



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2588462 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 233/94 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	11729972.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.06.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.05.08
(30)	Prioritet	2010.06.29, FR, 1055241
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Galderma Research & Development, 2400 Route des Colles Les Templiers, 06410 Biot, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	BOITEAU, Jean-Guy, 136 B chemin du Ribas, F-06560 Valbonne, FR-Frankrike LINGET, Jean-Michel, 11A rue de Selestat, F-67230 Benfeld, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Metronidazol-estere for behandling av rosacea
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-02/074290 DUBEY, S., JAIN, V., PREETHI, G.B.: "Evaluation of lipophilicity, antimicrobial activity and mutagenicity of some novel ester prodrugs of metronidazole", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 48B, 2009, pages 1571-1576, XP009139409, KORTING H C ET AL: "Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea", JEADV. JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD-DOI:10.1111/J.1468-3083.2009.03167.X, vol. 23, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 876-882, XP002591723, ISSN: 0926-9959 [retrieved on 2009-06-08] SOBOTTKA, A.: "Rosazea 2009", DER HAUTARZT, vol. 12, 2009, pages 999-1009, XP19766471,

Beskrivelse

Foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse ifølge formel (I), og anvendelse derav som et medikament, spesielt ved behandling og/eller forebygging av rosacea og ved behandling og/eller forebygging av inflammatoriske patologier.

Rosacea er en progressiv kronisk vanlig inflammatorisk dermatose assosiert med vaskulær relaksasjon. Den rammer hovedsakelig sentralt i ansiktet og er karakterisert ved rødming i ansiktet eller hetetokter, faciale erytem, papler, pustler, telangiektasi og nå og da lesjoner kjent som okulær rosacea. I alvorlige tilfeller, spesielt hos menn, kan det myke vevet av nesen hovne opp og gi en klumpete fortykning kjent som rhinofyma. Rosacea utvikler seg over flere år via episoder som forverres ved forskjellige stimuli slik som temperaturvariasjoner, alkohol, krydder, eksponering for sollys, eller sinnsbevegelser.

Rosacea er klassifisert i fire subtyper som en funksjon av forskjellige kliniske karakteristika (Wilkin J. et al., JAAD, 2002, 46: 584-587).

De primære karakteristika (histamin rødme ("histamin flush"), vedvarende erytem, papler og pustler, og telangiektasi) og sekundære karakteristika (brennende eller stikkende følelse, plakk, tørt utseende av huden, ødem, okulære manifestasjoner, fymatøse endringer) av rosacea er ofte observert i kombinasjon. De mest vanlige måtene for eksternalisering eller kombinasjoner av tegn er midlertidig omgruppert i spesifikke subtyper, som er beskrevet nedenfor. Hver kategori omfatter det minimale antall tegn som er tilstrekkelig til å stille en diagnose på den korresponderende subtype (selv om formen for eksternalisering ikke nødvendigvis er begrenset til disse tegnene), og det er mulig at pasienter samtidig fremviser karakteristika som antyder mer enn én subtype av rosacea.

Subtype 1 : Erythematotelangiektatisk rosacea

Erythematotelangiektatisk rosacea er karakterisert hovedsakelig av histamin rødme og vedvarende erytem sentralt i ansiktet. Tilstedeværelse av telangiektasi er vanlig, men ikke vesentlig for diagnostisering av denne subtypen. Et ødem sentralt i ansiktet, brennende eller stikkende følelse, og rødhet eller avskalling blir også nå og da observert. Historie med histamin rødme alene er vanlig i tilfelle av pasienter som lider av erythematotelangiektatisk rosacea.

Subtype 2: Papulopustuløs rosacea

Papulopustuløs rosacea er karakterisert ved vedvarende sentralt facialet erytem og ved forbigående papler og/eller pustler fordelt sentralt i ansiktet. Imidlertid kan papler og pustler også ramme de periorificiale områder (dvs. perioralt, perinasalt eller periokulært område). Papulopustuløs subtype ligner vanlig akne, men hudormer er fraværende. Rosacea og akne kan eksistere side om side, og, i tillegg til papler og pustler som tegn på rosacea, vil de aktuelle pasientene også eventuelt ha hudormer. Pasienter som lider av papulopustuløs rosacea klager innimellom over brennende og stikkende følelser. Denne subtypen er ofte observert før eller samtidig som subtype 1 (inkludert tilstedeværelse av telangiektasier). Det er fare for at telangiektasiene blir maskert av vedvarende erytem og papler eller pustler.

Subtype 3: Fymatøs rosacea

Fymatøs rosacea er manifestert ved fortykning av huden, noduli med en uregelmessig overflate og opphovning. Rhinofyma er den mest vanlige presentasjonen, men fymatøs rosacea kan ramme andre områder, inkludert huden, pannen, kinnene og ørene. Med hensyn til pasienter som lider av denne subtypen, er tilstedeværelse av forstørrede og fremtredende follikulære porer nå og da rapportert i det rammede området, i likhet med telangiektasier.

Denne subtypen er ofte observert før eller samtidig med subtype 1 eller 2 (inkludert tilstedeværelse av vedvarende erytem, telangiektasier, papler og pustler). Med hensyn til rhinofyma er det fare for at disse ytterligere kjennetegnene er spesielt tydelige i neseregionen.

Subtype 4: Okulær rosacea (eller oftalmisk rosacea)

Diagnosen okulær rosacea må medregnes når en pasient har ett eller flere av følgende okulære tegn og symptomer: tårer eller blodsprenget fremtreden (interpalpebral konjunktival hyperemi), følelse av tilstedeværelse av et fremmedlegeme, brennende eller stikkende følelse, tørrhet, kløe, lysfølsomhet, uklart syn, telangiektasier på øyets bindehinne og på kanten av øyelokket, eller erytem på øyelokket og periokulært erytem. Blefaritt, konjunktivitt og ujevnheter på kanten av øyelokket er andre tegn som kan påvises. En chalazion eller en kronisk stafylokokkinfeksjon manifestert ved en sti og hvis årsak er en dysfunksjon av meiboms kjertler er et hyppig tegn på okulær affeksjon relatert til rosacea. Noen pasienter klager over redusert synsskarphet, som skyldes korneale komplikasjoner (punktat keratitt, infiltrater i cornea/sår i cornea eller marginal keratitt). I seg selv kan behandlingen av kutan rosacea være uten effekt på risikoen for å redusere synsskarpheten forbundet med okulær rosacea, og en oftalmologisk tilnærming vil trolig være nødvendig.

Til slutt finnes andre sjeldnere former av rosacea (varianter), spesielt granulomatøs rosacea.

Diagnosen okulær rosacea blir oftest stilt når kutane tegn og symptomer også er påvist. Imidlertid er det ikke nødvendig at kutane tegn og symptomer er til stede for å stille diagnosen, og småskalastudier antyder at opptil 20 % av pasienter som lider av okulær rosacea kan utvikle okulære tegn og symptomer før kutane manifestasjoner kommer til syne. Hudlesjoner er det første som oppstår med hensyn til omtrent halvparten av disse pasientene, og manifestasjoner av de to typene finner sted samtidig hos et mindretall av dem.

Rosacea oppstår generelt ved en alder på mellom 25 og 70 år, og er mye mer vanlig hos mennesker med lys hudfarge. Den rammer særlig kvinner, selv om denne lidelsen generelt er mer alvorlig med hensyn til menn.

Patogenesen til rosacea er dårlig forstått, og kan omfatte flere faktorer. Disse er, for eksempel, vaskulære faktorer (unormal vaskulær reaktivitet), immunfaktorer, eller alternativt eksogene faktorer slik som tilstedeværelse av follikulære mikroorganismer slik som bakterier og midden *Demodex folliculorum* (Diamantis S. & Waldorf H.A., J. Drug Dermatol., 2006, 5: 8-12; Wilkin J.K., Arch. Dermatol., 1994, 130: 359-362; Buechner S.A., Dermatology, 2005, 210: 100-108).

Videre er studier, spesielt kliniske studier, tilbøyelige til å antyde at rosacea er en inflammatorisk patologi (McKeage et al., Am. J. Clin. Dermatol. 2010; 11 (3): 217-22).

Konvensjonelt blir rosacea behandlet oralt eller topikalt. Blant midlene som har en markedsføringsautorisasjon for indikasjonen "rosacea" er topikal metronidazol og oral doksisyklin (Cribier B., La rosacée, Masson-Eticom, Paris, 2002).

Langvarige orale behandlinger med tetrasyklinderivater er problematisk av mange grunner, spesielt på grunn av deres betydelige bivirkninger. Oral administrering av tetrasykliner, spesielt doksisyklin, kan indusere lysfølsomhet, eller til og med fototoksisitet ved, og over, 100 mg/dag (Layton A.M., Cunliffe W.J. Phototoxic eruptions due to doxycycline - a dose-related phenomenon. Clin. Exp. Dermatol. 1993; 18:425-427), eller alternativt gastrointestinale lidelser (Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis*. 1991; 48:411-417).

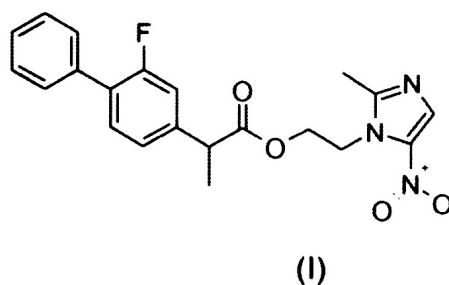
Videre gjør ikke disse behandlingene det mulig å effektivt behandle og/eller forhindre alle symptomene assosiert med rosacea. Med tanke på den kroniske karakteren av rosacea, med en typisk profil med remisjon og eksaserbasjon, krever en ideell behandling anvendelse som kan være langvarig, på en sikker og effektiv måte.

Patentsøknad WO 02/74290 beskriver anvendelse av minst ett ikke-steroid antiinflammatorisk medikament (NSAID) for behandling av rosacea. Denne forbindelsen kan spesielt være piroksikam, aspirin, ibufenak eller naproksen. Den kan eventuelt anvendes i kombinasjon med et nitroimidazol. Samtidig anvendelse av et NSAID og av et nitroimidazol har, imidlertid, betydelige bivirkninger, spesielt gastrointestinale og renale effekter assosiert med anvendelse av metronidazol som nitroimidazol (D.I. Edwards, Br. *J. Vener. Dis.* 1980; 56: 285-290), eller sår assosiert med anvendelse av et NSAID (C.J. Hawkey, *J. Rheumatology*, 2002; 29: 4; 650-652).

Følgelig er det et behov for aktive midler som er effektive for behandling av rosacea, som kan anvendes i lange perioder, og som har minst mulig bivirkninger.

Formålet ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig å fremlegge en effektiv behandling for rosacea, som spesielt reduserer bivirkningene for pasienten. Foretrukket blir denne behandlingen utført topikalt, hvilket i betydelig grad reduserer eventuell systemisk bivirkning.

Ett formål ifølge foreliggende oppfinnelse er følgelig en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I) nedenfor:



enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav.

Forbindelsen ifølge formel (I) har det kjemiske navnet 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl 2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat.

Denne forbindelsen inneholder en esterfunksjon, som blir spesifikt kløyyvet i keratinocytter, hvilket er vist i Eksempel 2. For komparative formål, ble andre metronidazol-estere med NSAID'er, for eksempel indometacin, nifluminsyre, diflunisal eller ketorolak estere, fremstilt og testet i keratinocyttkulturer. Alle disse forbindelsene er stabile i nærvær av keratinocytter, i motsetning til forbindelsen med formel (I) i henhold til oppfinnelsen. Denne spesielle ustabiliteten av forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav er følgelig overraskende og uventet. Uten ønske om å være bundet til noen som helst teori, er det ganske sannsynlig at denne spesielle overraskende ustabiliteten av forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav gjør det mulig å oppnå den antiinflammatoriske aktiviteten og anti-rosacea-aktiviteten straks forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav eller farmasøytisk akseptable salter derav har penetrert huden og blir hydrolysert ved kontakt med keratinocytterne.

Hydrolyse av forbindelsen med formel (I), enantiomerer derav eller farmasøytisk akseptable salter derav ved kontakt med keratinocytter, frigjør effektivt metronidazol og flurbiprofen som angitt i Eksempel 2.

Imidlertid er mengden av metronidazol og flurbiprofen detektert i plasma, etter topikal applikasjon, overraskende mindre når en mengde av forbindelsen ifølge formel (I), en enantiomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir applisert sammenlignet med når samme mengde av en ekvimolar blanding av metronidazol og flurbiprofen appliseres.

Som et eksempel gjør applikasjon på rottehud, av en sammensetning inneholdende 1,4 % 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, det mulig å detektere omtrent 2,3 ganger mindre metronidazol og omtrent 6,7 ganger mindre flurbiprofen i plasma sammenlignet med applikasjon under samme betingelser av en ekvimolar blanding av metronidazol og flurbiprofen. Arealene under kurven som representerer plasmakonsentrasjonen som en funksjon av tid blir anvendt som en indikasjon på plasmaeksponering.

Denne spesielle og uventede egenskapen av forbindelsen med formel (I), enantiomerer derav eller farmasøytisk akseptable salter derav gjør det følgelig mulig å begrense mengden i plasma av metronidazol og flurbiprofen, og følgelig å begrense de uheldige bivirkningene forbundet med disse produktene, samtidig som det opprettholdes anvendelig antiinflammatorisk aktivitet ved behandling av rosacea.

Som et eksempel viser (S)- og (R)-enantiomerene svarende til den generelle formel (I), det vil si, henholdsvis, 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat og 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (R)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, evaluert ved en konsentrasjon på 1 % i TPA-testen hos mus som angitt i Eksempel 3, inhibering, henholdsvis, på 95 % og 85 % for den TPA-induserte inflammasjonen. For komparative formål viser (S)-flurbiprofen og (R)-flurbiprofen inhibering, henholdsvis, på 70 % og 80 % når de blir testet ved samme konsentrasjon på 1 %.

Følgelig har forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav eller farmasøytisk akseptable salter derav antiinflammatorisk aktivitet som er anvendelig ved behandling av rosacea samtidig som den er i stand til å redusere plasmakonsentrasjonen av metronidazol og flurbiprofen sammenlignet med topikal applikasjon av en ekvivalent konsentrasjon av en ekvimolar blanding av metronidazol og flurbiprofen.

Foreliggende oppfinnelse angår også en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav, for anvendelse derav som et medikament.

Et formål ifølge foreliggende oppfinnelse er også en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav, anvendelse derav ved behandling og/eller forebygging av rosacea.

Et formål ifølge foreliggende oppfinnelse er også en forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav, for anvendelse derav for forebygging og/eller behandling av inflammatoriske patologier.

Et formål ifølge foreliggende oppfinnelse er også anvendelse av minst én forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav, for fremstilling av et medikament for behandling og/eller forebygging av rosacea.

Et formål ifølge foreliggende oppfinnelse er også bruk av minst én forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav, for fremstilling av et medikament for behandling og/eller forebygging av inflammatoriske patologier.

Betegnelsen "salter av forbindelsen ifølge formel (I) i henhold til oppfinnelsen eller salter av enantiomerer derav" betyr salter av denne forbindelsen eller av enantiomerer derav med en farmasøytisk akseptabel syre.

Den farmasøytisk akseptable syren er spesielt:

- en farmasøytisk akseptabel uorganisk syre, for eksempel saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre eller bromhydrogensyre;
- eller en farmasøytisk akseptabel organisk syre, for eksempel eddiksyre, vinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fumarsyre, sitronsyre, melkesyre, galaktarsyre, glukonsyre, benzoesyre, ravsyre, oksalsyre, fenyleddiksyre, metansulfonsyre, toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, salisylsyre, asparaginsyre, glutaminsyre og ascorbinsyre.

Foretrukket er saltene av forbindelsen ifølge formel (I) valgt fra hydrokloridet, sitratet, salicylatet og benzoatet av forbindelsen ifølge formel (I).

Karbonatomet lokalisert mellom benzenringen og -COO-gruppen er asymmetrisk; molekylet er følgelig kiralt. Følgelig betyr betegnelsen "enantiomerer av forbindelsen ifølge formel (I)" R og S-enantiomerene av denne forbindelsen. S-enantiomerer er den foretrukne formen.

Følgelig er forbindelsen i henhold til oppfinnelsen foretrukket 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat.

Foretrukket er saltene av S-enantiomerer av forbindelsen ifølge formel (I) valgt fra hydrokloridet, sitratet, salicylatet og benzoatet av nevnte S-enantiomer (dvs. 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat hydroklorid, 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat sitrat, 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat salisylat og 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat benzoat.

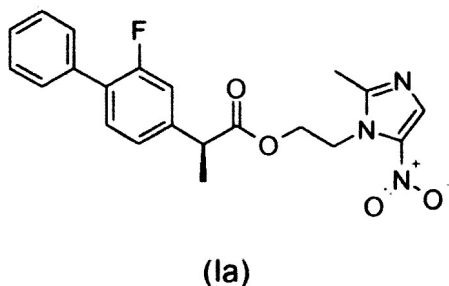
Betegnelsen "behandle" eller "behandling av" rosacea (eller inflammatoriske patologier) betyr å redusere og/eller hemme utviklingen av rosacea (eller av inflammatoriske patologier) og/eller av symptomene derav.

Betegnelsen "forebygge" eller "forebygging av" rosacea (eller inflammatoriske patologier) betyr å redusere og/eller unngå fremtreden av symptomene på rosacea (eller på inflammatoriske patologier).

Betegnelsen "inflammatoriske patologier" betyr spesielt kutane inflammatoriske patologier, slik som psoriasis, atopisk dermatitt, akne eller eksem.

Betegnelsen "forbindelse i henhold til oppfinnelsen" betyr, vilkårlig, forbindelsen med formel (I), en enantiomer derav og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Mer foretrukket er forbindelsen i henhold til oppfinnelsen S-enantiomeren av forbindelsen ifølge formel (I) eller 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat med struktur svarende til formel (Ia)



Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan fremstilles i henhold til fremgangsmåten gitt i Eksempel 1.

Forbindelsen valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav kan følgelig formuleres i farmasøytiske preparater for human anvendelse. Nevnte preparater omfatter, i et farmasøytisk akseptabelt medium, minst én forbindelse valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt medium" betyr et medium som er kompatibelt med huden, mukøse membraner og integumentene.

Det farmasøytiske preparatet som kan anvendes i henhold til oppfinnelsen kan administreres topikalt, parenteralt eller oralt.

Foretrukket er forbindelsen valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav til stede i et farmasøytisk preparat for topikal applikasjon.

Betegnelsen "topikal applikasjon" betyr applisering på huden, mukøse membraner og/eller integumentene.

Preparatet i henhold til oppfinnelsen omfatter fra 0,001 vekt-% til 10 vekt-% av forbindelse(r) i henhold til oppfinnelsen relativt til den totale vekten av preparatet. Foretrukket inneholder preparatet i henhold til oppfinnelsen fra 0,1 vekt-% til 5 vekt-% av forbindelse(r) i henhold til oppfinnelsen relativt til den totale vekten av preparatet.

Det topikale farmasøytiske preparatet kan være i flytende, pasta- eller fast form, og nærmere bestemt i form av en salve, en krem, en melk, en pomade, et pulver, en impregnert pute, en syntetisk detergent, en vaskeklut, en løsning, en gel, en spray, en mousse, en suspensjon, en lotion, en stift, en shampo eller en vaskebase. Det kan også være i form av en suspensjon av mikrosfærer eller nanosfærer eller lipid eller polymervesikler eller et polymerplaster og en hydrogel som tillater kontrollert frigjøring. Dette farmasøytiske preparatet for topikal applikasjon kan være i vannfri form, i vandig form eller i form av en emulsjon.

I én foretrukket variant av oppfinnelsen er det farmasøytiske preparatet for topikal applikasjon i form av en oppløsning, en gel eller en emulsjon.

Slike farmasøytiske preparater kan fremstilles i henhold til fremgangsmåter som er velkjente for fagfolk på området.

Forskjellige eksempler på fremstilling og anvendelse av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen vil nå bli gitt, for illustrative formål og uten begrensende karakter.

EKSEMPLER

Eksempel 1: Syntese av 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat

Til en oppløsning av (S)-flurbiprofen (2 g, 8,17 mmol) og metronidazol (1,4 g, 8,17 mmol) i 30 ml diklormetan blir det suksessivt tilsatt 50 mg DMAP (4-dimetylamino-pyridin) og deretter 1,6 g (8,17 mmol) EDC (1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl) karbodiimid). Reaksjonsblandingen blir omrørt i 4 timer ved romtemperatur og deretter quenched med 50 ml vann og ekstrahert med 50 ml diklormetan. Den organiske fasen blir vasket med 2x50 ml 5 % sitronsyreløsning og deretter med 50 ml vann. Den organiske fasen blir tørket over magnesiumsulfat og deretter avdampet under redusert trykk. Residuet blir oppløst i 10 ml isopropanol og deretter brakt til tilbakeløp. Etter avkjøling til romtemperatur krystalliseres produktet i form av hvite krystaller.

2,1 g 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat blir oppnådd.

Utbytte = 64 %.

¹H NMR (CDCl₃): 7,95 (s, 1 H); 7,55 (dd, 2H, *J* = 1 Hz, *J* = 7 Hz); 7,48 (t, 2H, *J* = 5 Hz); 7,41 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 4,60-4,44 (m, 4H); 3,69 (q, 1 H, *J* = 7 Hz); 2,31 (s, 3H); 1,51 (d, 3H, *J* = 7 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃): 173,4; 161,0; 158,5; 150,6; 140,9; 140,8; 135,2; 132,2; 131,2; 131,2; 129,0; 128,5; 127,8; 123,4; 115,2; 115,0; 62,9; 45,1; 44,9; 18,3; 13,9.

NB: For å oppnå forbindelsen med formel (I) i henhold til oppfinnelsen i racemisk form, blir prosessen beskrevet ovenfor anvendt ved å erstatte S-flurbiprofen med racemisk flurbiprofen.

Hver enantiomer av forbindelsen ifølge formel (I) blir identifisert ved kiral HPLC under følgende betingelser:

Kolonne IC 250x4.6 mm 5 µm
 Rute A Heptan 75%
 Rute B Isopropanol 25%
 Strømningshastighet = 1,4 ml/min
 (S): 12,4 minutter / (R): 14,2 minutter

Eksempel 2: Stabiliteter evaluert i keratinocyt-kulturer

Stabiliteten i keratinocyt-kulturer blir evaluert ved anvendelse av humane neonatale keratinocytter (Cell'N Tech) dyrket i en 75 cm² kolbe og løst ved 90-100 % konfluens med vegetabilsk trypsin (trypLE GIBCO). Forbindelsen med formel (I) ble testet ved 2 µM i mediet CNT-057 (Cell'N Tech) supplert med 0,1 % pluronic syre i 24-brønners plater. Den endelige DMSO-konsentrasjonen er 0,1 %. Degraderingskinetikk blir utført med en Tecan EVO robot over 24 timer. Prøvene tatt blir deretter analysert ved LC/MS/MS (Micromass) til sammenligning med et kalibreringsområde for test-produktet, preparert under samme betingelser som prøvene (1/3 kulturmedium og 2/3 metanol). De kromatografiske betingelsene blir optimalisert for hvert produkt. En analyse av opptreden av metronidazol blir også utført ved anvendelse av disse samme prøvene.

Halveringstiden (*t*_{1/2}) for 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl 2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat er 6 timer.

Den for dens S-enantiomer, det vil si 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, er 18 timer.

For komparative formål blir ikke metronidazol esterene med indometacin, nifluminsyre, diflunisal eller ketorolak hydrolysert on keratinocyt-kulturene.

Eksempel 3: Antiinflammatorisk aktivitet

a) Modell av akutt inflammasjon av museøre: arachidonsyre-indusert ødem.

De antiinflammatoriske aktivitetene av forbindelsen med formel (I) i racemisk form, av S-enantiomeren av forbindelsen ifølge formel (I), av metronidazol og av flurbiprofen ble målt i en *in vivo* test utført i en musemodell. Denne modellen består av å indusere inflammasjon i museøret med en enkelt applisering av arachidonsyre (AA). Hunn Balb/c ByJIco mus blir anvendt. Ødemet blir indusert ved å applisere til musens øre 20 µl AA oppløst til 4 % i en 1/1 THF/metanol-blanding. De antiinflammatoriske aktivitetene av S-enantiomeren av forbindelsen med formel (I), av forbindelsen ifølge formel (I) i racemisk form, av metronidazol og av flurbiprofen ble evaluert etter topikal applisering på den indre overflaten av musens øre av 20 µl av en løsning av forbindelsen i en 1/1 THF/metanol-blanding inneholdende 4 % AA.

Løsninger inneholdende 0,01 %; 0,03 %; 0,1 %; 0,3 %; 1 % og 2 % av testforbindelsen blir følgelig fremstilt. Prosentandelene svarer til vekten av testforbindelsen per volum av løsning. Ødemet blir evaluert, 1 time etter applisering, ved å måle tykkelsen av øret ved anvendelse av et Oditest[®] mikrometer. Ødemet indusert av AA alene blir evaluert, 1 time etter applisering, ved å måle tykkelsen av øret ved anvendelse av et Oditest[®] mikrometer. Det blir evaluert i forhold til en gruppe omfattende kun konstituenten (1/1 THF/metanol).

Inhiberingen av ødemet blir uttrykt som en prosentandel av reduksjon, ved test-molekylet og ved test-konsentrasjonen, av ødemet indusert av AA alene.

IC₅₀ svarer til konsentrasjonen (eller dosen) ved hvilken 50 % inhibering av ødemet indusert av AA alene er observert.

Resultatene er som følger:

- metronidazol har ingen antiinflammatorisk aktivitet i denne modellen;
- flurbiprofen (racemisk) har en IC₅₀ på 0,037 %. Ved en dose på 0,1 %, inhiberer den 60 % av ødem indusert av AA alene.
- den racemiske forbindelsen med formel (I), det vil si 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl 2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, har, ved en dose på 1 %, antiinflammatorisk aktivitet ekvivalent med den av flurbiprofen (racemisk) ved dosen på 0,1 % presentert ovenfor.
- S-enantiomeren av forbindelsen ifølge formel (I), det vil si 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, har en IC₅₀ på 1 %.

Ved en dose på 1 % inhiberer den 50 % av ødemene induisert av AA alene.

Disse resultatene viser at ved en dose på 1 % inhiberer den racemiske forbindelsen ifølge formel (I), det vil si 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl 2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, eller dens S-enantiomer, det vil si 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, minst 50 % av ødem induisert av AA i denne modellen av antiinflammatorisk aktivitet.

b) Modell av akutt inflammasjon av museøre: ødem induisert av TPA (forbol 12-myristat-13-acetat)

De antiinflammatoriske aktivitetene av forbindelsen ifølge formel (I) i racemisk form, av metronidazol og av flurbiprofen (racemisk) ble målt i en *in vivo*-test utført i en musemodell.

Modellen anvendt er modellen av museøre-inflammasjon induisert av en enkelt applisering av TPA (forbol 12-myristat-13-acetat). Hunn Balb/c ByJlco mus blir anvendt.

Ødemet blir induisert ved å applisere på øret 20 µl 0,01 % TPA oppløst i etanol.

Den racemiske forbindelsen med formel (I) blir oppløst, ved den ønskede konsentrasjonen, i 0,01 % TPA-løsning og således applisert til en gruppe mus samtidig som TPA.

På samme måte blir flurbiprofen (racemisk) oppløst, ved den ønskede konsentrasjonen, i 0,01 % TPA-løsning og således applisert til en annen gruppe mus samtidig som TPA.

Til slutt blir metronidazol oppløst, ved den ønskede konsentrasjonen, i 0,01 % TPA-løsning og således applisert til en annen gruppe av mus samtidig som TPA.

Ødemet blir evaluert, 6 timer etter applikasjon, ved å måle tykkelsen av øret ved bruk av et Oditest[®] mikrometer.

Det TPA-induserte ødemet blir evaluert relativt til etanol konstituent-gruppen.

Inhiberingen med den racemiske forbindelsen ifølge formel (I), med flurbiprofen (racemisk) eller med metronidazol, av ødemet induisert av TPA alene blir uttrykt ved IC₅₀. IC₅₀ svarer til konsentrasjonen (eller dosen) ved hvilken 50 % inhibering av ødemet induisert av TPA alene er observert.

Resultatene er som følger:

metronidazol har ingen antiinflammatorisk aktivitet i denne modellen;

flurbiprofen (racemisk) har en IC₅₀ på 0,22 %.

Forbindelsen ifølge formel (I) i racemisk form, det vil si 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl 2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat, i seg selv har samme IC_{50} som flurbiprofen (racemisk), dvs. tilsvarende 0,22 %.

Denne forbindelsen har følgelig en antiinflammatorisk aktivitet som det er verdt å legge merke til.

Eksempel 4: Penetrering hos rotter

Forbindelsen ifølge formel (I), en enantiomer derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav blir applisert på huden hos Wistar SD-rotter.

Parallelt blir en ekvimolar blanding av metronidazol og flurbiprofen svarende til samme dose applisert for komparative formål.

De laterale og dorsale hårene hos hvert av dyrene blir snauklipt, omtrent 24 timer før enkelt-applikasjonen. Det appliserte volumet er 10 mikroliter/cm² over et område på 41 cm² (5,5 x 7,5 cm²).

Konstituenten anvendt er sammensatt av propylenglykol/etanol/vann/Tween 80 i respektive vektforhold på 30/44/25/1. Hud- og blodprøver blir oppsamlet ved 45 minutter, 1 time 30 minutter, 2 timer 30 minutter, 4 timer, 6 timer, 8 timer, 16 timer og 24 timer fra tre dyr per gruppe. Plasmaene blir preparert ved utfelling i en 2/1 acetonitril/metanol-blanding og biopsiene blir malt ved anvendelse av et cryomill-system og deretter analysert ved LC/MS/MS.

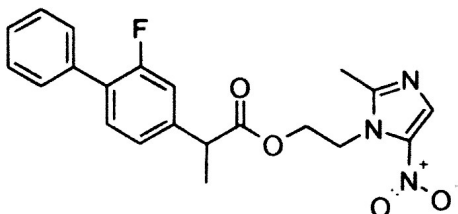
Som et eksempel blir en løsning av 1,4 % 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat applisert.

Parallelt blir en løsning inneholdende 0,6 % metronidazol og 0,9 % flurbiprofen applisert.

Mengden av metronidazol detektert i plasma er omtrent 2,3 ganger mindre når 1,4 % 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat-løsningen blir applisert, og den av flurbiprofen omtrent 6,7 ganger mindre sammenlignet med applikasjon av en løsning inneholdende 0,6 % metronidazol og 0,9 % flurbiprofen.

Patentkrav

1. Forbindelse, hvori den er valgt fra forbindelsen ifølge formel (I) nedenfor



(I)

enantiomerer derav og farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, for anvendelse derav som et medikament.
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, for anvendelse derav for forebygging og/eller behandling av rosacea.
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, for anvendelse derav for forebygging og/eller behandling av inflammatoriske patologier.
5. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, karakterisert ved at saltet av forbindelsen ifølge formel (I) eller av en enantiomer derav er valgt fra saltene av denne forbindelsen eller av en enantiomer derav med en farmasøytisk akseptabel syre.
6. Forbindelse ifølge krav 5, karakterisert ved at den farmasøytisk akseptable syren er valgt fra
- farmasøytisk akseptable uorganiske syrer, for eksempel saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre eller bromhydrogensyre;
 - og farmasøytisk akseptable organiske syrer, for eksempel eddiksyre, vinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fumarsyre, sitronsyre, melkesyre, galaktarsyre, glukonsyre, benzosyre, ravsyre, oksalsyre, fenyleddiksyre, metansulfonsyre, toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, salisylsyre, sulfanilsyre, asparaginsyre, glutaminsyre og askorbinsyre.
7. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 6, karakterisert ved at den er valgt fra forbindelsen ifølge formel (I), hydrokloridet av forbindelsen ifølge formel (I),

sitratet av forbindelsen ifølge formel (I), salisylatet av forbindelsen ifølge formel (I), benzoatet av forbindelsen ifølge formel (I), og S-enantiomerene av disse forbindelsene.

- 8.** Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 7, karakterisert ved at den er 2-(2-metyl-5-nitroimidazol-1-yl)etyl (S)-2-(2-fluorbifenyl-4-yl)propionat.
- 9.** Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 8, karakterisert ved at den er i et farmasøytisk preparat for topikal applikasjon.
- 10.** Forbindelse ifølge krav 9, karakterisert ved at det farmasøytiske preparatet er i form av en oppløsning, en gel eller en emulsjon.
- 11.** Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 10, karakterisert ved at den er til stede i en mengde på mellom 0,001 vekt% og 10 vekt% i forhold til den totale vekten av preparatet.