SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **18. 1. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/178 129**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **26. 1. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/01487**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/55094**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1094-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07C255/50

(71) Prihlasovateľ: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, Philadelphia, PA, US;**

(72) Pôvodca: **Webb Kevin Scott, Port St. Lucia, Florida, US;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Monohydrát lítiovej soli cis-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexánkarboxylátu, spôsob jeho výroby a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom**

(57) Anotácia:
Opisuje sa monohydrát lítiovej soli cis-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohe-xánkarboxylátu, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom. Opísaný je i spôsob jeho prípravy, ktorý zahŕňa opracovanie alikvotnej časti bezvodej lítiovej soli s acetonitrilom a vodou.

SK 1094-2002 A3

Monohydrát lítiovej soli *cis*-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-karboxylátu, spôsob jeho výroby a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka monohydrátu lítiovej soli *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyl-oxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexánkarboxylátu a hydrátu *per se*, spôsobu jeho výroby a farmaceutického prostriedku s jeho obsahom.

Doterajší stav techniky

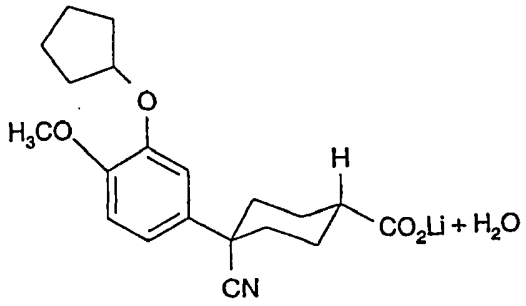
Cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDE) predstavujú skupinu enzýmov, ktoré hydrolyzujú všadeprítomné intracelulárne druhotné prenášače informácií, adenozín 3',5'-monofosfát (aAMP) a guanozín 3',5'-monofosfát (cGMP) na ich zodpovedajúce neaktívne 5'-monofosfátové metabolity. Uvádza sa, že jestvuje najmenej 10 rôznych skupín PDE izoenzýmov, každý z nich má jedinečné fyzikálne a kinetické vlastnosti a každý predstavuje produkt odlišnej skupiny génov. Tieto sú rozlíšené arabskými číslicami 1 až 10.

Novým prístupom na zlepšenie profilu nežiadúcich účinkov PDE inhibítorov je navrhnutie novej generácie zlúčenín, ktoré inhibujú iba jeden PDE izozým, t. j. PDE izozým, ktorý v tkanive cieľových buniek prevláda. Hlavným cAMP PDE izozýmom v imunitných a zápalových bunkách je PDE4. Je tiež hlavným regulátorom cAMP podielu v hladkom svalstve dýchacích ciest. Preto selektívna inhibícia PDE4 zvyšuje cAMP podiel v imunitných a zápalových bunkách, ako aj v hladkom svalstve dýchacích ciest. Toto vedie k protizápalovým účinkom a rovnako k bronchodilatácii. Jeden alebo obidva tieto terapeutické účinky sú vhodné na liečenie mnohých ochorení, vrátane, ale bez ohraničenia na astmu a COPD. PDE4 inhibítory, najmä špecifické inhibítory PDE4 sú vhodné aj na liečenie iných ochorení v oblasti zápalov (napr. astmy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, zápalového ochorenia čreva, reumatoidnej artritídy), ovplyvňujú aj stavy súvisiace s faktorom nádorovej nekrózy a kognitívnymi poruchami (ako je napríklad multiinfarktová demencia, kognitívna dysfunkcia alebo mŕtvica). Tento vynález sa týka zlúčeniny, ktorá sa toleruje lepšie

ako predchádzajúce PDE4 inhibítory, menovite kyseliny *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-1-karboxylovej. Špecifickejšie, tento vynález poskytuje hydrát lítiovej soli tejto kyseliny.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je monohydrát lítiovej soli *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexánkarboxylátu vzorca I



(I)

a spôsobu jeho výroby, ktorý je uvedený nižšie v príkladoch uskutočnenia vynálezu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 predstavuje ultrafialové spektrum monohydrátu Li soli.

Obr. 2 predstavuje infračervené spektrum monohydrátu Li soli.

Obr. 3 sleduje MS výstup monohydrátu zlúčeniny vzorca I.

Obr. 4 je prietokovým diagramom MS ionizačných produktov pre monohydrát zlúčeniny vzorca I.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Špecifický príklad

Spôsob výroby monohydrátu kyseliny *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-1-karboxylovej je opísaný v niekoľkých publikáciách. Pozri napr. US patent 5 552 438 zverejnený 3. septembra 1996 a PCT prihlášku v konaní

č. PCT/US98/02749 publikovanú 13. augusta 1998 ako WO 98/34584 alebo PCT prihlášku US98/21-61 publikovanú 22. apríla 1999 ako WO 99/18793. Tieto a ďalšie publikácie uvádzajú, ako vyrobiť Li soľ uvedenej kyseliny. Tieto postupy však nevedú k výrobe hydrátu Li soli, vrátane monohydrátu.

Príklad 1

Várka bezvodej lítiovej soli kyseliny sa vyrobila postupom podrobne opísaným vo vyššie spomenutých PCT prihláškach WO 98/34584 a WO 99/18793. Várka kryštalizovala z 80 ml acetonitrilu a 4 ml vody a premyla sa 9,5 ml acetonitrilu a 0,5 ml vody. Filtračný koláč potom kryštalizoval z acetonitrilu a 4 ml vody a premyl sa 9,50 ml acetonitrilu a 0,5 ml vody. Látka sa vysušila vo vákuovej peci (50 °C, 50,8 cm (20 palcov)) 48 h, čím vznikol monohydrát.
Vzhľad: biely prášok

Ultrafialová spektroskopia

Ultrafialové absorpčné spektrum pre monohydrát sa meralo za použita Perkin-Elmer Lambda 7 spektrofotometra, pre roztok 0,0076 mg/ml v metanole. V spektre prevláda aromatický chromofór a zodpovedá ďalším zlúčeninám v sérii, ako to uvádza tabuľka 1 a obr. 1

Tabuľka 1 - Ultrafialové absorpčné pásy

Vlnová dĺžka (nm)	ε	Označenie
206	38400	^1B (aromatický)
231	9600	^1L_a
280	3500	^1L_b

Infračervená spektroskopia

Infračervené spektrum monohydrátu Li soli sa získalo ako peleta bromidu draselného za použitia Nicolet Magna 760 FT-IR spektometra. Spektrum sa meralo pri rozlíšení 4 cm^{-1}. Spektrum malo pásové znaky, ako to uvádza tabuľak 2. Infračervené spektrum znázorňuje obr. 2.

Tabuľka 2 - Infračervené označenia pre várku KW- 27173-68C0

Číslo vlny (cm^{-11})	Znaky
3573	O-H predĺženie (voda)
3319, 3208	O-H predĺženie (voda alebo hydratácia)
2100-3000	=C-H predĺženia
3000-2800	-C-H predĺženia
2230	nitrilové predĺženie
1647	C=O predĺženie (kyselina)
1566	C=O predĺženie (karboxylát) a C=C predĺženia
1617, 1505	C=C predĺženia
1425	C-H deformácia a C=C predĺženia
1258, 1167, 1142	C-O predĺženia
811, 777, 734	aromatické C-H deformácie

Príklad 2 - Karl Fischerova titrácia

Voda sa stanovila Karl Fischerovou titráciou. Na stanovenie sa použil prístroj Mettler DL 18. Reakčné činidlá sa získali od Cresent Chemical Co, Hauppauge, NY, USA a mali názov Hydranal (štandard: vínan sodný 2-hydrát; titračné činidlo a rozpúšťadlo). Zistilo sa, že obsah vody bol 5,14 % hmotn., čo súhlasilo s teoretickou hodnotou pre jednu molekulu vody (4,91 % hmotn.)

Príklad 3 - Termogravimetrická analýza

TG analýza várky vyrobenej v príklade 1 sa uskutočnila za použitia štandardných postupov. Celková zistená hmotnostná strata bola 4,96 % pri približne 137 °C. Táto hmotnostná strata zodpovedá strate monohydrátu.

Príklad 4 - NMR spektroskopia

^{1}H a ^{13}C NMR spektrá monohydrátu lítiovej soli sa merali pri 400,13 MHz a 100,63 MHz, za použitia Bruker Instruments AMX 400 spektrometra pri teplote 25 °C. Vzorka sa pripravila rozpustením 20,1 mg v 0,8 ml DMSO-d_6 (99,96 atóm % D, ISOTEC) a spektrá sa merali proti tetrametylsilánu ako sekundárnemu štandardu.

Protónové a ^{13}C GASPE (^{13}C multiplicitná úprava cez Gated Spin Echo sekvenciu) NMR spektrá znázorňujú obrázky 3 a 4 a ^{1}H a ^{13}C dáta zodpovedajú štruktúre monohydrátu lítiovej soli vzorca I.

Homonukleárna dvojdimenzionálna informácia na priradenie štruktúrnych znakov zahŕňa COSY (Korelačný spektroskop Y) údaje, ktoré sa použili na identifikáciu každého protónového spinu a NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscop Y) údaje, ktoré naznačovali nOe priestorové interakcie. nOe údaje pomohli stanoviť priestorový vzťah medzi jednotlivými spinovými systémami a definovať stereochemický vzťah medzi 1- a 4-substituentmi.

Heteronukleárna dvojdimenzionálna informácia použitá na priradenie štruktúrnych znakov zahŕňa HMQC (heteronukleárna mnohokvantová koherencia) dáta, ktoré umožňujú priradenie protónovanýchch ^{13}C signálov v jednoväzbových koreláciách a HMBC (heteronukleárna mnohoväzbová koherencia) dáta, ktoré umožňujú priradenie kvaternárnych ^{13}C signálov v mnohoväzbových koreláciách. HMBC údaje slúžili aj na overenie všetkých predchádzajúcich ^{1}H a ^{13}C priradení. Priradenia pre chemické posuny pre monohydrátovú soľ v DMSO-d_6 sú sumarizované v tabuľke 3.

Tabuľka 3

^{13}C pozícia	+^{13}C chemický posun (multiplicita)	^{1}H chemický posun δ (integrácia)	^{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 (s)	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_3O	55,6 (q)	3,72 (3H)	s
1	44,5 (d)	1,96 (1H)	m
4	43,0 (s)		
3	36,5 (2C, t)	2,06 (2H) 1,76 (2H)	m m
2"	32,2 (2C, t)	1,87 (2H) 1,69 (2H)	m m
2	27,5 (2C, t)	2,01 (2H) 1,63 (2H)	m m
3"	23,6 (2C, t)	1,69 (2H) 1,56 (2H)	m m

Príklad 5

Desorpčná chemická ionizačná hmotnostná spektrometria

Desorpčné chemické ionizačné hmotnostné spektrum (DCI/MS) monohydrátu lítiovej soli sa získalo za použitia Nermag R30-10 kvadrupolového hmotnostného spektrometra. Pripravil sa roztok monohydrátu metanol/metylénchloridu v koncentrácii 0,1 mg/ml. Vzorka sa umiestnila do hmotnostného spektrometra za použitia DCI sondy. Sonda sa zohriala pri rýchlosti 20 °C/s. Reakčným plynom bol amoniak. Hmotnostné spektrum sa snímalo od 60 do 860 Da pri rýchlosti 1,0 snímaní/s. Hmotnostné spektrum sa získalo za použitia hmotnostného evolučného EZscan dátového systému a spracovalo sa za použitia HP MS ChemStation programu (obr. 3).

Zistili sa nasledovné molekulárne iónové addukty: $[M+H]^+$ pri m/z 344 a $[M+NH_4]^+$ pri m/z 361. Prijateľné iónové štruktúry zo zistených fragmentov, ktoré zodpovedajú monohydrátu zlúčeniny vzorca I sú uvedené na obr. 4.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Monohydrát lítiovej soli *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]-cyklohexánkarboxylátu.

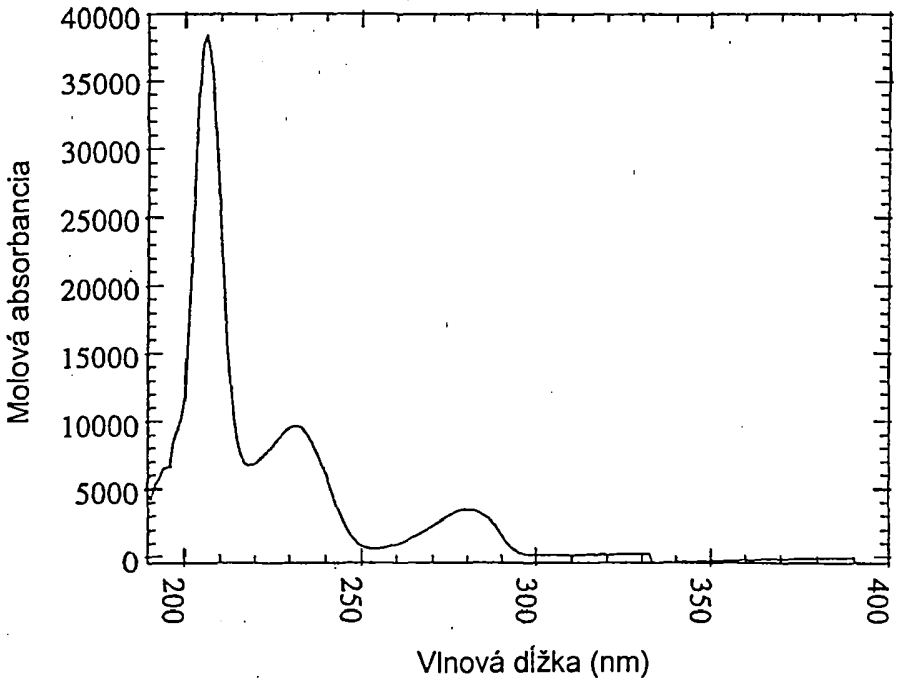
2. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje monohydrát lítiovej soli *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-karboxylátu podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľný nosič.

3. Spôsob výroby monohydrátu lítiovej soli *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexánkarboxylátu podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa opracovanie alikvótnej časti bezvodej lítiovej soli s acetonitrilom a vodou.

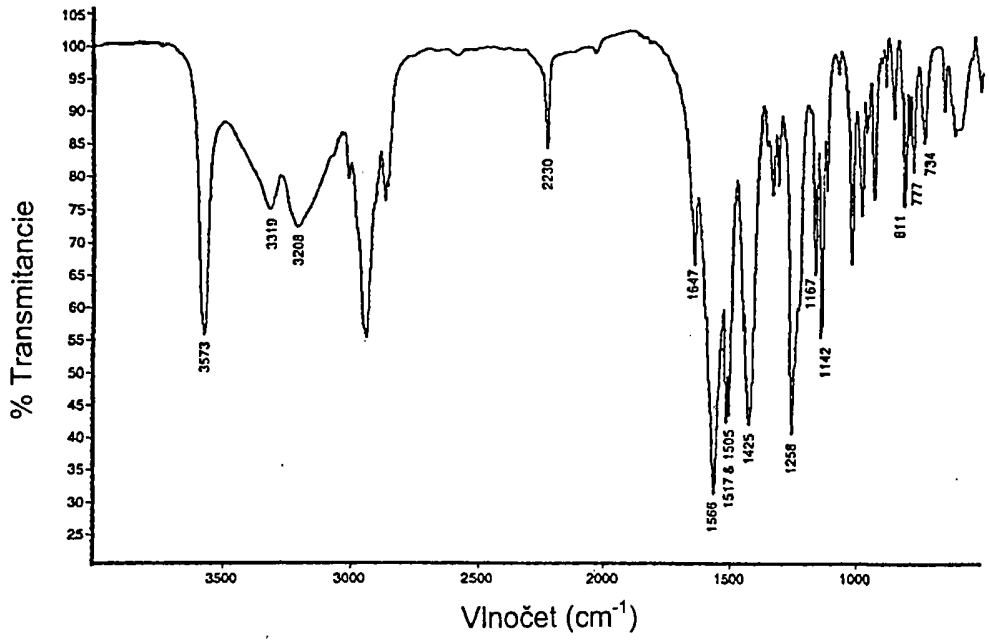
Anotácia

Názov vynálezu: Monohydrát lítiovej soli *cis*-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexánkarboxylátu, spôsob jeho výroby a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom

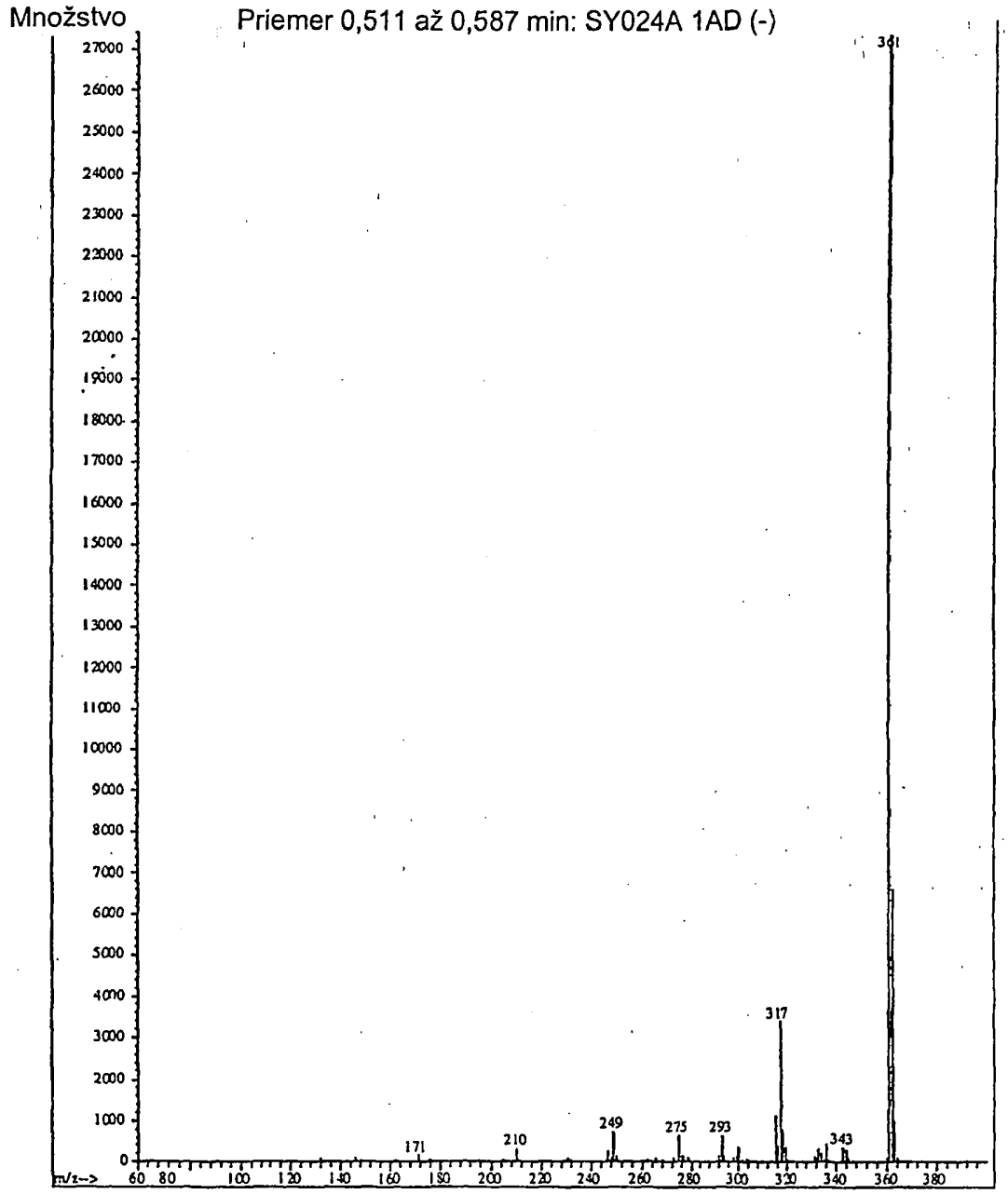
Monohydrát lítiovej soli *cis*-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexánkarboxylátu, spôsob jeho výroby a farmaceutický prostriedok s jeho obsahom.


40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
Molová absorbancia
200
250
300
350
400
Vlnová dĺžka (nm)

Obr. 1

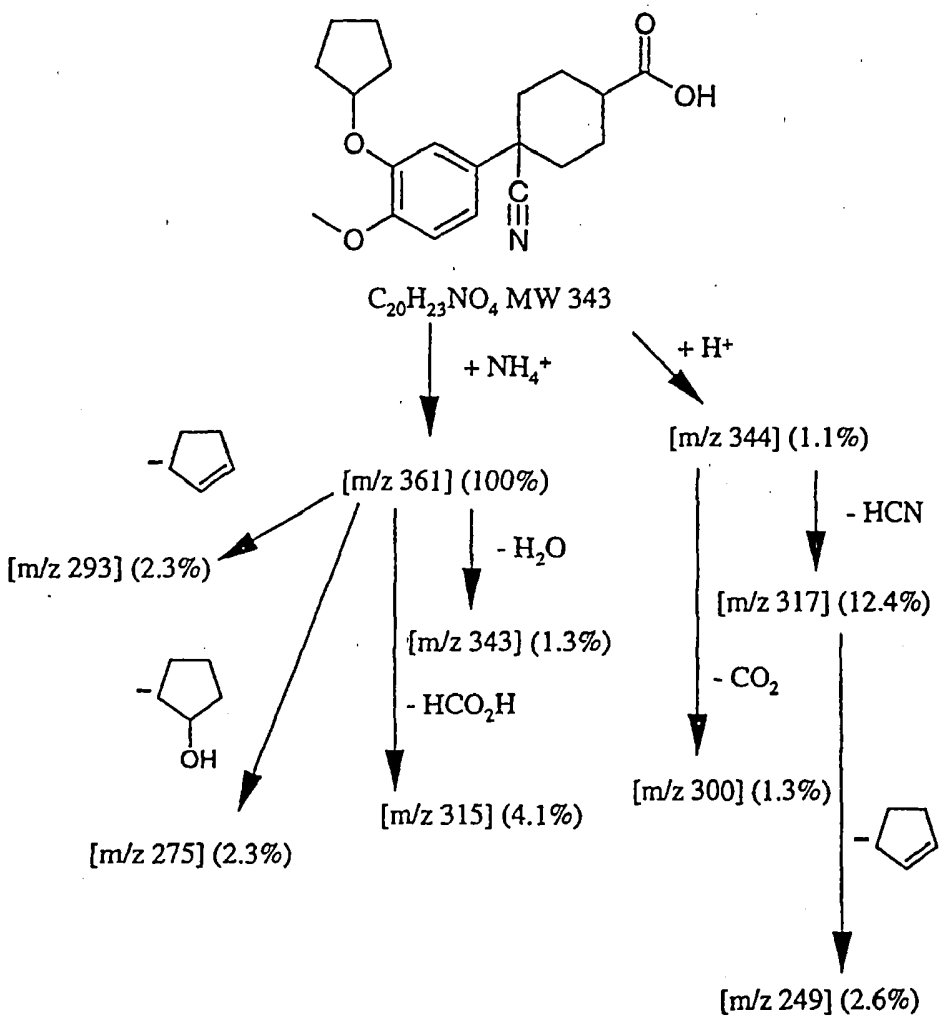

% Transmitancie
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
3573
3319
3208
2230
1647
1566
1517 & 1505
1425
1258
1167
1142
811
777
734
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Vlnočet (cm-1)

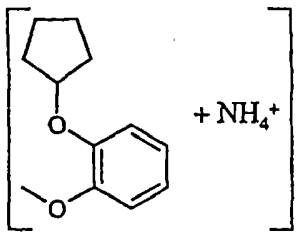
Obr. 2


Množstvo
Priemer 0,511 až 0,587 min: SY024A 1AD (-)
361
317
249
275
293
210
171
343
m/z-->

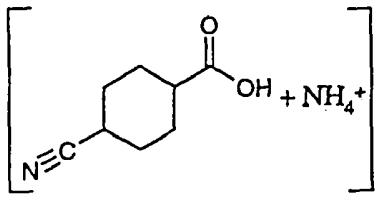
Obr. 3

Postup hmotnostno-spektrálnej fragmentácie várky KW-27173-68C0





[m/z 210] (1.1%)



[m/z 171] (0.6%)

Obr. 4