

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.01.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.01.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/178129**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/US01/01487**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/055094**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2590

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 255/50

//(A 61 K 31/275, A 61 P 11/06, A 61 P 29/00)

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Webb Kevin Scott, Port St. Lucie, FL, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Monohdrát cis-lithium-kyan-4-[3-
(cyklopentyloxy)-4-
methoxyfenyl]cyklohexankarboxylátu

(57) Anotace:

Je popsán monohdrát lithné soli cis-4-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexankarboxylátu a způsob jeho výroby.

Monohydrát cis-lithium-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxy-fenyl]cyklohexankarboxylátu

Oblast techniky

Přítomný vynález se týká přípravy monohydrátu lithné soli cis-4-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]-cyklohexankarboxylátu a jeho hydrátu jako takového.

Dosavadní stav techniky

Cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDE) reprezentují rodinu enzymů, které hydrolyzují všudypřítomné intracelulární druhé posly (second messengers), adenosin-3',5'-monofosfat (cAMP) a guanosin-3',5'-monofosfat (cGMP), na jejich korespondující neaktivní 5'-monofosfatové metabolity. Věří se, že existuje alespoň deset různých tříd PDE izoenzymů, přičemž každá z nich vlastní unikátní fyzikální a kinetické charakteristiky a každá reprezentuje produkt jiné rodiny genů. Tyto třídy se odlišují použitím arabského číslování 1 až 10.

Novým přístupem při zdokonalování profilu vedlejších účinků inhibitorů PDE je příprava nové generace sloučenin, které inhibují pouze jediný izoenzym PDE, například ten izoenzym PDE, který se predominantně vyskytuje ve tkáních sestávajících z příslušných buněk ve středu zájmu. Predominující izoenzym cAMP PDE v imunitních a zánětlivých buňkách je PDE4. PDE4 je též hlavním regulátorem obsahu cAMP v hladké svalovině dýchacích cest. Proto selektivní inhibice PDE4 zvyšuje množství cAMP v imunitních a zánětlivých buňkách, stejně jako v hladké svalovině dýchacích cest. Toto vede k protizánětlivým efektům, stejně jako k broncho-dilataci. Jeden či oba z těchto terapeutických účinků jsou

výhodné při léčení různých chorob včetně, avšak bez omezení na, astma a COPD. Inhibitory PDE4, obzvláště specifické inhibitory PDE4, jsou vhodné také při léčení dalších zánětlivých chorob (jako jsou například astma, chronická obstruktivní plicní nemoc, zánětlivá onemocnění střev, revmatoidní artritida), ovlivňují choroby související s tumor-nekrotizujícím faktorem a kognitivní poruchy (jako je například multiinfarktová demence, kognitivní dysfunkce nebo mozková mrtvice). Přítomný vynález se týká sloučeniny, která je lépe tolerována nežli dříve používané inhibitory PDE4, jmenovitě se týká kyseliny cis-4-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexan-1-karboxylové. Specifičtěji se přítomný vynález se týká hydrátu lithné soli této kyseliny.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 znázorňuje ultrafialové spektrum monohydrátu lithné soli.

Obr. 2 znázorňuje infračervené spektrum monohydrátu lithné soli.

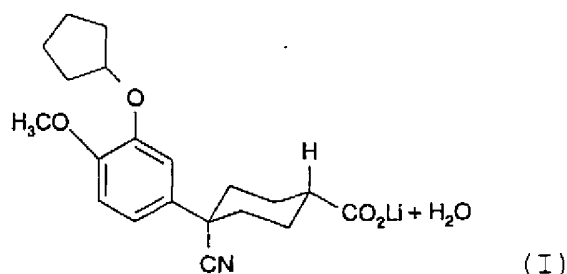
Obr. 3 znázorňuje výsledné hodnoty MS monohydrát obecného vzorce (I).

Obr. 4 znázorňuje záznam MS ionizačních produktů monohydrátu obecného vzorce (I).

Podrobný popis vynálezu

Přítomný vynález se týká monohydrátu cis-lithium-4-
-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexan-

karboxylatu, jehož struktura je reprezentována obecným vzorcem (I):



a způsobů jeho přípravy, jak je popsáno dále.

Příklady provedení vynálezu

Způsob přípravy kyseliny cis-4-kyan-4-[3-(cyklo-pentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexankarboxylové je popsán v několika publikacích. Viz například US patent č. 5 552 438 vydaný dne 3. září 1996 a související PCT přihláška č. PCT/US98/02 749 publikovaná 13. srpna 1998 jako WO 98/34 584 nebo PCT přihláška US98/21-61 publikovaná 22. dubna 1999 jako WO 99/18 793. Tyto publikace a další uvádí, jak připravit lithnou sůl dané kyseliny. Nicméně zmíněné postupy nevedou k přípravě hydrátu lithné soli, včetně monohydrátu.

Příklad 1

Dávka bezvodé lithné soli kyseliny se připraví způsobem podrobně popsáním ve dříve uvedených PCT přihláškách WO 98/34584 a WO 99/18793.

Dávka krystaluje z 80 ml acetonitrilu a 4 ml vody a promyje se 9,5 ml acetonitrilu a 0,5 ml vody. Filtrační koláč poté krystaluje z acetonitrilu a 4 ml vody a promyje se 9,50 ml acetonitrilu a 0,5 ml vody. Látka se vysuší ve vakuové sušárně (při teplotě 50 °C, 50,8 cm = 20 inch) po dobu 48 hodin za účelem poskytnutí monohydratu.

Vzhled: bílý prášek

Ultrafialová spektroskopie:

Ultrafialové absorpční spektrum monohydratu se měří za použití Perkin-Elmer Lambda 7 spektrofotometru, pro roztok obsahující 0,0076 mg/ml v methanolu. Ve spektru dominuje aromatický chromofor a konformuje s dalšími sloučeninami v sériích, jak je znázorněno v tabulce 1 a obrázku 1.

Tabulka 1

Ultrafialové absorpční proužky

Vlnová délka (nm)	ϵ	Uspořádání
206	38 400	¹ B (aromatický)
231	9 600	¹ L _a
280	3 500	¹ L _b

Infračervená spektroskopie:

Infračervené absorpční spektrum monohydratu lithné soli se získá z pelety bromidu draselného za použití spektrometru Nicolet Magna 760 FT-IR. Spektrum se měří s rozlišením 4 cm⁻¹. Spektrum má uspořádání pásů znázorněné v tabulce 2. Infračervené spektrum je znázorněno na obr. 2.

Tabulka 2

Uspořádání pásů při infračervené spektroskopii pro dávku KW-27173-68C0

Vlnová délka	Uspořádání
3573	Vazba O-H voda)
3319, 3208	Vazba O-H (voda z hydratace)
3100-3000	Vazba =C-H
3000-2800	Vazba C-H
2230	Nitridová vazba
1647	Vazba C=O (kyselina)
1566	Vazba C=O (karboxylat) a vazba C=C
1517, 1505	Vazba C=C
1425	C-H deformace a vazba C=C
1258, 1167, 1142	Vazba C-O
811, 777, 734	Aromatické C-H deformace

Příklad 2

Karl Fischerova titrace

Voda se stanoví Karl Fischerovou titrací. K provedení stanovení se použije přístroj Mettler DL18. Činidla se získají od firmy Crescent Chemical Co., Hauppauge, New York, USA, a stanovení se provede s látkou Hydranal (ochranná známka, standard: natrium-tartrat-2-hydrát; titrační činidlo; a rozpouštědlo). Nalezené zastoupení vody je 5,14 % hmot./hmot., což souhlasí s teoretickou hodnotou pro jednu molekulu vody (4,91 hmot./hmot.).

Příklad 3

Termogravimetrická analýza

Termogravimetrická analýza dávky připravené postupem uvedeným v příkladu 1 se provede za použití standardních postupů. Při teplotě 137 °C se zaznamená celková hmotnostní ztráta 4,96 %. Tato hmotnostní ztráta je konzistentní s hmotnostní ztrátou monohydratu.

Příklad 4

NMR spektroskopie

^1H a ^{13}C NMR spektra monohydratu lithné soli se měří při frekvencích 400,13 MHz a 100,63 MHz za použití spektrometru Bruker Instruments AMX 400 při teplotě 25 °C. Vzorek se připraví rozpuštěním 20,1 mg v 0,8 ml DMSO- d_6 (99,96 atom. % D, ISOTECH), a spektra se vztáhnou k tetramethylsilanu jako sekundárnímu referenčnímu rozpouštědlu. Na obrázcích 3 a 4 jsou znázorněna protonová a ^{13}C GASPE (^{13}C vícenásobná editace prostřednictvím Gated Spin Echo sekvence) NMR spektra, a ^1H a ^{13}C údaje jsou konzistentní se strukturou monohydratu lithné soli obecného vzorce (I).

Homonukleární dvourozměrná informace používaná pro strukturální uspořádání zahrnuje COSY (Correlation Spectroscopy) údaje, která se použijí pro identifikaci členů každého protonového spinového systému a NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) údaje, které indikují přímý prostor (through space) nOe interakcí. Údaje nOe pomáhají stanovit prostorový vztah mezi individuálními spinovými

systemy a definovat stereochemický vztah mezi substituenty v poloze 1 a 4.

Heteronukleární dvourozměrná informace používaná pro strukturální uspořádání zahrnuje HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) údaje, která umožňují uspořádání protonovaných ^{13}C signálů prostřednictvím korelací jedné vazby a HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence) údaje, které umožňují uspořádání kvarterních ^{13}C signálů prostřednictvím korelací více vazeb. Údaje HMBC také slouží k verifikaci všech předchozích ^1H a ^{13}C uspořádání. Uspořádání chemických posunů monohydratu soli v DMSO- D_6 je shrnuto v tabulce 3.

Tabulka 3

¹³ C poloha	¹³ C chemický posun, d (multiplicita)	¹ H chemický posun, d (integrace)	¹ H multiplicita (J = Hz)
5	178,9 (s)		
4'	149,2 (s)		
3'	147,0 (s)		
1'	133,7 (s)		
CN	123,1 (s)		
6'	117,5 (d)	6,99 (1H)	dd (J = 2,3, 9,2 Hz)
2'	112,7 (d)	7,00 (1H)	d (J = 2,3 Hz)
5'	112,2 (d)	6,93 (1H)	d (J = 9,2 Hz)
1''	79,6 (d)	4,81 (1H)	m
CH ₃ O	55,6 (q)	3,72 (1H)	s
1	44,5 (d)	1,96 (2H)	m
4	43,0 (s)		m
3	36,5 (2C, L)	2,06 (2H) 1,76 (2H)	m
2''	32,2 (2C, t)	1,87 (2H) 1,69 (2H)	m
2	27,5 (2C, t)	2,01 (2H) 1,63 (2H)	m
3''	23,6 (2C, t)	1,69 (2H) 1,56 (2H)	m

Příklad 5

Desorpční chemická ionizační hmotnostní spektrometrie

Desorpční chemická ionizační hmotnostní spektrometrie (DCI/MS) monohydratu lithné soli se získá za použití hmotnostního spektrometru Nermag R30-10 triple quadrupole. Roztok monohydratu ve směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1:1 se připraví v koncentraci 0,1 mg/ml. Vzorek se vloží do hmotnostního spektrometru za použití DCI sondy. Sonda se zahřívá rychlostí 20 °C za sekundu. Plynným činidlem je amoniak. Hmotnostní spektrum se zaznamenává od 60 do 860 Da rychlostí 1,0 scanu za sekundu. Hmotnostní spektrum se získá za použití Mass Evolution EZScan systému dat a zpracuje se za použití HP MS ChemStation softwaru (obr. 3).

Zaznamenají se následující molekulární iontové addukty: $[M + H]^+$ při m/z 344 a $[M + NH_4]^+$ při m/z 361. Pravděpodobné iontové struktury sledovaných fragmentů, které jsou konzistentní se strukturou monohydratu obecného vzorce (I) jsou uvedeny na obrázku 4.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

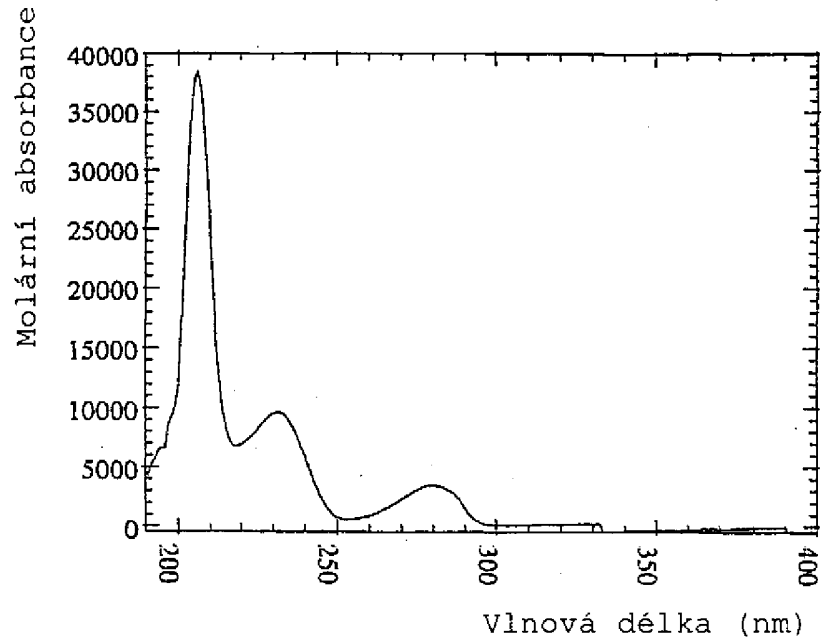
1. Sloučenina, kterou je monohydrát lithné soli cis-4-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexankarboxylátu.

2. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje monohydrát lithné soli cis-4-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexankarboxylátu a farmaceuticky přijatelný excipient.

3. Způsob přípravy monohydrátu lithné soli cis-4-kyan-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]cyklohexankarboxylátu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje zpracování alikvótu bezvodé lithné soli s acetonitrilem a vodou.

141002

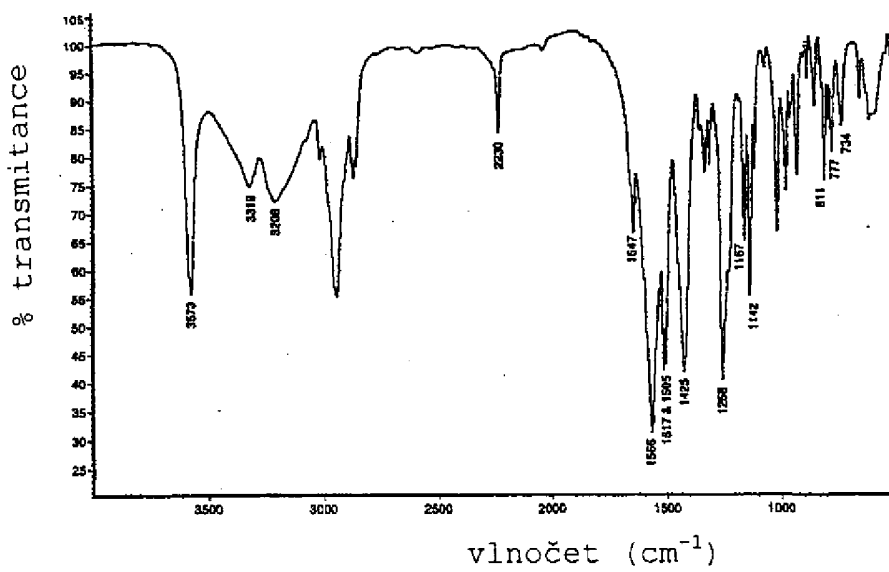
Obr. 1



7.10. 2002 *[Signature]*

14.10.02

Obr. 2

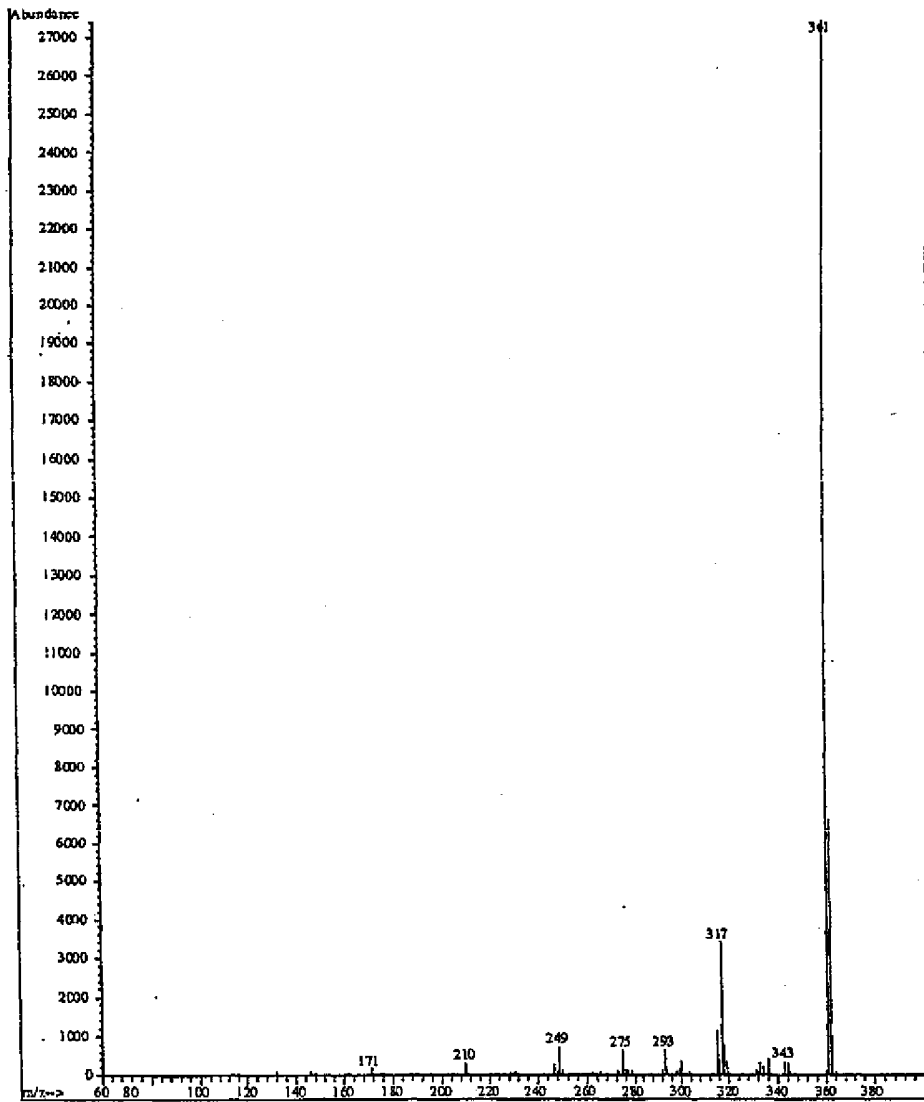


17.10.2002 *[signature]*

14.10.02

Obr. 3

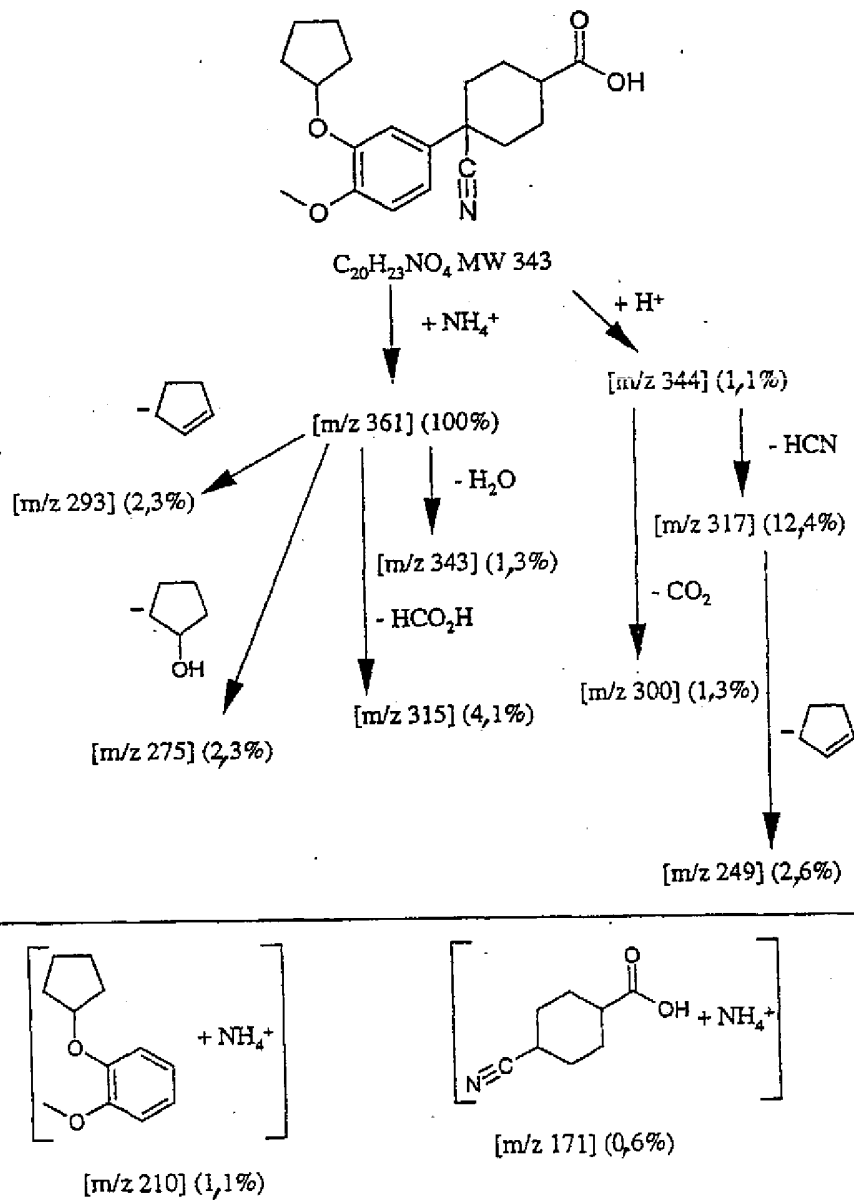
Průměr 0,511 až 0,587 min.: SY024A1A.D (-)



17.10.2002 *[Signature]*

Obr. 4

Hmotnostní spektra produktů fragmentace dávky KW-27173-68C0



17.10.2002 *[signature]*