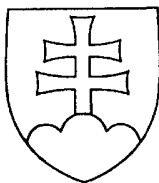


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287830

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07D 207/00

A61K 31/00

A61P 9/00

A61P 13/00

- (21) Číslo prihlášky: **1020-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **14. 2. 2002**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 11. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 06 970.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **31. 10. 2011**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/01535**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/064563**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

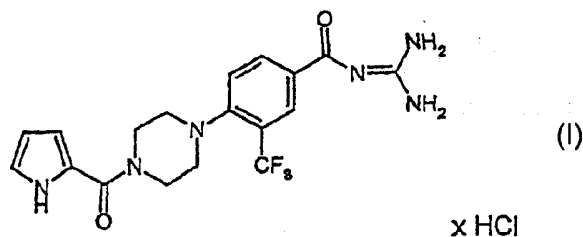
(73) Majiteľ: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Eickmeier Christian, Mittelbiberach, DE;**
Sieger Peter, Mittelbiberach, DE;
Körner Volkmar, Biberach, DE;
Herter Rolf Ulrich Wilhelm, Biberach, DE;
Rall Werner, Mittelbiberach, DE;

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

(54) Názov: **Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Opísaný je hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu vzorca (I) a jeho použitie na výrobu lieku na inhibíciu bunkovej výmeny Na^+/H^+ .



Oblasť techniky

Vynález sa týka hydrochloridu 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu, spôsobu jeho výroby ako aj jeho použitia na výrobu lieku.

Doterajší stav techniky

Rad derivátov benzoylguanidínu je známy zo stavu techniky. Tak napríklad medzinárodná patentová prihláška WO 00/17176 opisuje deriváty benzoyl-guanidínu, ktoré sa vyznačujú cennými farmakologickými vlastnosťami. Tieto zlúčeniny pôsobia proti arytmiám, ktoré sa napríklad vyskytujú pri hypoxiách. Ďalej je možné ich použiť napríklad pri chorobách, ktoré súvisia s ischémiou (príklady: kardiálna, cerebrálna, gastrointestinálna - ako napríklad menzenterická trombóza/embólia, pulmonálna, renálna ischémia, hepatálna ischémia, ischémia kostrového svalstva). Príslušné ochorenia sú napríklad koronárna kardiopatia, srdcový infarkt, angína pectoris, chronická angína pectoris, ventrikulárne arytmie, subventrikulárne arytmie, insuficiencia srdca - ďalej na podporu operácií bypassu, na podporu operácií otvoreného srdca, na podporu operácií, ktoré vyžadujú prerušenie zásobovania srdca krvou a na podporu transplantácií srdca - embólie v malom krvnom obeh, akútne alebo chronické zlyhanie obličiek, chronická insuficiencia obličiek, cerebrálny infarkt, reperfúzne poškodenie ako pri opätovnom prerušení cerebrálnych tepien po odstránení cievnych svoriek a akútne a chronické poruchy prekrvenia mozgu. Tu sú uvedené zlúčeniny užitočné aj v kombinácii s trombolytickými látkami, ako je t-PA, streptokináza a urokináza.

Pri reperfúzii ischemického srdca (napríklad po záchvate angíny pectoris alebo po srdcovom infarkte) môže v príslušnej oblasti nastať ireverzibilné poškodenie kardiomyocytov. Zlúčeniny pôsobia okrem iného v takomto prípade kardioprotektívne.

Do aplikačnej oblasti ischémie je potrebné zahrnúť aj zabránenie poškodenia transplantátov (napríklad ako ochrana transplantátov - ako je napríklad pečeň, obličky, srdce alebo pľúca - pred, počas a po implantácii ako aj pri skladovaní transplantátov), ktoré sa môžu vyskytnúť v súvislosti s transplantáciami. Zlúčeniny uverejnené vo WO 00/17176 sú okrem toho protektívne pôsobiace liekmi pri uskutočnení angioplastických operatívnych zásahov na srdci a na periférnych cievach.

Pri esenciálnej hypertónii a diabetickej nefropatii je zvýšená bunková výmena sodíkových protónov. Zlúčeniny sú preto vhodné ako inhibítory tejto výmeny na preventívne liečenie týchto ochorení.

Zlúčeniny sa ďalej vyznačujú silným inhibičným účinkom na proliferáciu buniek. Preto sú tieto zlúčeniny zaujímavé ako liek pri ochoreniach, pri ktorých proliferácia buniek má primárnu alebo sekundárnu úlohu a je možné ich použiť ako prostriedok proti rakovinovým ochoreniam, nezhubným tumorom alebo napríklad hypertrofii prostaty, ateroskleróze, hypertrofii a hyperplázii orgánov, fibrotickým ochoreniam a diabetickým neskorším komplikáciám.

Uvedené farmakologicky cenné vlastnosti derivátov benzoylguanidínu uverejnené v stave techniky sú základným predpokladom na účinnú aplikáciu týchto zlúčenín ako lieku. Účinná látka musí ale spĺňať ešte ďalšie predpoklady na to, aby ju bolo možné použiť ako liek. Tieto parametre sú väčšinou spojené s fyzikálno-chemickými vlastnosťami účinnej látky.

Bez obmedzenia na tieto sú príkladmi týchto parametrov stabilita účinnosti východiskovej látky pri rôznych podmienkach okolia, stabilita počas výroby farmaceutického prostriedku, ako aj stabilita v konečnom farmaceutickom prostriedku. Účinná látka lieku použitá na výrobu farmaceutického prostriedku by mala mať preto vysokú stabilitu, ktorá musí byť zaručená aj pri rôznych podmienkach okolia. Toto je nevyhnutne potrebné na zamedzenie toho, aby bol použitý farmaceutický prostriedok, ktorý okrem skutočnej účinnej látky obsahuje napríklad aj produkty rozkladu. V takomto prípade by mohol byť skutočný obsah účinnej látky vo farmaceutickom prostriedku nižší, ako je špecifikované.

Absorpcia vlhkosti znižuje obsah účinnej látky lieku z dôvodu prírastku hmotnosti spôsobenou absorpciou vody. Lieky so sklonom k absorpcii vlhkosti je preto potrebné chrániť počas skladovania pred vlhkosťou, napríklad prídavkom vhodných sušiacich prostriedkov alebo skladovaním lieku v prostredí chránenom proti vlhkosti. Okrem toho môže absorpcia vlhkosti znížiť obsah účinnej látky lieku počas výroby, ak je účinná látka lieku vystavená prostrediu bez akejkoľvek ochrany proti vlhkosti. Výhodnejšie by preto mala byť účinná látka lieku hygroskopická iba v malej miere.

Pretože kryštalická modifikácia účinnej látky môže mať vplyv na účinnosť lieku, je potrebné vyjasniť eventúálne existujúcu polymorfiu účinnej látky vo forme kryštálov. Ak sa vyskytujú rôzne polymorfné modifikácie účinnej látky, malo by byť zaručené, aby sa kryštalická modifikácia látky v neskoršom prípravku lieku nezmenila. Okrem toho môže toto negatívne ovplyvniť reprodukovateľnú účinnosť lieku. Výhodnejšie sú z tohto dôvodu účinné látky, ktoré sa vyznačujú iba malou mierou polymorfizmu.

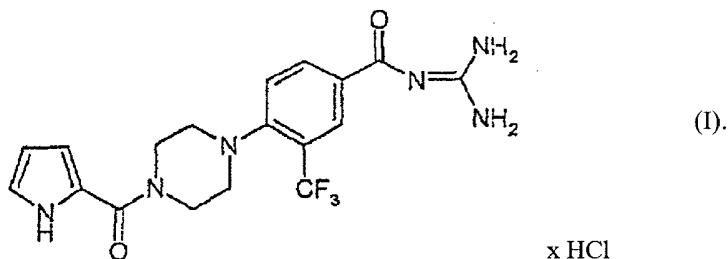
Ďalšie kritérium, ktoré môže mať za určitých okolností podľa voľby prostriedku alebo podľa voľby spôsobu výroby prostriedku značný význam, je rozpustnosť účinnej látky. Ak sa napríklad pripravujú roztoky

lieku (napríklad pre infúzie), potom je vynikajúca rozpustnosť účinnej látky vo fyziologicky prijateľnom rozpúšťadle nevyhnutná. Aj pri orálne aplikovateľných liekoch má dostatočná rozpustnosť účinnej látky veľký význam.

Úlohou predloženého vynálezu bola príprava účinnej látky lieku, ktorá sa vyznačuje nielen vysokou farmaceutickou účinnosťou, ale ďalej čo najlepšie spĺňa uvedené fyzikálno-chemické požiadavky.

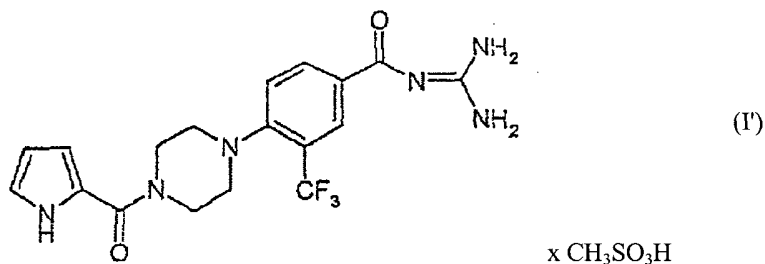
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je teda hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu vzorca (I)



Zlúčenina vzorca (I) nie je hygroskopická a je dobre rozpustná vo fyziologicky prijateľných rozpúšťadlách. Ďalej sa vyznačuje vysokou mierou stability.

Metánsulfonát vzorca (I') opísaný vo WO 00/17176



na rozdiel od zlúčeniny vzorca (I) nespĺňa v úvode vysvetlené požiadavky.

Tomu zodpovedajúc sa týka jeden aspekt predloženého vynálezu zlúčeniny vzorca (I) samej osebe. Ďalej sa predložený vynález týka zlúčeniny vzorca (I) vo forme jej hydrátov, výhodnejšie vo forme jej monohydrátu alebo polohydrátu.

Ďalej sa predložený vynález týka použitia zlúčeniny vzorca (I) ako lieku. Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I), prípadne vo forme jeho hydrátov, na výrobu lieku na liečenie ochorení, pri ktorých má terapeutický účinok inhibícia bunkovej výmeny Na⁺/H⁺. Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie kardiiovaskulárnych ochorení. Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie arytmií, ktoré sa napríklad vyskytujú pri hypoxiách. Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie ochorení, ktoré súvisia s ischémiou (napríklad kardiálna, cerebrálna, gastrointestinálna - ako napríklad menzenterická trombóza/embólia, pulmonálna, renálna ischémia, hepatálna ischémia, ischémia kostrového svalstva). Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie ochorení, ktoré sú zvolené zo skupiny pozostávajúcej z koronárnej kardiopatie, srdcového infarktu, angíny pectoris, chronickej angíny pectoris, ventrikulárnych arytmií, sub-ventrikulárnych arytmií, insuficiencie srdca - ďalej na podporu operácií bypassu, na podporu operácií otvoreného srdca, na podporu operácií, ktoré vyžadujú prerušenie zásobovania srdca krvou a na podporu transplantácií srdca - z embólií v malom krvnom obeh, akútneho alebo chronického zlyhania obličiek, chronickej insuficiencie obličiek, cerebrálneho infarktu, reperfúzneho poškodenia pri opätovnom prekrvení cerebrálnych tepien po odstránení cievnych svoriek a akútnej a chronickej poruchy prekrvenia mozgu. Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie ochorení, pri ktorých môže byť terapeuticky účinné použitie kardioprotektívnych účinných látok. Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie rakovinových ochorení, nezhubných nádorov alebo napríklad hypertrofie prostaty, aterosklerózy, hypertrofie a hyperplázie orgánov, fibrotických ochorení a diabetických neskorších komplikácií.

Zlúčenina vzorca (I) môže byť aplikovaná ako vodný injekčný roztok (napríklad na intravenóznou, intramuskulárnu alebo subkutánnu aplikáciu), ako tableta, ako čapík, ako masť, ako náplast' na transdermálnu aplikáciu, ako aerosól na inhalatívnu aplikáciu cez pľúca alebo nosný sprej.

- 5 Obsah účinnej látky v tablete alebo čapíku je v rozsahu od 5 do 200 mg, výhodnejšie od 10 do 50 mg. Pri inhalácii je jednorazová dávka v rozsahu od 0,05 do 20 mg, výhodnejšie od 0,2 do 5 mg. Pri paranterálnej injekcii je jednorazová dávka v rozsahu od 0,1 do 50 mg, výhodnejšie od 0,5 do 20 mg. Uvedené dávky je možné, ak je to potrebné, podať viackrát denne.

V nasledujúcom je uvedených niekoľko príkladov farmaceutických preparátov s účinnou látkou.

10

Príklady uskutočnenia vynálezu

Tablety

- 15 zlúčenina vzorca (I) 18,0 mg
 stearan horečnatý 1,2 mg
 kukuričný škrob 60,0 mg
 laktóza 90,0 mg
 polyvinylpyrolidón 1,5 mg

- 20 Roztoky na injektovanie
 zlúčenina vzorca (I) 0,3 g
 chlorid sodný 0,9 g
 voda na injekčné účely do 100 ml

- 25 Tento roztok je možné sterilizovať použitím štandardných postupov.

WO 00/17176 opisuje možné spôsoby výroby, ktoré je možné použiť na syntézu voľnej bázy 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoyl-guanidínu. Vychádzajúc z tejto zlúčeniny budú v nasledovnom ako príklad vysvetlené možné syntetické prístupy k zlúčenine vzorca (I).

- 30 Príklad 1

Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu

- 15,1 g 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu sa rozmiešalo v 151 ml metanolu a získaná suspenzia sa ochladila na teplotu približne 10 °C. K tejto suspenzii sa pridalo 16 ml nasýteného éterového roztoku HCl a tým sa zmes okyslila na hodnotu pH od 1 do 2. Pri chladiení v ľadovom kúpeli sa zmes miešala až do ukončenia kryštalizácie. Kryštály sa odsali, premyli sa studeným metanolom a následne studeným dietyléterom.

Výtťažok: 16,19 g; teplota topenia: 223 °C (nekorigovaná)

Príklad 2

- 40 Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu, hemihydrát

- 15,0 kg 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu sa zmiešalo so 120 l etylacetátu. Suspenzia sa zohriala na teplotu približne 45 °C a zmiešala sa s 30 l vody. Získaná zmes sa miešala približne 15 minút a vodná fáza sa následne oddelila. K organickej fáze sa pri konštantnej teplote pridal roztok obsahujúci 3,62 kg koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej v 20 l vody. Počas približne 1 až 2 hodín sa zmes ochladila na teplotu v rozsahu od 25 do 20 °C. Získaný hydrochlorid sa oddelil, premyl sa s 50 l etylacetátu a vysušil sa vo vákuu pri teplote približne 60 °C.

Výtťažok: 78 %; teplota topenia: 225 ± 5 °C (DSC pri rýchlosti ohrevu 10K/min.).

Príklad 3

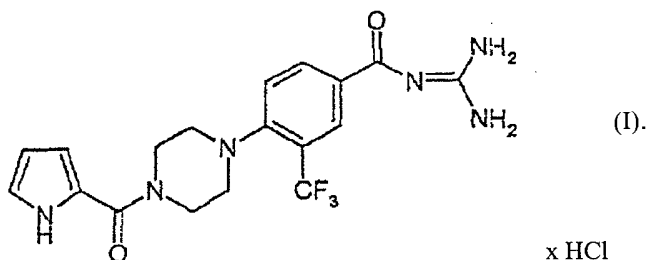
- 50 Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu, monohydrát

- 109,4 g 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu sa suspendovalo v 1,5 l vody a zohrialo sa na teplotu približne 50 °C. 26,1 ml koncentrovaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa zriedilo s 300 ml vody a počas približne 20 minút sa prikvapkalo do predhriatej suspenzie. Miešalo sa približne 15 minút pri konštantnej teplote. Následne sa za miešania počas časového intervalu 1,5-hodiny znížila teplota na približne 35 °C. Potom sa zmes ochladila na teplotu od 5 do 10 °C a jednu ďalšiu hodinu sa miešala pri tejto teplote. Získané kryštály sa oddelili, premyli sa malým množstvom vody a vysušili sa vo vákuu pri teplote približne 50 °C.

Výtťažok: 116,5 g; teplota topenia: 180 ± 5 °C (DSC pri rýchlosti ohrevu 10K/min.).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu vzorca (I)



2. Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu vzorca (I) podľa nároku 1, ktorý je vo forme jeho hydrátu.

3. Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu vzorca (I) nároku 1 alebo 2, ktorý je vo forme jeho monohydrátu.

4. Hydrochlorid 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetyl-benzoylguanidínu vzorca (I) podľa nároku 1 alebo 2, ktorý je vo forme jeho hemihydrátu.

5. Použitie hydrochloridu 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na výrobu lieku.

6. Použitie hydrochloridu 4-[4-(2-pyrolylkarbonyl)-1-piperaziny]-3-trifluórmetylbenzoylguanidínu vzorca (I) podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na výrobu lieku na inhibíciu bunkovej výmeny Na^+/H^+ na liečenie kardiovaskulárnych ochorení.

7. Použitie podľa nároku 6, kde kardiovaskulárne ochorenia sú zvolené zo skupiny pozostávajúcej z koronárnej kardiopatie, srdcového infarktu, angíny pectoris, chronickej angíny pectoris, ventrikulárnych arytmií, sub-ventrikulárnych arytmií, insuficiencie srdca - ďalej na podporu operácií bypassu, na podporu operácií otvoreného srdca, na podporu operácií, ktoré vyžadujú prerušenie zásobovania srdca krvou a na podporu transplantácií srdca - z embólií v malom krvnom obeh, akútneho alebo chronického zlyhania obličiek, chronickej insuficiencie obličiek, cerebrálneho infarktu, reperfúzneho poškodenia pri opätovnom prekrvení cerebrálnych tepien po odstránení cievnych svoriek a akútnej a chronickej poruchy prekrvenia mozgu.

Koniec dokumentu