

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

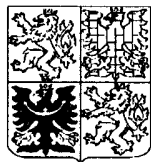
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3594-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 11. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.11.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9524185**

(33) Země priority: **GB**

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

(86) PCT číslo: **PCT/DK96/00467**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/19925**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 215/12

C 07 D 215/18

A 61 K 31/47

(71) Přihlášovatel:

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD.
A/S (LOVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), Ballerup,
DK;

(72) Původce:

Rachlin Schneur, Horsholm, DK;
Kirstein Dorte, Lyngby, DK;

(74) Zástupce:

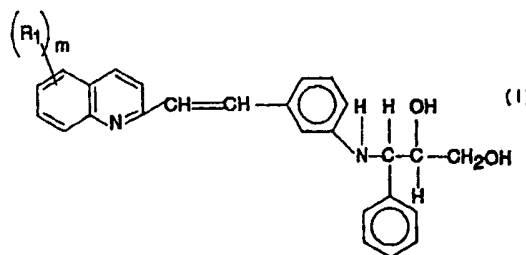
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

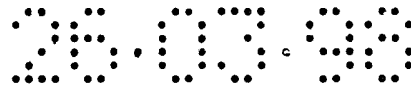
**Chinolinové deriváty obsahující diol jako
antagonisté leukotrienu**

(57) Anotace:

Řešení se týká dosud neznámých sloučenin
vzorce I ve kterém R+ znamená vodík nebo ha-
logen, výhodně fluor nebo chlor a m je 0,1
nebo 2. Tyto sloučeniny mají význam v hu-
mánní a veterinární praxi jako antagonisté
leukotrienu.



CZ 3594-97 A3



Chinolinové deriváty obsahující diol jako antagonisté leukotrienu

Oblast techniky

Vynález se týká dosud neznámých sloučenin vhodných v humánní a veterinární terapii, jejich farmaceuticky přijatelných solí, jejich bioreverzibilních derivátů, způsobů přípravy těchto uvedených nových sloučenin, farmaceutických kompozic obsahujících tyto nové sloučeniny, dávkových jednotek těchto kompozic a způsobů léčení pacientů za použití uvedených kompozic a dávkových jednotek.

Dosavadní stav techniky

Leukotrieny, které se tvoří přes 5-lipogenasový cyklus metabolismu kyseliny arachidonové jsou zapojeny do různých patofyziologických stavů, jako je bronchokonstrikce, exudace plasmy, spasmus koronárních arterií, leukocytová chemotaxe a neutrofilní degranulace¹. Proto existuje vážný důvod vývoje sloučenin které antagonizují účinky leukotrienů.

Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/DK93/00254 (publikace č.WO94/03431) popisuje sérii chinolyl-substituovaných N-fenyl-substituovaných isoserinů které mají antagonistickou aktivitu vůči leukotrienu.

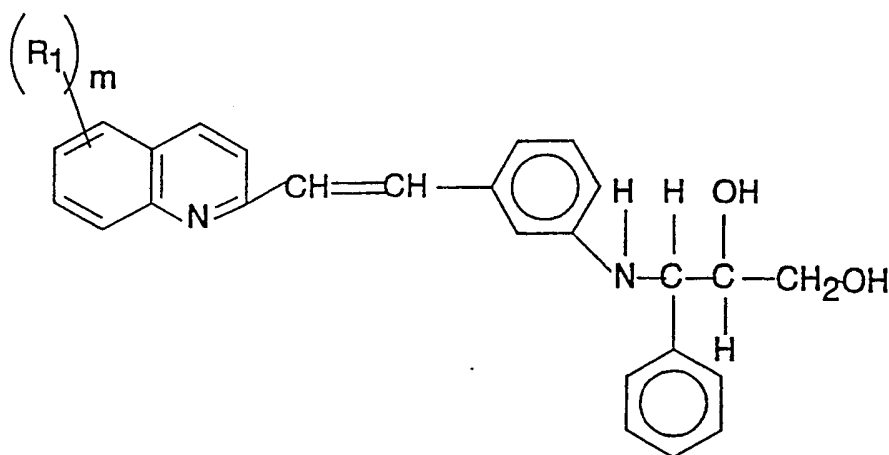
Nyní bylo s překvapením zjištěno, že nové diol-obsahující sloučeniny podle obecného vzorce I jsou velmi účinnými antagonisty, zejména v přítomnosti lidského serové albuminu, a

25.03.99

mají výbornou biologickou dostupnost a prodlouženou účinnost in vivo.

Podstata vynálezu

Uvedené sloučeniny mají obecný vzorec I



kde R_1 znamená vodík nebo halogen, výhodně fluor nebo chlor, a m je 0, 1 nebo 2.

Sloučeniny popisované v této přihlášce obsahují více asymetrických center a mohou tak poskytovat stereoisomery. Tento vynález zahrnuje všechny tyto možné stereoisomery rovněž jako jejich racemické a stereochemické směsi.

Uvedené soli sloučenin vzorce I lze připravit s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, a jodovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová,



kyselina citronová, kyselina vinná a kyselina maleinová.

5-lipogenasové inhibitory a antagonisté leukotrienu mají potenciální účast v terapii chorob jako je astma, alergie, revmatoidní artritida, spondyloartritida, dna, aterosklerosa, proliferativní a zánětlivé kožní choroby jako je psoriasis a atopická dermatitida, chronická zánětlivá střevní choroba a další zánětlivé stavy, angiospasmus spojený s anginou pectoris, pulmonární hypertenze, cystická fibrosa, respirační úzkostný syndrom dospělých, ischemické a reperfusní poruchy, migrenová bolest hlavy atd.². Identifikace specifických 5-lipogenasových inhibitorů a antagonistů leukotrienu je tak novým přiblížením s velmi širokými důsledky při léčbě různých klinických chorob.

Antagonisty leukotrienu lze identifikovat pozorováním kontrakcí vyvolaných na prouzcích ilea preparovaných z morčete, suspendovaných ve fyziologickém pufru přídávkem čistého leukotrienu D₄ (LTD₄)³. Jestliže se k preparovanému ileu přidají sloučeniny podle vynálezu před přídávkem LTD₄ objeví se specifická inhibice LTD₄ vyvolané kontrakce. Tato inhibice se objevuje při koncentracích již tak nízkých jako je 0,1–1 nM. Na druhé straně nejsou těmito sloučeninami inhibovány kontrakce vyvolané histaminem 10⁻⁷ M a to ani v mikromolárních koncentracích.

Důležité je hodnocení vazebných vlastností

2/

3/ I.Ahnfelt-Rønne, D.Kirstein a C.Kaergaard-Nielsen, European J-Pharmacol. 155 (1988) 117.



leukotrienových antagonistů z hlediska jejich inhibice kontrakce hladkého svalstva. Studii vazby na receptor lze provést s plicními membránami morčat v přímém kompetitivním stanovení vazby mezi antagonistou leukotrienu a [³H]LTD₄ na LTD₄ receptor^{3,4}. Hodnota pIC₅₀ se stanoví jako záporný logaritmus molární koncentrace antagonisty inhibujícího [³H]LTD₄ vazbu o 50 %. Hodnoty pIC₅₀ sloučenin podle vynálezu jsou stejné nebo vyšší než jsou hodnoty referenční sloučeniny SR3040⁵ (viz tabulka I).

Tabulka I

Vazba [³H]LTD₄ na plicní membrány morčat za nepřítomnosti nebo v přítomnosti 0,1 % lidského serového albuminu (pIC₅₀, průměr ± SD (n) nebo jednotlivé hodnoty).

Sloučenina	Nepřítomnost albuminu	Přítomnost albuminu
příklad 7	8,8 ± 0,1 (3)	9,1 ± 0,1 (3)
příklad 8	9,0 ± 0,3 (3)	9,3 ± 0,2 (3)
příklad 5	8,4 ± 0,1 (3)	8,6 ± 0,1 (3)
příklad 6	8,8 ± 0,5 (3)	8,8 ± 0,4 (3)
příklad 3	8,3 - 8,2	8,4 - 8,6
příklad 4	8,4 - 8,4	8,9 - 8,7
SR3040 ⁵	8,9 ± 0,3 (3)	8,8 ± 0,1 (3)

⁴/ S.Mong, H.-L.Wu, M.O.Scott, M.A.Lewis, M.A.Clarke, B.M. Weichman, C.M.Kinzig, J.G.Gleason a S.T.Crooke, J.Pharmacol. Exp.Ther.234 (1985) 316.

⁵/ Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/DK93/00254 (publikace č. WO 94/03431), příklad 18.



Leukotrienový antagonistický efekt byl testován in vivo pomocí LTD₄ indukované bronchokonstrikce na anestetizovaných morčatech³. Uvedené sloučeniny byly podávány intravenosně 10 minut, orálně 24, 48 a 72 hodin před bronchokonstrikcí. Hodnoty ED₅₀ představují dávku, inhibující leukotriem vyvolanou bronchokonstrikci o 50 %. Hodnoty ED₅₀ byly vypočteny pomocí regresní analýzy 2 - 3 dávek. V následující tabulce II jsou uvedeny výsledky tohoto testu.

Tabulka II

Sloučenina	ED ₅₀ mg/kg i.v 10 min	ED ₅₀ mg/kg p.o. 4 h	ED ₅₀ mg/kg p.o. 24 h	ED ₅₀ mg/kg p.o. 48 h	ED ₅₀ mg/kg p.o. 72 h
příklad 7	0,058	1,64	4,64	9,73	>30
příklad 8	0,18	-	14,93	>30	-
příklad 3	0,30	0,956	20,32	-	-
příklad 4	0,35	3,63	8,66	>30	-
SR3040 ⁵	0,008	18,07	>30	-	-

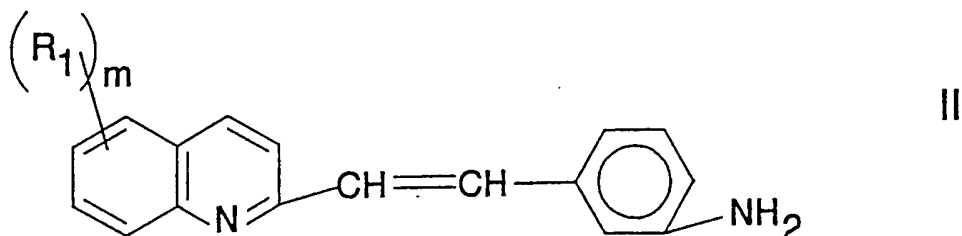
- = neprovedeno

Při srovnání s SR3040 jsou sloučeniny podle vynálezu výhodnější.

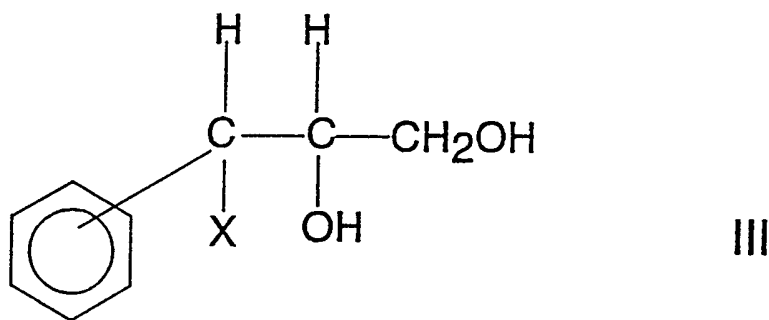
Tento vynález se týká rovněž způsobu přípravy těchto sloučenin.

Podle jednoho provedení amin vzorce II

25.03.98



ve kterém R_1 m má výše uvedené významy se nechá reagovat se sloučeninou vzorce III

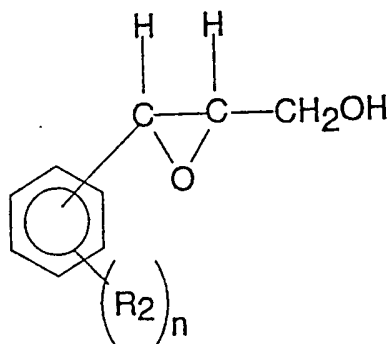


ve které X je schopný tvořit "dobře odštěpitelnou skupinu" a X tedy znamená například atom halogenu jako je chlor, brom, nebo jod, nebo alkyl- nebo arylsulfonyloxyskupina, ale je možné použít i další odštěpitelné skupiny jako je alkylsulfatová skupina, chlorsulfonyloxyskupina, alkylsulfitová skupina, mono- nebo dialkylfosfatová skupina nebo nitratová skupina, za vzniku sloučeniny vzorce I.

25.03.99

Reakce se provede ve vhodném inertním organickém rozpouštědle jako dimethylformamid, ale lze použít i jiná vhodná rozpouštědla. Reakce se výhodně provede při teplotě místnosti, ale v některých případech je výhodné ochladit reakční směs pod teplotu místnosti nebo zahřát reakční směs nad teplotu místnosti až do teploty varu použitého rozpouštědla, a to v závislosti na podstatě použitých reagujících látek vzorce II a vzorce III. Surové reakční produkty vzorce I se oddělí filtrací, nebo se po naředění s vodou extrahují z reakční směsi vhodným rozpouštědlem jako je diethylether, ethylacetat, dichlormethan nebo chloroform. Tyto produkty se pak přečistí například rekrystalizací nebo chromatografií.

Podle dalšího provedení, amin vzorce II reaguje se sloučeninou vzorce IV



IV

ve kterém R^2 a n mají výše uvedené významy.

Tato reakce se provede buď ve vhodném inertním organickém rozpouštědle jako je methanol, ethanol, dimethylformamid nebo triamid kyseliny hexamethylfosforečné, nebo ve vodě, nebo v jejich směsích. Reakce se provede při teplotě okolo teploty místnosti nebo nad ní až do teploty varu použitého



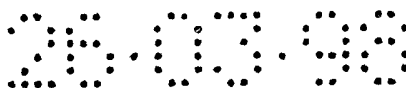
rozpouštědla. V některých případech může být však výhodné ochladit reakční směs pod teplotu místnosti v závislosti na podstatě použité sloučeniny vzorce IV. Izolace a přečištění produktů se provede výše popsáním způsobem.

Uvedené sloučeniny jsou určeny pro použití ve farmaceutických kompozicích, vhodných pro léčení výše zmíněných chorob.

Množství sloučeniny vzorce I (dále označované jako účinné složky) potřebné pro terapeutický účinek bude se ovšem měnit v závislosti na konkrétní sloučenině, způsobu podání a savci který je léčen. Vhodná dávka sloučeniny vzorce I pro systemickou léčbu je 0,1 až 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti, nejvýhodnější dávka je 0,2 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti savce podávaná jednou nebo vícekrát denně.

U přípravků ve formě sprejů, je vhodná antiastmatická dávka sloučeniny vzorce (I) 1 μ g až 5 mg sloučeniny na kilogram tělesné hmotnosti, nejvýhodnější dávka je 1 μ g až 1 mg/kg tělesné hmotnosti savce, například od 1 μ g do 0,5 mg/kg.

Přestože je možné aby účinná složka byla podávána samotná jako chemikálie, výhodné je její použití ve formě farmaceutického přípravku. Výhodně účinná složka tvoří od 0,1 do 100 % hmotnostních přípravku. Výhodně dávkové jednotky přípravku obsahují mezi 0,07 mg až 1 g účinné složky. Pro topické podání účinná složka výhodně tvoří od 1 % do 2 % hmotnostních přípravku ale účinná složka může tvořit 10 % hmotn./hmotn. Přípravky vhodné pro nasální nebo bukalní podání mohou obsahovat 0,1 až 20 % hmotn./hmotn., například asi 2 % hmotn./hmotn. účinné složky.



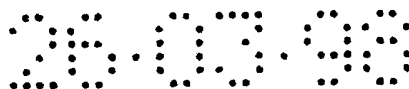
Výraz "dávková jednotka" znamená jednotnou, t.j. jednotlivou dávku kterou je možné podat pacientovi a s kterou lze snadno zacházet a balit ji, přičemž dávková jednotka si uchovává fyzikální a chemickou stabilitu a obsahuje buď účinnou složku jako takovou nebo její směs s pevnými nebo tekutými farmaceutickými ředidly nebo nosiči.

Tyto přípravky, jak pro veterinární tak pro humánní lékařské použití podle vynálezu obsahují účinnou složku ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem a případně dalším terapeutickým prostředkem (prostředky). Tento nosič musí být "přijatelný" ve smyslu kompatibility s ostatními složkami přípravku a nesmí poškozovat příjemce.

Tyto přípravky zahrnují přípravky ve vhodné formě pro orální, oftalmické, rektální, parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenosního), trandermální, intrartikulární, topické, nasální a bukální podání.

Tyto přípravky lze výhodně poskytnout v jednotkové dávkové formě a lze je připravit kterýmkoli ze způsobů dobře známých v oboru farmacie. Všechny tyto způsoby zahrnují stupeň uvedení účinné složky ve spojení s nosičem který zahrnuje jednu nebo více pomocných přísad. Obecně se tyto přípravky připraví homogenním a dokonalým spojením účinné složky s tekutým nosičem nebo jemně děleným pevným nosičem, nebo s oběma, a potom tvarováním produktu, je-li to žádoucí, do požadované formy přípravku.

Přípravky podle vynálezu vhodné pro orální podání mohou být ve formě dělených jednotek jako jsou tobolky, sáčky, tablety nebo pastilky, z nichž každá obsahuje předem stanovené



množství účinné složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné nebo nevodné tekutině; ve formě emulze typu oleje ve vodě nebo emulze typu vody v oleji. Účinnou látku lze podávat také ve formách jako je bolus, lektvar nebo pasta.

Přípravky pro rektální podání mohou být ve formě čípku, do kterého je včleněna účinná složka s nosičem, nebo je lze podávat formou klystýru.

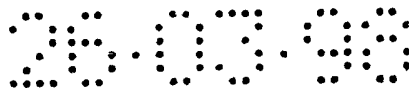
Přípravky vhodné pro parenterální podání výhodně zahrnují sterilní olejový nebo vodný přípravek obsahující účinnou složku, který je výhodně isotonický s krví příjemce.

Přípravky vhodné pro intraartikulární nebo oftalmické podání mohou být ve formě sterilního vodného přípravku obsahujícího účinnou složku, která může být v mikrokrytalické formě, například ve formě vodné mikrokrytalické suspenze. Pro použití účinné složky jak pro intraartikulární tak pro oftalmické podání lze využít liposomální přípravky nebo biologicky degradovatelné polymerní systémy.

Přípravky vhodné pro topické nebo oftalmické podání zahrnují tekuté nebo polotekuté přípravky jako je emulze typu olej ve vodě nebo emulze typu voda v oleji, masti nebo pasty; nebo roztoky nebo suspenze jako jsou kapky.

Přípravky vhodné pro podání do nosní nebo bukalní dutiny zahrnují přípravky ve formě prášku a sprejové přípravky, rozprašovací nebo s hnacím plynem, jako jsou aerosoly a atomizéry.

Další přípravky, vhodné pro nasální podání zahrnují jemné



prášky které se podávají způsobem, při kterém se prášek vtáhne nosem, t.j. rychlou inhalací nosním průchodem z kontejneru obsahujícího prášek a přiloženého k nosu.

Kromě výše zmíněných přísad, mohou přípravky podle vynálezu obsahovat jednu nebo více dalších přísad.

Tyto kompozice mohou dále obsahovat další terapeuticky účinné sloučeniny obvykle aplikované při léčbě výše zmíněných patologických stavů, například glukokortikoidy, antihistaminika, antagonisty aktivačního faktoru destiček (PAF), anticholinergní prostředky, methylxanthiny, β -adrenergní prostředky, salicylaty, indomethacin, flufenamat, naproxen, timegadin, soli zlata, penicilamin, prostředky pro snížení cholesterolu v seru, retinoidy, soli zinku a salicylazosulfapyridin (Salazopyrin).

Vynález je dále popsán následujícími příklady:

Příklady provedení vynálezu

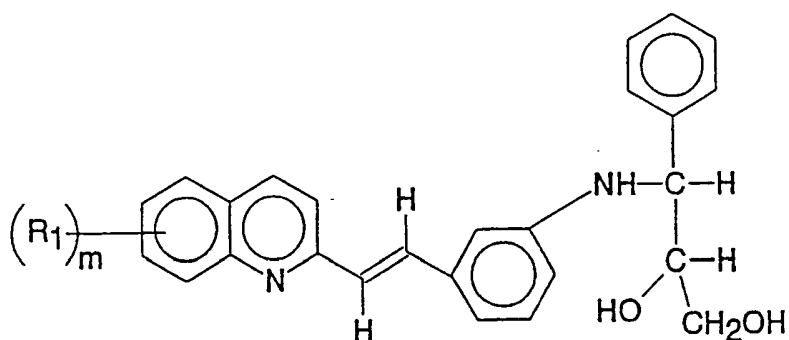
Příklad 1

(+)-2R,3R-E-3-N-[3-2-(chinolin-2-yl)ethenyl]-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol

Směs E-3-[2-(chinolin-2-yl)ethenyl]anilinu (0,5 g, 2 mmol) (porovnejte s EP 0 206 751 A Merck Frosst Canada Inc.) a (2R,3R-(+)-3-fenylglycidolu (Aldrich) (0,3 g, 2 mmol) v ethanolu (10 ml) se zahřívá 8 dní za teploty zpětného toku. Po ochlazení se vytvořená sraženina oddělí filtrací a promyje se ethanolem a etherem. Získá se titulní sloučenina o teplotě tání 164-166 °C a $[\alpha]_D^{20} = + 60,90$ (c=1,0, CH₃OH).

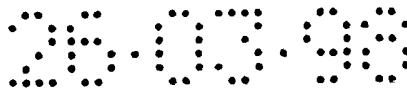
Příklad 2-8

Postupem podle příkladu 1 a za použití příslušných výchozích složek se připraví sloučeniny uvedené v tabulce III.



Tabulka III

Příklad č.	(R ₁) _m	Teplota tání (° C)	Konfigurace [α] _D
2	H	164-66	2S,3S -58,0° c=1, MeOH
3	7-Cl	185-86	2R,3R +59,5° c=1, MeOH
4	7-Cl	189-91	2S,3S -58,3° c=1, MeOH
5	7-F	172-74	2R,3R +57,5° c=1, MeOH
6	7-F	173-75	2S,3S -58,1° c=1, MeOH
7	6-F, 7-F	162-64	2R,3R +64,2° c=1, MeOH
8	6-F, 7-F	162-64	2S,3S -63,0° c=1, MeOH



Příklad 9

Tableta:

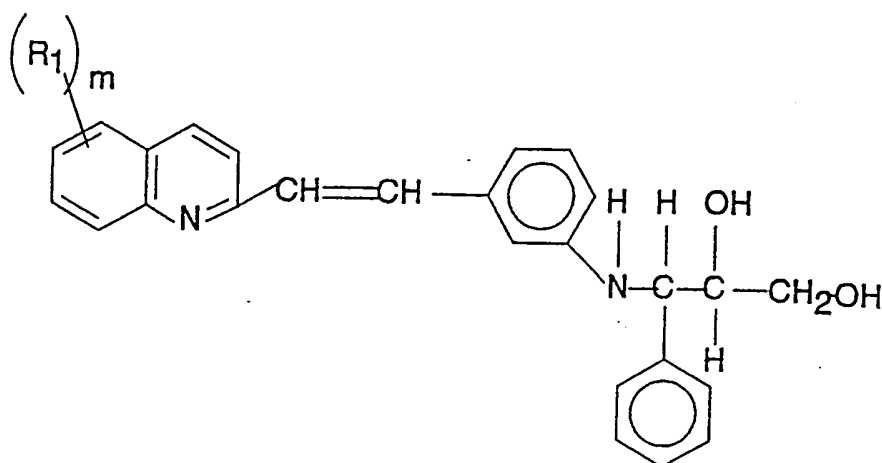
(+)-2R,3R-E-3-N-[3,2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl]-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol (účinná složka)	100 mg
laktosa	75 mg
škrob	12 mg
methylcelulosa	2 mg
sodná sůl karboxymethylcelulosity (CMC-Na)	10 mg
stearan hořečnatý	1 mg

Účinná složka, laktosa a škrob se ve vhodném mixéru smísí do homogenního stavu a zvlhčí se 5 procentním vodným roztokem methylcelulosity 15 cps. V mísení se pokračuje až se vytvoří granule. Je-li to žádoucí, mokřý granulát se prosije přes vhodné síto a vysuší se na obsah vody pod 1 % ve vhodném sušícím zařízení jako je sušárna s fluidním ložem nebo jiná sušárna. Vysušený granulát se přesije přes síto 1 mm a smísí se na homogenní směs s CMC-Na. Přidá se stearan hořečnatý a krátkou dobu se pokračuje v mísení.

Z tohoto granulátu se pomocí vhodného tabletovacího zařízení připraví tablety o hmotnosti 200 mg.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I

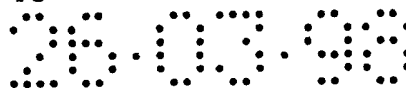


kde R_1 znamená vodík nebo halogen, výhodně fluor nebo chlor a m znamená 0, 1 nebo 2; a její farmaceuticky přijatelné, netoxické sole.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je výhodně fluor nebo chlor.

3. Stereoisomer sloučeniny podle kteréhokoli z nároku 1-2 v čisté formě; nebo směs těchto stereoisomerů.

4. Sůl podle nároku 1, kde tato sůl je vybrána ze skupiny solí vzniklých s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, a jodovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou a kyselinou maleinovou.



5. Sloučenina podle nároku 1 která je vybrána ze skupiny zahrnující :

(+)-2R,3R-E-3-N-[3-2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl]-
-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol,

(+)-2R,3R-E-3-N-[3-2(chinolin-2-yl)ethenyl]-fenylamino-
-3-fenyl-1,2-propandiol,

(-)-2S,3S-E-3-N-[3-(2-chinolin-2-yl)ethenyl]-fenylamino-
-3-fenyl-1,2-propandiol,

(+)-2R,3R-E-3-N-[3-2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]-
-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol,

(-)-2S,3S-E-3-N-[3-2-(7-chlorchinolin-2-yl)ethenyl]-
-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol,

(+)-2R,3R-E-3-N-[3-2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl]-
-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol,

(-)-2S,3S-E-3-N-[3-2-(7-fluorchinolin-2-yl)ethenyl]-
-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol,

(-)-2S,3S-E-3-N-[3-2-(6,7-difluorchinolin-2-yl)ethenyl]-
-fenylamino-3-fenyl-1,2-propandiol,

a jejich soli a čisté enantiomerní formy.

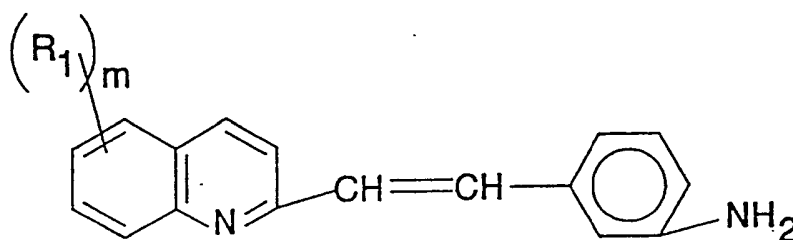
6. Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1-5 samotnou nebo společně s potřebnými pomocnými látkami.

7. Způsob léčení pacientů potřebujících tuto léčbu v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedeným pacientům se podává účinné množství jedné nebo více sloučenin podle jakéhokoli z nároků 1-5, a je-li to potřebné společně nebo souběžně s jednou nebo více terapeuticky účinnými složkami.

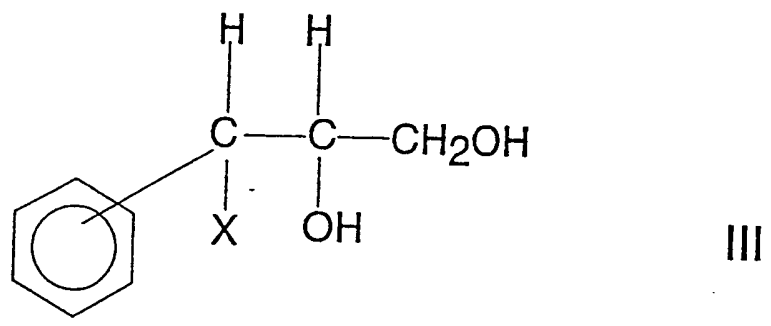
8. Způsob podle nároku 7 pro léčení a profylaxi mnoha chorobných stavů které zahrnují astma, alergii, revmatoidní artritidu, spondyloartritidu, dnu, aterosklerosu, proliferativní a zánětlivá kožní onemocnění, chronické zánětlivé onemocnění střev a další zánětlivé stavy, vasospasmus spojený s anginou pectoris, pulmonární hypertensi, cystickou fibrosu, respirační úzkostný syndrom dospělých, ischemické a reperfusní poruchy, migrenovou bolest hlavy.

9. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že

a) amin vzorce II

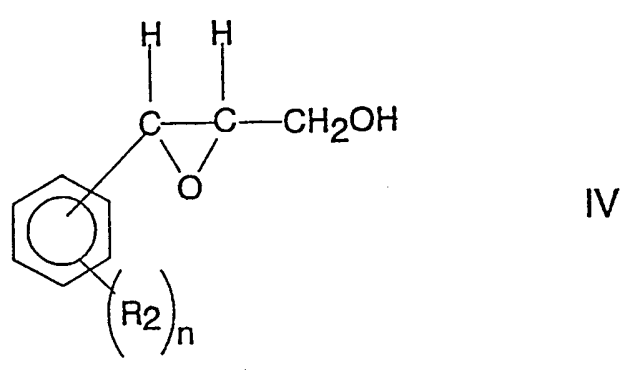


ve kterém R_1 m má výše uvedené významy, reaguje se sloučeninou vzorce III



ve které X je schopen tvořit "dobře odštěpitelnou skupinu" nebo

b) amin vzorce II reaguje se sloučeninou vzorce IV



ve které R² má výše uvedené významy.

10. Použití sloučeniny podle nároku 1 při výrobě léčiva pro léčení a profylaxi mnoha chorobných stavů které zahrnují astma,

25.03.99

alergii, revmatoidní artritidu, spondyloartritidu, dnu, aterosklerosu, proliferativní a zánětlivá kožní onemocnění, chronické zánětlivé onemocnění střev a další zánětlivé stavy, vasospasmus spojený s anginou pectoris, pulmonární hypertensi, cystickou fibrosu, respirační úzkostný syndrom dospělých, ischemické a reperfusní poruchy, migrenovou bolest hlavy.