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou, kde R_1 je buď halogen, nebo vodík a R_2 je halogen; X je CH_2 , O nebo S ; R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku nebo nižšího alkylu; n je 2 nebo 3; A je vybrán z pyrimidyl- nebo pyridylskupin vzorce /a/, /b/ nebo /c/, kde R_5 je vybrán z vodíku, nižšího alkylu nebo halogenu; R_6 a R_7 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu, halogenu, nižší alkoxy, hydroxy, kyano, nitro, trifluormethyl, $COOR_8$, $COOR_9R_{10}$ nebo COB ; pro výrobu léku pro zmírnění nebo pro prevenci abstinenčního syndromu vzniklého v důsledku závislosti na léku nebo na návykové látce nebo pro její léčbu.



CZ 3559-98 A3

Pyridyl- a pyrimidyloperaziny pro léčení poruch způsobených odejmutím drogy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového použití jistých pyridyl- a pyrimidyloperazinů substituovaných v 1-pozici piperazinového kruhu aralkyl-, aryloxyalkyl- nebo arylthioalkylskupinou v léčbě závislostí na návykových látkách. Přesněji se tento vynález týká zmírnění abstinčních příznaků a modifikace chování při vyhledávání léku.

Dosavadní stav techniky

Léková závislost je mimořádně obtížně překonatelná. Toto platí, ať se jedná o závislost na ethanolu, amfetaminu, barbiturátech, benzodiazepinech, kokainu, nikotinu, opiátech a fencyklidinu a nebo o jinou závislost. Existuje proto potřeba činidla snižujícího nebo překonávajícího takovou toxikomanii a, pokud možno redukujícího nebo eliminujícího příznaky spojené s odebráním takových léků nebo substancí, které jsou předmětem toxikomanie.

Různé třídy neuronálních receptorů a neurotransmiterů v mozku se předpokládá účastní v komplexním mechanismu odpovědném například za nutkavé pití alkoholu. Experimentální zjištění upřednostňují opiátové, dopaminergní, serotoninergní a benzodiazepinové podtypy receptorů.

Na základě velkého počtu farmakologických a genetických

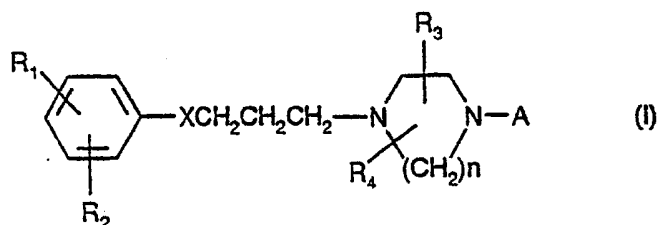
studií bylo zjištěno, že neurony obsahující serotonin (5-HT) v limbickém středním mozku a drahách limbický systém-přední mozek, se pravděpodobně účastní, částečně, v základním mechanismu odpovědném například za pití alkoholu.

Buspiron (Merck index 11. vydání, č. 1493), parciální 5-HT_{1A} agonista, byl shledán účinným v léčbě úzkosti. Bylo popsáno, že buspiron významně snižuje konzumaci alkoholu u opic. V klinickém pokusu srovnávajícím buspiron a placebo u jedinců závislých na alkoholu byl nižší stupeň opilství ve skupině léčené buspironem, u které bylo také popisováno méně známek neodolatelné chuti po alkoholu.

Bylo popsáno, že amperozid (The Merc Index 11. vydání, č. 612), antagonist 5-HT₂, významně snižuje příjem alkoholu u krys bez ovlivnění příjmu potravy a tělesné hmotnosti (Myers a kol., Pharmacol. Biochem. Behav. 43: 661 - 667, 1992). Také bylo popsáno, že bisfenylalkyl-2-pyridinyl-piperazinový derivát FG5893 má podobný účinek jako amperozid (Singh a kol., Alcohol 10: 243 - 248, 1993).

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že sloučeniny podle obecného vzorce (I)



a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou,

kde

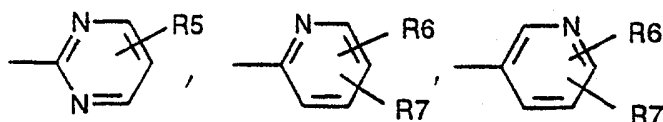
R_1 je buď halogen, nebo vodík a R_2 je halogen;

X je CH_2 , O nebo S;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku nebo nižšího alkylu;

n je 2 nebo 3;

A je vybrán z následujících pyrimidyl- nebo pyridylskupin;



kde

R_5 je vybrán z vodíku, nižšího alkylu nebo halogenu;

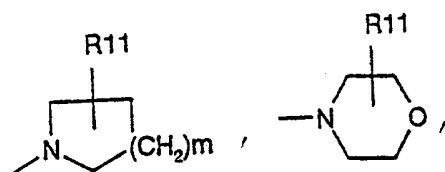
R_6 a R_7 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu, halogenu, nižší alkoxy, hydroxy, kyano, nitro, trifluormethyl, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$ nebo COB;

kde R_8 je vodík nebo nižší alkyl;

R_9 a R_{10} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu a cykloalkylu;

B je vybrán z

24.03.99



kde m je 1, 2, 3 nebo 4;

R_{11} je vybrán z vodíku nebo nižšího alkyly, kde při použití ve výše uvedených definicích znamená termín nižší alkyl uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku;

cykloalkyl zahrnuje cyklické uhlovodíkové skupiny mající od 3 do 8 atomů uhlíku;

nižší alkoxy zahrnuje alkoxy skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku;

halogen znamená F, Cl a Br,

jsou překvapivě účinné a specifické v léčbě jedinců závislých na lécích nebo návykových látkách, trpících příznaky spojenými s odebráním takových léků nebo návykových látek. Tento objev otevírá nový způsob pro léčbu lékových závislostí, jako je závislost na alkoholu, halucinogenech, slabých sedativech, nikotinu, opiatech a stimulantech.

Výše uvedený termín "farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami" zahrnuje ty soli, které jsou získány reakcí základní formy aktivní přísady obecného vzorce (I) s vhodnými kyselinami, jako jsou například anorganické kyseliny, například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná a kyselina fosforečná, nebo

organické kyseliny, například kyselina octová, kyselina propanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová a kyselina pamová. Naopak, soli mohou být přeměněny na volnou bazi reakcí s vhodným alkalickým činidlem.

Sloučeniny obecného vzorce (I), stejně jako jejich použití v jiných oblastech medicíny, jsou známy z dřívějších (viz US patent č. 5 034 390, který je zde uveden jako odkaz).

Výhodné substance podle předkládaného vynálezu mají monoarylbutoxylový postraní řetězec. Substance podle WO 93/20821 mají diarylbutoxylový postraní řetězec. Tento chemický rozdíl způsobuje signifikantní rozdíl ve farmakologickém účinku příslušných substancí - viz dále v příkladech, tabulka 2.

Dvacet let výzkumů prokázalo, že léky nebo návykové látky, které jsou užívány lidmi, jsou obvykle vyhledávané laboratorními zvířaty. Ethanol, amfetamin, barbituráty, benzodiazepiny, kokain, nikotin, opiáty a fenylcyclidin - to je pouze několik příkladů látek užívaných lidmi a vyhledávaných zvířaty ve zvířecích modelech. Hodnota zvířecích modelů pro výzkum farmakologických a behaviorálních mechanismů odpovědných za lékovou závislost byla opakovaně prokázána. Skutečně, zvířecí modely jsou naším jediným prostředkem pro výzkum sloučenin pro zmírnění nebo modifikaci vyhledávání léku. V souvislosti s tím zde existuje významný experimentální důkaz podporující hypotézu, že v mozku kmenu existuje společný mechanismus pro návykový proces,

který je odpovědný za predispozici k abusu výše uvedených léků.

Léková závislost obsahuje dvě významné charakteristiky, chronické nutkavé a nekontrolovatelné užívání léků a abstinenční syndrom při ukončení požívání léku. Studie ukázaly, že osoba závislá na alkoholu často také podléhá závislosti na jiných návykových látkách, například na kokainu. Subjektivní účinky těchto dvou látek u závislého jedince mohou být často spíše podobnější, než odlišné. Návykové látky mají různé účinky na několik neurotransmiterů a systémů, které nakonec vedou k produkci příjemného pocitu, který je mnoha jedinci dychtivě vyhledáván. Toto často případně vyvolává závislost, která je spojena se sociálními zdravotními následky.

Biologické teorie lékového "posílení" objevily, že požívání takových návykových léků, jako je například ethanol, kokain a nikotin, přímo nebo nepřímo aktivuje centrální "substráty odměny", které zprostředkují motivované chování a posílení. Významné důkazy ukazují na účast mesokortiko-limbického dopaminového systému ve zprostředkování akutních účinků těchto návykových léků. Proto zde existuje významný důkaz, který ukazuje na společný biologický základ pro "posílení" vzniklé v důsledku požívání ethanolu a jiných návykových látek včetně kokainu a nikotinu.

Předkládaný vynález se týká způsobu pro léčbu závislosti na návykových látkách, ve kterém je pacientovi s návykem podáno terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli

s kyselinou. Přesněji se vynález týká zmírnění nebo prevence abstinenciho syndromu vzniklého v důsledku závislosti na léku nebo návykové látce a/nebo potlačení závislosti na léku nebo návykové látce.

Opakované podání jistých léků jako je alkohol, halucinogeny, slabá sedativa, nikotin, opiaty a stimulancia subjektu může vést k fyzikální a/nebo psychologické závislosti na tomto léku nebo látce. Pokud je lék nebo látka odeprěna závislému subjektu, pak se u subjektu vyvinou určité příznaky zahrnující poruchy spánku a nálady a intenzivní touhu po léku nebo návykové látce. Tyto příznaky mohou být ve spojitosti s předkládaným vynálezem dohromady popsány jako abstinenciho syndrom.

Ačkoliv jsou medikamentosní terapie závislosti na návykových látkách dostupné, zůstávají významně neúčinné a nespecifické a proto existuje potřeba jejich zlepšení. Anorektické a jiné účinky blokátorů vychytávání 5-HT a buspironu tvoří hlavní překážku jejich klinického použití. Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce (I) jsou jak chemicky, tak farmakologicky odlišné od těchto léčiv, což naznačuje možnost jejich použití pro léčbu lékové závislosti. Sloučeniny obecného vzorce (I) představují novou třídu psychotropních činidel tím, že mají vysokou afinitu pro jak 5-HT_{1A}, tak pro 5-HT₂ receptory a tím, že mají nízké nebo střední charakteristiky inhibice vychytávání 5-HT.

Výhodnou sloučeninou je (1-(4-(p-fluorfenyl)-butyl)-4-(6-methyl-2-pyridinyl)piperazin fumarat, zde označený jako sloučenina A. Následující příklady jsou míněny jako ilustrace

předkládaného vynálezu bez omezení jeho rozsahu.

Příklady provedení vynálezu

Afinita sloučeniny A a jiných léků působících na serotoninergních receptorech byla určena podle standartních postupů. Výsledky jsou presentovány v tabulce 1, dále.

Tabulka 1 - Afinita léku pro podtypy serotoninergních receptorů

Sloučenina	K _i hodnoty, nM	
	5HT _{1A} Místa ^{a)}	5-HT _{2A} Místa ^{b)}
Sloučenina A	0,9	10
Sloučenina B ^c	1,7	1,6
Amperozid	805	16
Buspiron	15	819
FG5893 ^d	0,7	4,0

a) Radioligand: ³H-8-OH-DPAT Tkáň: hippocampus

b) Radioligand: ³H-ketanserin Tkáň: mozková kůra

c) Chemický název: 1-(4-(p-fluorfenyl)-butyl)-4-(3-ethoxy-2-pyridinyl)-piperazin fumarat

d) Chemický název: 2-(4-(4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl)-1-piperazinyl)-3-pyridin-kyselina karboxylová, methylester dichlo-

ridethylat

Pro demonstraci toho, že chemické rozdíly mezi sloučeninami podle WO 93/20821 a sloučeninami podle předkládaného vynálezu způsobují různé farmakologické účinky bylo hodnoceno vychytávání (3H)-5-HT. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2, dále.

Tabulka 2 - Vychytávání (3H)-5-HT synaptosomy frontální kůry mozkové krysy

Sloučenina	IC ₅₀ (μM)
Sloučenina A	12
Amperozid	0,32
Buspiron	22
FG5893	0,08

IC₅₀ je koncentrace léku, která inhibuje vychytávání o 50%.

Účinky léků na příjem alkoholu

Pro další ilustraci výhodných farmakologických vlastností sloučenin obecného vzorce (I) byl určen účinek systemově podané sloučeniny A na krysy preferující alkohol (P). Vzhledem k charakteru jejich pití se zdá, že P zvířata představují validní genetický model pro napodobení lidského alkoholismu (McBride a kl., Alcohol 7: 199 - 205, 1990; Lankford a kol., Pharmacol. Biochem. Behav. 8: 293 - 299, 1991). Po stabilizaci maximálních preferovaných koncentrací

alkoholu v průběhu čtyřech dní byla podávána sloučenina A v dávce 2,5 a 10 mg/kg dvakrát denně po dobu čtyř následujících dní. Zatímco kontrolní injekce salinického roztoku byly bez efektu na konzumaci alkoholu, v průběhu podávání obou dávek sloučeniny A se významně redukoval příjem alkoholu jak ve smyslu absolutním, g/kg, tak ve smyslu poměru alkoholu ku celkovému příjmu tekutin. Nejvyšší dávka sloučeniny A redukovala příjem alkoholu o >40%. Během pěti následujících dnů po podávání sloučeniny A se příjem alkoholu u krys obnovil, nicméně, stále zůstal nižší než byl příjem před léčbou. Kromě toho, každá dávka zvyšovala v průběhu podávání injekcí příjem potravy a vody nad úroveň před léčbou. Po injekcích sloučeniny A se příjem potravy a vody vrátil na úroveň před podáním léku.

Sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich adiční soli s kyselinami jsou proto indikovány pro použití ve zmírnění abstinenčních příznaků a pro modifikaci vyhledávání léčiva.

Účinná množství sloučenin obecného vzorce (I) a jejich adičních solí s kyselinami jsou výhodně podány pacientům, kteří potřebují takovou léčbu, obvyklými způsoby podání a jsou formulovány v obvyklých farmaceutických přípravcích obsahujících účinné množství aktivní složky a vhodný farmaceuticky přijatelný nosič. Takové přípravky mohou mít různé formy, například to mohou být roztoky suspenze, emulze, tablety, kapsle a prášky připravené pro orální podání, náplasti pro transdermální podání a sterilní roztoky pro parenterální podání.

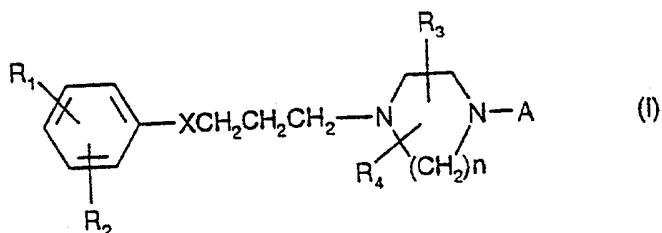
Vhodná denní dávka pro léčbu závislostí na návykových

látkách se bude pohybovat v rozmezí od 0,1 mg/kg do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti, přesněji od 0,1 mg/kg do 2 mg/kg tělesné hmotnosti, podle určitého léčeného stavu, věku a hmotnosti určitého pacienta a odpovědi určitého pacienta na medikaci. Přesná jednotlivá dávka, stejně jako denní dávka, bude určena podle standartních lékařských zásad lékařem.

Také se předpokládá použití různých aditiv pro zvýšení stability nebo pro snadnější podání léku. Farmaceutické přípravky mohou také obsahovat další terapeuticky použitelné substance jiné než sloučeniny obecného vzorce (I).

Patentové nároky

1. Použití sloučeniny obecného vzorce (I)



a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou,

kde

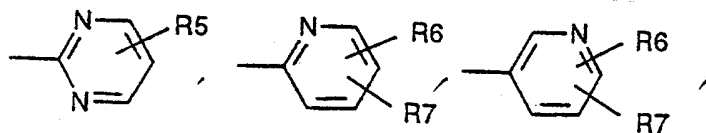
R_1 je buď halogen, nebo vodík a R_2 je halogen;

X je CH_2 , O nebo S ;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku nebo nižšího alkyly;

n je 2 nebo 3;

A je vybrán z následujících pyrimidyl- nebo pyridylskupin:



kde

24.03.99

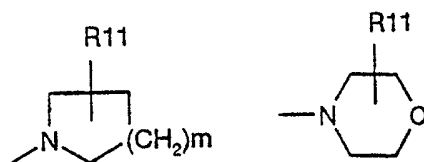
R_5 je vybrán z vodíku, nižšího alkylu nebo halogenu;

R_6 a R_7 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu, halogenu, nižší alkoxy, hydroxy, kyano, nitro, trifluormethyl, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ nebo COB;

kde R_8 je vodík nebo nižší alkyl;

R_9 a R_{10} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu a cykloalkylu;

B je vybrán z



kde m je 1, 2, 3 nebo 4;

R_{11} je vybrán z vodíku nebo nižšího alkylu, kde při použití ve výše uvedených definicích znamená termín nižší alkyl uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku;

cykloalkyl zahrnuje cyklické uhlovodíkové skupiny mající od 3 do 8 atomů uhlíku;

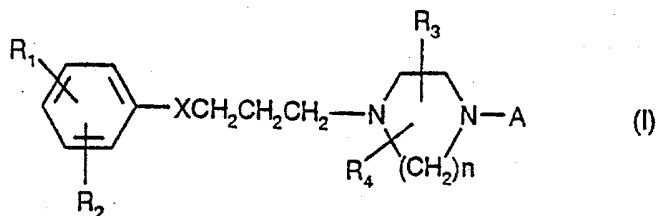
nižší alkoxy zahrnuje alkoxy skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku;

halogen znamená F, Cl a Br,

24.03.99

pro výrobu léku pro zmírnění nebo pro prevenci abstinenčního syndromu vzniklého v důsledku závislosti na léku nebo na návykové látce a/nebo pro potlačení závislosti na lécích nebo na návykových látkách.

2. Způsob pro zmírnění nebo pro prevenci abstinenčního syndromu vzniklého v důsledku závislosti na léku nebo na návykové látce a/nebo pro potlačení závislosti na lécích nebo na návykových látkách v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I)



a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou,

kde

R_1 je buď halogen, nebo vodík a R_2 je halogen;

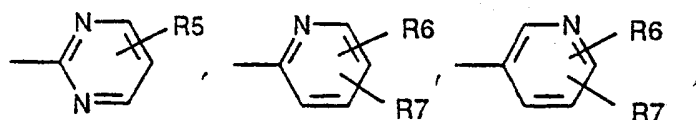
X je CH_2 , O nebo S ;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku nebo nižšího alkylu;

n je 2 nebo 3;

A je vybrán z následujících pyrimidyl- nebo pyridyl-

skupin:



kde

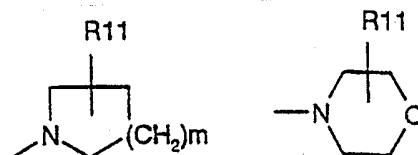
R_5 je vybrán z vodíku, nižšího alkylu nebo halogenu;

R_6 a R_7 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu, halogenu, nižší alkoxy, hydroxy, kyano, nitro, trifluormethyl, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ nebo COB;

kde R_8 je vodík nebo nižší alkyl;

R_9 a R_{10} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, nižšího alkylu a cykloalkylu;

B je vybrán z



kde m je 1, 2, 3 nebo 4;

R_{11} je vybrán z vodíku nebo nižšího alkylu, kde při použití ve výše uvedených definicích znamená termín nižší alkyl uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku;

cykloalkyl zahrnuje cyklické uhlovodíkové skupiny mající

24.03.99

od 3 do 8 atomů uhlíku;

nižší alkoxy zahrnuje alkoxyskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají od 1 do 5 atomů uhlíku;

halogen znamená F, Cl a Br.

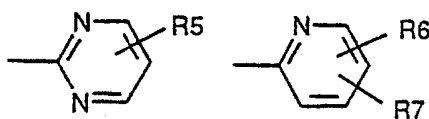
3. Použití podle nároku 1, kde

R_1 je vodík a R_2 je halogen, zejména F;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku nebo nižšího alkylu;

n je 2;

A je



4. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že

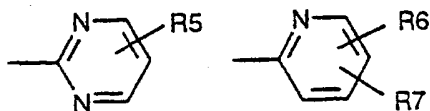
R_1 je vodík a R_2 je halogen, zejména F;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku nebo nižšího alkylu;

n je 2;

A je

24.03.99

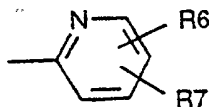


5. Použití podle nároku 1, kde

R_1 je vodík a R_2 je F; X je CH_2 ;

R_3 a R_4 jsou vodík; n je 2;

A je



6. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e
t í m, že

R_1 je vodík a R_2 je F; X je CH_2 ;

R_3 a R_4 jsou vodík; n je 2;

A je

