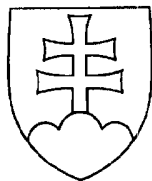


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1338-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **17. 3. 2000**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 10. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/125 185**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 3. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 4. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **04/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **27. 9. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/07177**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/56314**

(11) Číslo dokumentu:

285 308

(13) Druh dokumentu: **B6**

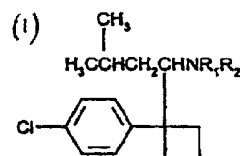
(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/135
A61P 11/00
A61P 25/00

- (73) Majiteľ: **Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, DE;**
(72) Pôvodca: **Cheetham Sharon Crawford, Nottingham, GB;**
Heal David John, Nottingham, GB;
Mendel Carl M., Short Hills, NJ, US;
Seaton Timothy B., Far Hills, NJ, US;
Weinstein Steve P., Hartsdale, NY, US;
Safer Anton, Ludwigshafen, DE;
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Liečivo na liečenie porúch spánku**

- (57) Anotácia:
Opísané je použitie zlúčeniny vzorca (I), kde R_1 a R_2 znamenajú nezávisle H alebo metyl, vrátane jej enantiomérov a farmaceuticky prijateľných solí, na prípravu liečiva na liečenie porúch spánku vrátane spánkovej apnoe a chrápania. Výhodnou zlúčeninou vzorca (I) je hydrochlorid N,N-dimetyl-1-[1-(4-chórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamínu, t. j. sibutramín hydrochlorid.



SK 285308 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka spôsobu liečby porúch spánku, ako je napríklad spánková apnoe a chrápanie.

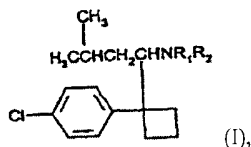
Doterajší stav techniky

Pacienti so spánkovou apnoe môžu mať prechodné epizódy dychového útlmu v spánku. Keď je táto porucha respiračie spojená s obštrukciou horných ciest dýchacích, tak ide o obštrukčnú spánkovú apnoe. Keď je príčinou dychového útlmu nejaký neurogénny mechanizmus, tak ide o centrálnu spánkovú apnoe (pozri Martindale, The Extra Pharmacopeia, 31. vydanie, str. 1545). Aj keď sa niektoré lieky používajú pri liečbe tohto ochorenia, existuje potreba účinnejšej liečby s menším počtom nežiaducich účinkov.

Príprava a použitie zlúčenín vzorca (I), ako je N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín a jeho soli, pri liečbe depresie je opísaná v GB patente 2098 602. Použitie zlúčenín vzorca (I), ako je N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín a jeho soli, pri liečbe Parkinsonovej choroby je opísané v publikovanej PCT prihláške WO 88/06444. Použitie N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamínu a jeho soli pri liečbe porúch funkcií mozgu je opísané v US patente 4939175. Použitie N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamínu hydrochloridu, pri liečbe obezity, je opísané v publikovanej PCT prihláške WO 90/06110. Výhodnou formou tejto zlúčeniny je predovšetkým N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín hydrochlorid monohydrát (sibutramín-hydrochlorid), ktorý je opísaný v Európskom patente č. 230742. Použitie N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamínu a jeho soli na zlepšenie glukózovej tolerancie u ľudí s poruchou glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus nezávislým od inzulínu je opísané v publikovanej PCT prihláške WO 95/20949.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob liečby porúch spánku vrátane spánkovej apnoe a chrápania, pri ktorom je človeku, ktorý potrebuje takúto podporu, podané terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I)



vrátane jej enantiomérov a farmaceuticky prijateľných soli, kde R_1 a R_2 znamenajú nezávisle H alebo metyl, spoločne s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom.

Termín „poruchy spánku“ označuje spánkovú apnoe, chrápanie, dennú spavosť vznikajúcu v dôsledku zlého spánku v noci, o ktorej je známe, že je významnou príčinou nehôd, najmä dopravných nehôd, a iné poruchy spánku známe odborníkom v odbore. Vo výhodnom aspekte vynález poskytuje spôsob liečby spánkovej apnoe.

Zlúčeniny vzorca (I) sú výhodné v tom, že môžu byť použité na dosiahnutie vyššej účinnosti s menšími nežiaducimi účinkami, v porovnaní s bežnými typmi liečby.

Výhodnou zlúčeninou vzorca (I) je N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín alebo jeho soľ, napríklad hydrochloridová soľ. Výhodnou formou tohto hydrochloridu je jeho monohydrát.

Odborníkom v odbore bude jasné, že zlúčeniny vzorca (I) obsahujú chirálne centrum. Keď obsahuje zlúčenina vzorca (I) jediné chirálne centrum, tak môže existovať v dvoch enantiomérnych formách. Predkladaný vynález zahŕňa použitie jednotlivých enantiomérov a zmesí enantiomérov. Enantioméry môžu byť rozštiepené spôsobmi známymi v odbore, ako je napríklad tvorba diastereomérnych solí alebo komplexov, ktoré môžu byť separované napríklad kryštalizáciou; tvorba diastereomérnych derivátov, ktoré môžu byť separované napríklad kryštalizáciou, plynovou-kvapalinovou alebo kvapalinovou chromatografiou; selektívna reakcia jedného enantioméru s činidlom špecifickým pre enantiomér, ako je napríklad enzýmová oxidácia alebo redukcia, po ktorej nasleduje separácia modifikovaných alebo nemodifikovaných enantiomérov; alebo plynová-kvapalinová alebo kvapalinová chromatografia v chirálnom prostredí, napríklad na chirálnom nosiči, ako je napríklad oxid kremičitý s naviazaným chirálnym ligandom alebo za prítomnosti chirálneho rozpúšťadla. Je treba si uvedomiť, že keď je požadovaný enantiomér premenený na inú chemickú entitu jedným z uvedených separačných postupov, tak je ďalším nutným stupňom uvoľnenie požadovanej enantiomérskej formy. Alternatívne, špecifické enantioméry môžu byť syntetizované asymetrickou syntézou s použitím opticky aktívnych činidiel, substrátov, katalyzátorov alebo rozpúšťadiel, alebo premenou jedného enantioméru na iný asymetrickou transformáciou.

Výhodnými zlúčeninami vzorca (I) sú N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín, N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N-metylamin a 1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín, vrátane racemátov, jednotlivých enantiomérov a ich zmesí a ich farmaceuticky prijateľných soli.

Jednotlivé enantioméry môžu byť pripravené enantio-selektívnou syntézou z opticky aktívnych prekurzorov, alebo rozštiepením racemickej zlúčeniny, ktorá môže byť pripravená opísaným spôsobom. Enantioméry sekundárnych aminor vzorca (I) môžu byť tiež pripravené prípravou racemátu príslušného primárneho amínu, rozštiepením racemátu na jednotlivé enantioméry a potom premenou opticky čistého enantioméru primárneho amínu na požadovaný sekundárny amín spôsobom opísaným v GB patente 2098602.

Špecifickými príkladmi zlúčenín vzorca (I) sú:

- (+)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N-metylamin;
- (-)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N-metylamin;
- (+)-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín;
- (-)-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamín;
- (+)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N,N-dimetylamin;
- (-)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N,N-dimetylamin.

Hydrochloridové soli sú výhodné v každom prípade, ale voľné baza a iné farmaceuticky prijateľné soli sú tiež vhodné.

Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť podané v akejkoľvek známej farmaceutickej dávkovej forme. Podaná dávka zlúčeniny závisí od mnohých faktorov, vrátane veku pacienta, závažnosti ochorenia a osobnej anamnézy pacienta, a aj keď vždy závisí od rozhodnutia lekára, mala by byť v rozmedzí od 0,1 do 50 mg, lepšie 1 až 30 mg na deň, v jednej dávke alebo rozdelené do viacerých dávok.

Orálne dávkové formy sú výhodnými prostriedkami na použitie v predkladanom vynáleze a medzi známe farmaceutické formy pre tento spôsob podania patria, napríklad, tablety, kapsuly, granuly, sirupy a vodné alebo olejové suspenzie. Prísady použité pri príprave týchto prostriedkov sú prísady známe vo farmácii. Tablety môžu byť pripravené zo zmesi aktívnej zložky s plnivami, ako je napríklad fosforečenan vápenatý; číidlami podporujúcimi rozpadosť, ako je napríklad kukuričný škrob; klznými číidlami, ako je napríklad stearan horečnatý; spojivami, ako je napríklad mikrokryštalická celulóza alebo polyvinylpyrrolidón, a s inými voliteľnými číidlami známymi v odbore, ktoré umožnia tabletovanie zmesi s použitím známych metód. Tablety môžu byť, pokiaľ je to žiaduce, potiahnuté známymi metódami a s použitím známych prísad, medzi ktoré patria enterálny poťah využívajúci napríklad ftalát hydroxypropylmetylcelulózy. Tablety môžu byť pripravené spôsobmi známymi v odbore tak, aby bolo dosiahnuté predĺženie uvoľňovania zložky podľa predkladaného vynálezu. Takéto tablety môžu byť, pokiaľ je to žiaduce, vybavené enterálnym poťahom s použitím známych metód, napríklad s použitím acetátftalát celulózy. Obdobne môžu byť známymi spôsobmi pripravené kapsuly, napríklad kapsuly z tuhej alebo mäkkej želatíny, obsahujúce aktívnu zložku s alebo bez ďalších prísad, a pokiaľ je to žiaduce, tak môžu byť kapsuly vybavené enterálnymi poťahmi s použitím známych metód. Obsah kapsúl môže byť pripravený známymi spôsobmi tak, aby bolo dosiahnuté spomalené uvoľňovanie aktívnej zložky. Tablety a kapsuly výhodne každá obsahujú 1 až 50 mg aktívnej zložky, lepšie 10 alebo 15 mg.

Medzi ďalšie dávkové formy na orálne podanie patria, napríklad, vodné suspenzie obsahujúce aktívnu zložku vo vodnom médiu spoločne s netoxickým suspendačným číidlom, ako je sodná soľ karboxymetylcelulózy, a olejovej suspenzie obsahujúcej zložku podľa predkladaného vynálezu vo vhodnom rastlinnom oleji, ako je napríklad podzemnicový olej. Aktívna zložka môže byť pripravená vo forme granúl s alebo bez ďalších prísad. Granuly môžu byť požitie priamo pacientom alebo môžu byť pred požitím pridané do vhodného kvapalného nosiča (napríklad do vody). Granuly môžu obsahovať číidlá podporujúce rozpadosť, ako je šumivý pár tvorený kyselinou a uhličitanovou alebo hydrogenuhličitanovou soľou, na uľahčenie vzniku disperzie v kvapalnom médiu.

Terapeuticky aktívne zložky vzorca (I) môžu byť pripravené v prostriedku, ktorý si pacient ponechá v ústach tak, že aktívna zložka je podaná cez sliznicu dutiny ústnej.

Dávkovými formami na rektálne podanie sú známe farmaceutické formy pre taký spôsob podania, ako sú napríklad čapíky s kakaovým maslom alebo polyetylén-glykolovým základom.

Dávkovými formami na parenterálne podanie sú známe farmaceutické formy na taký spôsob podania, ako sú napríklad sterilná suspenzia alebo sterilné roztoky vo vhodnom rozpúšťadle.

Dávkové formy na lokálne podanie môžu obsahovať maticu, v ktorej sú farmakologicky aktívne zložky podľa predkladaného vynálezu dispergované tak, že zložky sú udržiavané v kontakte s kožou a sú podané transdermálne. Vhodné transdermálne prostriedky môžu byť pripravené zmiešaním farmaceuticky aktívnej zložky s vehikulom na lokálne podanie, ako je anorganický olej, biela vazelína a/alebo vosk, napríklad parafínový vosk alebo včelí vosk, spoločne s číidlom podporujúcim transdermálny prienik zložky, ako je dimetylsulfoxid alebo propylén-glykol.

Alternatívne môžu byť aktívne zložky dispergované vo farmaceuticky prijateľnom krémovom, gélovom alebo masťovom základe. Množstvo aktívnej zložky obsiahnuté v lokálnom prostriedku by malo byť také, aby bolo počas doby, počas ktorej má byť lokálny prostriedok aplikovaný na kožu, dodané terapeuticky účinné množstvo zložky.

Terapeuticky aktívna zložka vzorca (I) môže byť pripravená v prostriedku, ktorý je dispergovaný vo forme aerosólu do ústnej alebo nosnej dutiny pacienta. Takéto aerosóly môžu byť podané z pumpy alebo z tlakovaného zásobníka obsahujúceho prchavý hnací plyn.

Terapeuticky aktívne zložky vzorca (I) použité v spôsobe podľa predkladaného vynálezu môžu byť tiež podávané kontinuálne infúziou buď z externého zdroja, napríklad intravenóznou infúziou, alebo zo zdroja zložky umiesteného v tele. Medzi vnútorné zdroje patria implantovateľné zásobníky obsahujúce zložku, ktorá má byť aplikovaná, ktoré kontinuálne uvoľňujú zložku napríklad osmózou, a implantáty, ktoré môžu byť (a) kvapalné, ako je napríklad olejová suspenzia zložky, ktorá má byť aplikovaná, napríklad vo forme derivátu veľmi zle rozpustného vo vode, ako je dodekanoátová soľ alebo lipofilný ester, alebo (b) vo forme implantovaného nosiča, ako je napríklad syntetická živica alebo voskový materiál, pre zložku, ktorá má byť aplikovaná. Nosičom môže byť jedno teleso obsahujúce všetku zložku, alebo môže íť o sériu niekoľkých teliesok, ktoré každé obsahujú časť zložky. Množstvo aktívnej zložky prítomnej vo vnútornom zdroji by malo byť také, aby bolo počas dlhého časového obdobia dodávané terapeuticky účinné množstvo zložky.

V niektorých prípadoch môže byť výhodné použitie zložky podľa predkladaného vynálezu vo forme častíc veľmi malej veľkosti, ktoré sú získané napríklad mletím vo fluidnej vrstve.

V prostriedkoch podľa predkladaného vynálezu môže byť aktívna zložka, pokiaľ je to žiaduce, asociovaná s inými kompatibilnými farmakologicky aktívnymi zložkami.

Vynález ďalej poskytuje použitie zložky vzorca (I) pri výrobe lieku na liečbu porúch spánku, vrátane spánkovej apnoe a chrápania. Výhodne je poruchou spánku spánková apnoe.

V inom aspekte vynález ďalej poskytuje farmaceutické prostriedky na liečbu porúch spánku, vrátane spánkovej apnoe a chrápania, ktoré obsahujú zložku vzorca (I) spoločne s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom. Výhodne je poruchou spánku spánková apnoe.

Účinnosť zložky vzorca (I) v liečbe spánkovej apnoe bola preukázaná údajmi uvedenými ďalej a v klinickej štúdii vykonanej na relevantnej populácii.

Inhibitory spätného vychytávania monoamínov boli použité na liečbu niektorých ochorení opísaných v predkladanom vynáleze. Viac-menej je známe, že tieto zložky majú mnoho nevýhod. Po prvé, tieto zložky nie sú účinné u všetkých pacientov. Po druhé, pokiaľ sú tieto zložky účinné, nemôžu viesť k úplnému vyliečeniu ochorenia. Po tretie, tento typ zložky má mnoho nežiaducich účinkov. Medzi takéto vedľajšie účinky patria nauzea, sexuálna dysfunkcia, svetloplachosť, somnolencia, potenie, triaška, sucho v ústach, nespavosť, hnačka, bolesti hlavy, zvracanie, úzkosť, závrat, horúčka, vyrážka alebo alergické reakcie, artralgia, myalgia, klče, hypománia a mánia.

Sibutramín (vzorec (I), $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$) má farmakologický profil, ktorý je jedinečný medzi inhibítormi spätného vychytávania monoamínov. Prostredníctvom farmakologicky aktívnych metabolitov (metabolit 1, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$ vo vzorci (I), a metabolit 2, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$ vo vzorci (I)) inhibuje sibutramín spätné vychytávanie všetkých

troch monoamínov, čo ho odlišuje od selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotoninu (5-HT), ako je napríklad fluoxetín, selektívnych inhibítorov spätného vychytávania noradrenalinu, ako je napríklad desipramín, selektívnych inhibítorov spätného vychytávania dopamínu, ako je napríklad bupropión, a inhibítorov spätného vychytávania serotoninu-noradrenalinu, ako je napríklad venlafaxín (tabuľka 1). Ide o jedinečnú kombináciu farmakologických účinkov, ktorá spôsobuje, že sibutramín a iné zlúčeniny vzorca (I) sú účinné v liečbe spánkovej apnoe.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Testy opísané ďalej boli vykonané podobným spôsobom ako testy opísané vo WO 98/41528.

Tabuľka: In vitro porovnanie inhibičných profilov inhibítorov vychytávania monoamínov podľa príkladov 1 a 2 a rôznych referenčných inhibítorov vychytávania monoamínov v tkanive kryštieho mozgu

	K _i (nM)		
	[³ H]-noradrenalin	[³ H]-5-HT	[³ H]-dopamin
Príklad 1	3	18	24
Príklad 2	5	26	31
Bupropión	2590	18312	409
Desipramín	2	200	4853
Fluoxetín	320	11	2025
Venlafaxín	196	26	2594

Výsledky sú priemery z > 3 samostatných meraní.

Príklad 1: R₁ = H, R₂ = CH₃ vo vzorci (I);

Príklad 2: R₁ = H, R₂ = H vo vzorci (I).

Klinická štúdia

Návrh štúdie: uskutočnila sa otvorená štúdia s 5 dobrovoľníkmi s klinicky významnou obezitou (BMI > 30) a spánkovou apnoe. Všetci pacienti (3 ženy, 2 muži) boli liečení sibutramínom v dávke 10 alebo 15 mg/kg a deň po dobu 6 až 14 týždňov. Nebola použitá žiadna kontrolná liečba.

Metódy: Pacienti, ktorí si priali schudnúť a ktorí dostali predpis na Reductil® (Knoll) od svojho lekára boli spytovaní, či sa nechcú zúčastniť tejto dobrovoľnej pozorovacej štúdie. Všetci pacienti dobrovoľne zmenili svoje diétne zvyklosti počas testu a vykonávali aspoň stredné cvičenie (dvakrát týždenne aspoň 1/2 hodiny). Pacienti boli spytovaní pred a po liečbe a ich partnerov sme sa spytovali na zmeny v charaktere chrápania. Pacienti vyhodnocovali stupeň svojej ospalosti cez deň a ich partnerov sme sa pýtali na frekvenciu a silu chrápania, rovnako ako na pozorovanie príznakov apnoe.

Výsledky: Priemerný BMI bol 34 pred liečbou a 29 na konci liečby. V každom prípade došlo počas liečby k zníženiu hmotnosti, priemerne o 14 kg (= 14,6 %; rozptyl od -7 % do -22 %). Všetci pacienti pred liečbou silne chrápali (priemerné skóre 2,2 v stupnici 0 - 3). Podľa partnerov zdieľajúcich lôžko mali všetci pacienti počas noci zástavy dýchania. Všetci pacienti udávali stredne silnú až silnú spavosť cez deň (priemerné skóre 2 pri použití stupnice 0 - 3). Po liečbe sa chrápanie znížilo na priemerné skóre 1, podľa partnerov. Pacienti udávali, že ich spavosť sa znížila z 2,0 na 0,6. Subjektívne sa všetci cítili lepšie a 4 z 5 mali jasne zníženú dennú spavosť. Index budenia (AI) sa zlepšil z priemerne 23,5 na 10,0. Toto je zníženie o -57 % (rozptyl -25 % až -67 %). 3 z 5 pacientov udávali, že pri liečbe si-

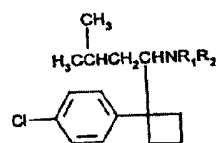
butraminom sa im zlepšilo dýchanie so zatvorenými ústami, zatiaľ čo toto nebolo pozorované u 2 pacientov.

Priaznivé účinky zlúčenín podľa predkladaného vynálezu v dávkach 15 mg a 20 mg môžu byť tiež potvrdené v dvojito slepej, náhodne, placebom kontrolovanej klinickej štúdii s použitím dotazníkov alebo pomocou zaznamenávania Holterových elektrokardiogramov pomocou Rozin/GeTeMed záznamníka po dobu 24 až 36 hodín pred a po liečbe, s páskami IEC-I typu. EKG údaje môžu byť spracované počítačovo na analýzu budenia.

V klinickej štúdii zo 150 pacientov trpiacich klinicky významnou obezitou a často tiež vážnou spánkovou apnoe bola vybraná podskupina pacientov na počítačovú analýzu budenia/apnoe. 2 nasledujúce noci boli zaznamenávané v týždni 1 (pred liečbou) a v týždni 12 liečby a hodnotil sa počet prebudení na hodinu spánku. Výsledky potvrdili klinicky významný efekt v redukcii počtu prebudení pri liečbe sibutramínom v dávke 20 mg/deň. V porovnaní s placebom je tento efekt štatisticky významný pri hodnote 5 % (p = 0,0227). U niektorých pacientov s jasne excesívnou dennou spavosťou došlo ku zníženiu tejto spavosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie zlúčeniny vzorca (I)



(I),

vrátane jej enantiomérů a farmaceuticky prijateľných solí, kde R₁ a R₂ znamenajú nezávisle H alebo metyl, prípadne v spojení s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom, na prípravu liečiva na liečenie porúch spánku, vrátane spánkovej apnoe a chrápania.

2. Použitie podľa nároku 1, kde poruchou spánku je spánková apnoe.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, kde zlúčeninou vzorca (I) je hydrochlorid N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)-cyklobutyl]-3-metylbutylamínu.

4. Použitie podľa nároku 3, kde zlúčeninou vzorca (I) je hydrochlorid N,N-dimetyl-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamínu vo forme monohydrátu.

5. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 2, kde zlúčenina je vybraná zo skupiny zahrnujúcej:

- (+)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N-metylamin;
- (-)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N-metylamin;
- (+)-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamin;
- (-)-1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutylamin;
- (+)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N,N-dimetylamin;
- (-)-N-{1-[1-(4-chlórfenyl)cyklobutyl]-3-metylbutyl}-N,N-dimetylamin;

a ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Koniec dokumentu