

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 285 633

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1118-97**

(22) Přihlášeno: **05. 10. 95**

(30) Právo přednosti:  
**12. 10. 94 GB 94/9420529**

(40) Zveřejněno: **17. 06. 98**  
**(Věstník č. 6/98)**

(47) Uděleno: **28. 07. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 10. 99**  
**(Věstník č. 10/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/03965**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/11685**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/40**

(73) Majitel patentu:

**PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT  
COMPANY, N. V./S. A., Dublin, IE;**

(72) Původce vynálezu:

**Gupta Paul, Sandwich, GB;  
Lahuerta Juan, Madrid, ES;  
Jones Shirley, Sandwich, GB;  
Robson Susan Frances, Sandwich, GB;  
Samuels Gillian Mary Ryder, Sandwich, GB;  
Wilson Alan Brian, Sandwich, GB;  
Wythes Martin James, Sandwich, GB;  
Land Gillian Christine, Sandwich, GB;  
Monkhouse Kathryn Louise, Sandwich, GB;**

(74) Zástupce:

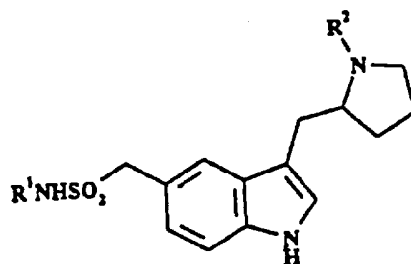
**Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,  
10100;**

(54) Název vynálezu:

**Použití indolových derivátů pro výrobu  
léčiv**

(57) Anotace:

Použití indolových derivátů obecného vzorce I, kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> představuje každý nezávisle atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení dermatologických poruch, pruritus, periferní neuropathie, arhritis, gastrointestinálních poruch, urogenitálních poruch a alergických nebo chronických poruch dýchacích cest.



(I)

CZ 285 633 B6

## Použití indolových derivátů pro výrobu léčiv

### Oblast techniky

5

Vynález se týká použití určitých indolových derivátů pro výrobu léčiv pro léčení nebo profylaxi určitých zdravotních poruch.

### Dosavadní stav techniky

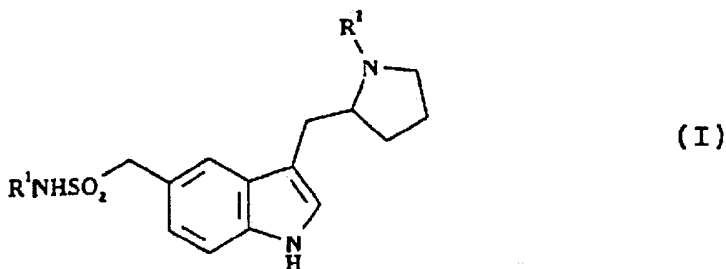
Mezinárodní patentová přihláška WO 92/06973 popisuje řadu indolových derivátů, které jsou silnými agonisty serotoninu (5-HT). Tyto sloučeniny jsou užitečné při léčbě chorob vznikajících z nedostatečné serotonergické neurotransmise. Jako takové choroby je možno uvést hypertenzi, 15 depresi, úzkost, poruchy stravování, obezitu, abusus drog, histaminovou cefalalgii, migrénu, bolest a chronickou paroxysmální hemikranii a bolest hlavy spojenou s vaskulárními poruchami. Sloučeniny, které spadají do rozsahu WO 92/06973 zahrnují (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (příklad 5A, známý jako CP-122 288) a (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol (příklad 6A, známý 20 jako CP-122 638).

Je známo, že CP-122 288 a CP-122 638 vykazují účinnost proti neurogennímu zánětu v dura mater (W. S. Lee a M. A. Moskowitz, Brain Research, 626 (1993), 303 až 305).

25

### Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že deriváty indolu obecného vzorce I



30

kde  $R^1$  a  $R^2$  představuje každý nezávisle atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

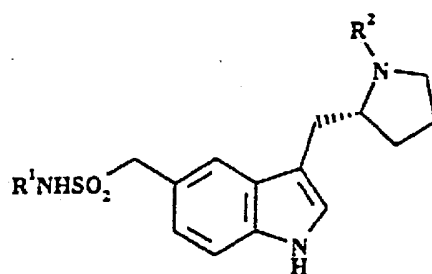
a jejich farmaceuticky vhodné soli jsou užitečné při značném počtu stavů.

35

V souladu s tím je předmětem vynálezu použití těchto indolových derivátů nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení dermatologických poruch, pruritus, periferní neuropathie, arthritidy, gastrointestinálních poruch, urogenitálních poruch a alergických nebo chronických poruch dýchacích cest.

40

Sloučeniny obecného vzorce I definovaného výše se mohou vyskytovat jako optické isomery. Do rozsahu vynálezu spadají všechny optické isomery a jejich směsi. Přednost se však dává sloučeninám obecného vzorce I s (R)-stereochemií, jak je to znázorněno v obecném vzorci IA



(IA)

Alkylskupiny ve významu  $R^1$  a  $R^2$  mohou být lineární, cyklické nebo rozvětvené. Přednost se však dává sloučeninám, kde  $R^1$  a  $R^2$  představují methylskupiny. Do rozsahu sloučenin obecného vzorce I spadá CP-122 288, CP-122 638 a (R)-5-(aminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I při prevenci nebo zmírňování stavů uvedených výše je neočekávaná. Některé z těchto stavů je možno léčit za použití kapsaicinu [(E)-N-[(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)methyl]-8-methyl-6-nonenamidu], o němž je známo, že antagonizuje neurogenní záněty snížením hladiny neuropeptidu v neuronech. Způsob jakým kapsaicin účinkuje je však zcela odlišný od účinku sloučenin obecného vzorce I. Když se podá pacientovi, kapsaicin selektivně aktivuje primární sensorické přírodní dráhy, což způsobuje uvolnění látek známých jako "SP" (látka P) a "CGRP" (peptid spojený s genem calcitoninu), které vyvolávají zánět. Následkem pokračujícího působení kapsaicinu je úbytek neuropeptidů z primárních sensorických přírodních drah, takže tyto nervy ztrácejí svoji schopnost podporovat zánět tkáně. Počáteční působení kapsaicinu obecně tedy vyvolává intenzivní svědění a jiné účinky spojené s neurogenním zánětem. Oproti tomu, sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše potlačují zánět bezprostředně, aktivací inhibičního receptoru umístěného u zakončení sensorického nervu. Vzhledem k těmto funkčním rozdílům nelze účinky sloučenin obecného vzorce I předvídat na základě účinků kapsaicinu, sloučeniny obecného vzorce I navíc nevykazují nežádoucí účinky způsobené počátečním zánětem, k nimž dochází při podávání kapsaicinu.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I zahrnují netoxické adiční soli s kyselinami, které obsahují farmakologicky vhodné anionty. Konkrétní soli jsou uvedeny ve WO 92/06973, kde jsou rovněž popsány způsoby výroby sloučenin uvedených výše a prostředky na bázi těchto sloučenin pro podávání pacientům. Zvláště při orálním podávání se však dává přednost fumarátovým solím.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli definované výše je možno zpracovávat obvyklými postupy na farmaceutické prostředky za použití jednoho nebo více farmaceuticky vhodných nosičů. Účinné sloučeniny je tedy možno zpracovávat na prostředky pro topické, orální, bukalní, intranasální, parenterální (tj. intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní) nebo rektální podávání a rovněž na formy vhodné pro inhalaci nebo insuflaci. Tyto způsoby zpracování jsou popsány ve výše uvedené patentové přihlášce WO 92/06973.

Denní dávku sloučeniny podávanou pacientovi při léčbě výše jmenovaných stavů stanoví ošetřující lékař pro každého jednotlivého pacienta, obvykle však bude ležet v rozmezí 0,1 až 200 mg účinné složky na dávkovací jednotku pro orální, parenterální nebo bukalní podávání, která se může podat (například jednou až čtyřikrát denně dospělému pacientovi o tělesné hmotnosti 70 kg). V aerosolových prostředcích může každá odměřená dávka nebo "obláček" obsahovat 20  $\mu$ g až 1000  $\mu$ g sloučeniny a celková denní dávka pak bude 100  $\mu$ g až 10 mg. Bylo však zjištěno, že sloučeniny CP-122 288, CP-122 638 a (R)-5-(aminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol jsou účinné v dávkách o několik řádů nižších. Typická jednotková dávka pro topické, orální, bukalní, intranasální, parenterální (tj. intravenózní, intra-

muskulární nebo subkutánní), rektální, inhalační nebo insuflační podávání tedy pro tyto sloučeniny bude 1 ng až 200 mg za odpovídajícího snížení dávky u aerosolových prostředků.

5 Následující zkoušky slouží pro ověření účinnosti zkoušených sloučenin při většině stavů uvedených výše:

i) Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačování zánětu je možno demonstrovat postupem, který popsali Escott a Brain (Br. J. Pharmacol. (1993) , 110, 772 až 776). Při této zkoušce se u krysy stimuluje safénový nerv a poté se změří otok zadní tlapky. Zkoušená sloučenina se 10 podává intravenózně v různých množstvích a výsledky se zaznamenávají jako poměr extravasace plazmy ve stimulované a nestimulované zadní tlapce. Bylo zjištěno, že sloučenina CP 122 288 vykazuje významný účinek při podání v tak nízké dávce, jako je  $2 \times 10^{-14}$  mol/kg [Kajekar, Br. J. Pharmacol. (1995), 115, 1 až 2].

15 ii) Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačení vasodilatace je možno demonstrovat postupem, který popsali Kajekar et al. (Br. J. Pharmacol. (1995), 115, 8P). Při této zkoušce se měří vasodilatace v zadní tlapce krysy po stimulaci safénového nervu. Zkoušená sloučenina se podá intravenózně v různých dávkách a výsledky se zaznamenávají jako změna přírůstku krevního toku v kůži. Bylo zjištěno, že CP 122 228 vykazuje významný účinek v tak nízké dávce, 20 jako je  $2 \times 10^{-12}$  mol/kg.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

25

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

30

Krémový přípravek pro topické podávání na vodné bázi

Složka	Množství
fumarát (R)-5-(methylaminosulfonylmethyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl)-1H-indolu	0,001 g
krém na vodné bázi BP	999,999 g

35

1 kg krému na vodné bázi BP obsahuje emulgační mast (300 g), fenoxxyethanol (10 g) a purifikovanou vodu (690 g). 1 kg emulgační masti obsahuje emulgační vosk (300 g), bílý měkký parafin (500 g) a kapalný parafin (200 g).

##### Příklad 2

40

Krémový přípravek pro topické podávání na olejové bázi

Složka	Množství
fumarát (R)-5-(methylaminosulfonyl-methyl)-3-(N-methylpyrrolidin-2-yl-methyl)-1H-indolu	0,001 g
krém na olejové bázi BP	999,999 g

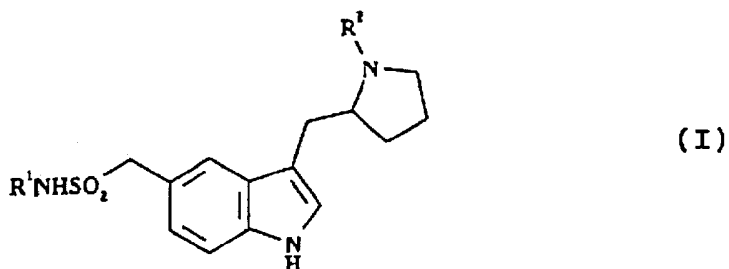
1 kg krému na olejové bázi BP obsahuje mast na bázi vlnných alkoholů (500 g), fenoxylethanol (10 g), bezvodý síran hořečnatý (5 g) a purifikovanou vodu (485 g). 1 kg masti na bázi vlnných alkoholů obsahuje vlnní alkoholy (60 g), tvrdý parafin (240 g), bílý měkký parafin (100 g) a kapalný parafin (600 g).

5

## PATENTOVÉ NÁROKY

10

### 1. Použití indolových derivátů obecného vzorce I



15

kde  $R^1$  a  $R^2$  představuje každý nezávisle atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

nebo jejich farmaceuticky vhodných solí pro výrobu léčiv pro léčení dermatologických poruch, pruritus, periferní neuropathie, arthritis, gastrointestinálních poruch, urogenitálních poruch a alergických nebo chronických poruch dýchacích cest.

20

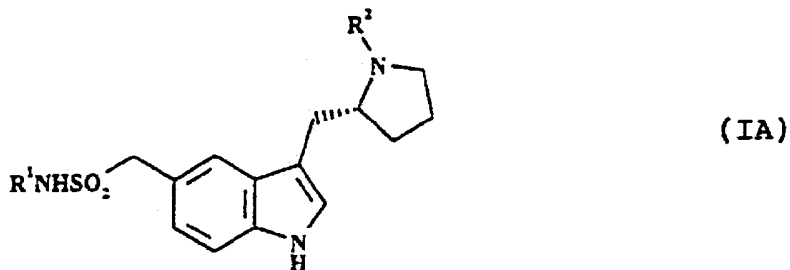
### 2. Použití podle nároku 1, kde $R^1$ a $R^2$ představuje vždy methylskupinu.

25

### 3. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde indolový derivát obecného vzorce I je ve formě fumarátové soli.

### 4. Použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, kde indolový derivát obecného vzorce I vykazuje (R)-stereochemii znázorněnou ve vzorci IA

30



35

---

Konec dokumentu

---