

P02 004 97.

1985

N,N-dimethyl-1-[1-(4-klórfenil)ciklohexil]-3-metilbutanol alkalmazása

Eljárás súlygyarapodással összefüggő bizonyos rákos

A2

betegségek kezelésére

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány értelmében alkalmazott hatóanyag (I) általános képletében R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport.

A fenti vegyülettel kezelhető rákos betegségekre példaként említhető a vastagbélrák, mellrák, méhbelhártyarák és epehólyagrák.

JK

N,N-dimethyl-1-[1-(4-klórfeuil) ciklobutil]-3-metilbutilamin alkalmazása

**Eljárás súlygyarapodással összefüggő bizonyos rákos
betegségek kezelésére**

A találmány súlygyarapodással összefüggő bizonyos rákos betegségek kezelésére alkalmas megoldásra vonatkozik.

A találmány értelmében terápiásan hatékony mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy ennek enantiomerjét vagy farmakológiailag alkalmazható sóját alkalmazzuk, a képletben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, farmakológiailag alkalmazható hígítóanyag vagy hordozóanyag mellett.

Az (I) általános képletű vegyülettel előnyösen kezelhető rákos betegségekre példaként említhetők: vastagbélrák, mellrák, méhbelhártyarák és epehólyagrák.

(I) általános képletű vegyületként előnyösen alkalmazható az N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin, vagy ennek sója, például hidroklorid sója. A hidroklorid sót előnyösen monohidrát formájában alkalmazzuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, így N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamint, N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamint és 1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamint és ezek sóit, valamint ezek előállítását és depresszió kezelésében történő alkalmazását a GB 2 098 602 és US 4 522 328 számú irat ismerteti. Az (I) általános képletű vegyületek, így az N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin és ezek sói alkalmazását Parkinson kór kezelésére a WO 88/06 444 számú irat ismerteti. Az N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin és ennek sói alkalmazását az agy funkciós zavarainak kezelésére az US 4 939 175 számú irat ismerteti. Az N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid alkalmazását elhízás kezelésére a WO 90/06 110 számú irat ismerteti. A vegyület különösen előnyös formája N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid-monohidrát (szibutramin-hidroklorid), amit az EP 230 742 számú irat ismertet. Az N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin és ennek sói alkalmazását glükóztolerancia javítására gyengült glükóztoleranciával vagy nem-inzulinfüggő diabétesszel rendelkező emberek kezelésére a WO 95/20 949 számú irat ismerteti.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek egy királis centrummal rendelkeznek. Ha az (I) általános képletű vegyületek csak egy királis centrumot tartalmaznak, akkor két enantiomer formában fordulhatnak elő. A találmány kiterjed az egyes enantiomer formákra, valamint a különböző enantiomer keverékekre. Az enantiomer formák szakember számára ismert módon rezolválhatók. Ennek során például úgy járunk el, hogy diasztereoizomer sót vagy komplexet állítunk elő, amely elválasztható például kristályosítással; vagy diasztereoizomer származékokat állítunk elő, melyek elválaszthatók például kristályosítással, gáz-folyadék vagy folyadék kromatografálással, vagy egy enantiomer formát szelektív reakcióval enantiomerspecifikus reagenssel reagáltatunk, például enzimatikusan oxidáljuk vagy redukáljuk, majd a módosított és nem-módosított enantiomereket szétválasztjuk; vagy gáz-folyadék vagy folyadék kromatografálást végzünk királis környezetben, például királis hordozón, például szilikagélhez kötött királis ligandummal vagy királis oldószerrel. Ha a kívánt enantiomert a fent ismertetett elválasztási módszerek valamelyikével valamely más kémiai egységgé alakítjuk, akkor egy további lépésre van szükség a kívánt enantiomer forma felszabadítására. Alternatív módon, specifikus enantiomerek állíthatók elő aszimmetrikus szintézissel optikailag aktív reagensek, szubsztrátumok, katalizátorok vagy oldószer alkalmazásával, vagy az egyik enantiomer formának aszimmetrikus transzformálással a másik enantiomer formává történő átalakításával.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületekre példaként említhetők az N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin, N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamin és 1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin, valamint ezek racém formái, egyedi enantiomer formái és ezek tetszőleges keverékei, továbbá ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

Az egyedi enantiomerek előállíthatók enantioszelektív szintézissel optikailag aktív kiindulási anyagokból, vagy a racém vegyület valamely fent ismertetett módszerrel történő rezolválásával. Az (I) általános képletű szekunder amin-származékok enantiomer formái előállíthatók továbbá úgy, hogy a megfelelő primer amin-származékból racém formát állítunk elő, ezt az egyedi enantiomerekre rezolváljuk, majd az optikailag tiszta primer amin enantiomereket a kívánt szekunder amin-származékká alakítjuk a GB 2 098 602 számú iratban ismertetett eljárásokkal.

Az (I) általános képletű vegyületekre példaként említhetők a következők:

(+)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamin;

(-)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamin;

(+)-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin;

(-)-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin;

(+)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N,N-dimetilamin;

(-)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N,N-dimetilamin.

Minden esetben előnyös a hidroklorid só, de alkalmazható a szabad bázis is, valamint valamely más, farmakológiailag alkalmazható só.

Az (I) általános képletű vegyületek bármely ismert farmakológiai dózisformában adagolhatók. A vegyület mennyisége különböző faktoroktól függ, amire példaként említhető a kezelt beteg kora, a betegség súlyossága és a korábbi gyógyszerelés története. A konkrét értékeket mindig a kezelőorvos határozza meg. A vegyület adagolt dózisa általában 0,1-50 mg, előnyösen 1-30 mg naponta, amit egy vagy több részletben adagolunk.

A találmány értelmében előnyösen alkalmazhatók az orális dózisformák, melyekre példaként említhető a tabletta, kapszula, granulátum, szirup, valamint vizes és olajos szuszpenzió. Az ilyen készítmények előállításánál a szokásos hordozóanyagokat alkalmazzuk. Tabletta előállításához a hatóanyagot töltőanyaggal, például kalciumfoszfáttal, szétesést elősegítő szerrel, például kukoricakeményítővel, csúsztatószerrel, például magnéziumsztearáttal, kötőanyaggal, például mikrokristályos cellulózzal vagy polivinilpirrolidonnal és adott esetben további ismert segédanyagokkal keverjük. A tabletta kívánt esetben a szokásos módszerekkel és segédanyagokkal, bevonattal, például bélben oldódó bevonattal, így hidroxipropil-metilcellulóz-ftalátot tartalmazó bevonattal látható el. A tabletta a szokásos módszerekkel kialakítható a találmány szerinti vegyületek nyújtott felszabadulását biztosító készítmény formájában is. Az ilyen tabletta készítmény kívánt esetben a szokásos módszerekkel bélben oldódó be-

vonattal, így cellulózacetát-ftalátot tartalmazó bevonattal látható el. A hatóanyagot önmagában, vagy megfelelő hordozóanyaggal együtt tartalmazó kapszula, így kemény vagy lágy zselatinkapszula szintén előállítható a szokásos módszerekkel, és kívánt esetben ismert, bélben oldódó bevonattal látható el. A kapszula a szokásos módszerekkel kiserelhető, a hatóanyag késleltetett leadását biztosító formában is. A tabletta és a kapszula hatóanyagtartalma általában 1-50 mg.

Orális adagolásra alkalmazható további dózisformákra példaként említhető a hatóanyagot vizes közegben tartalmazó vizes szuszpenzió, amely segédanyagként nem-toxikus szuszpendálószer, így nátrium-karboximetilcellulózt tartalmaz, valamint a hatóanyagot megfelelő vegetábilis olajban, például földimogyoróolajban tartalmazó olajos szuszpenzió. A hatóanyag ezenkívül önmagában vagy megfelelő hordozóanyaggal granulálható. A granulátum adagolható önmagában, vagy adagolás előtt megfelelő folyékony hordozóanyagban, például vízben felvehető. A granulátum további komponensként tartalmazhat szétesést elősegítő szer, például a folyékony közegben történő szétesést gyorsító pezsgő komponenst, valamely sav és karbonát vagy hidrogénkarbonátsó keverékéből.

Az (I) általános képletű vegyületek kiserelhetők továbbá a szájban visszatartott készítmény formájában, amikor a hatóanyag a száj nyálkahártyáján keresztül szívódik fel.

A rektálisan adagolható dózisformákra példaként említhetők a kakaóvajjal vagy polietilén-glikollal előállított szuppozitóriumok.

A parenterális adagolásra alkalmas dózisformákra példaként említhetők a megfelelő oldószerben felvett steril szuszpenziók vagy steril oldatok.

A helyi adagolásra alkalmas dózisformák általában olyan mátrixot tartalmaznak, amelyek diszpergált formában hordozzák a találmány szerinti hatóanyagot, és így a vegyület érintkezésben marad a bőrrel a transzdermális felszívódás érdekében. A transzdermális készítmények előállításához a hatóanyagot topikálisan adagolható hordozóanyaggal, így ásványi olajjal, petróleummal és/vagy viasszal, így paraffinviasszal vagy méhviasszal keverjük, adott esetben a transzdermális felszívódást elősegítő segédanyag, így dimetilszulfoxid vagy propilén-glikol mellett. Eljárhatunk úgy is, hogy a hatóanyagot farmakológiailag alkalmazható krém, gél vagy kenőcs alapban diszpergáljuk. A helyileg alkalmazott készítményben felhasznált hatóanyag mennyiségének beállításával biztosítjuk, hogy a bőrön történő alkalmazás időtartama alatt hatékony mennyiségű vegyület szívódjon fel.

Az (I) általános képletű vegyületek kiszerelhetők továbbá aeroszol formájában, ami a beteg száj- vagy orrüregébe permetezhető. Az aeroszol készítmény adagolható pumpás csomagolásból vagy nyomás alatti csomagolásból, ami illékony hajtóanyagot tartalmaz.

A találmány értelmében alkalmazott (I) általános képletű vegyületek adagolhatók továbbá folyamatos infúzió

formájában külső forrásból, például intravénás infúzióként, vagy a szervezeten belül elhelyezett forrásból. A szervezeten belül elhelyezett forrásokra példaként említhetők a hatóanyagot például ozmózis hatására folyamatosan felszabadító implantátumok, amelyek lehetnek például a) folyékonyak, így olajos szuszpenziók, például vízben rosszul oldódó hatóanyag, így dodekanoátsó vagy lipofil észter esetében, vagy b) szilárdak, hordozóanyagra, például szintetikus gyantára vagy viaszos anyagra felvitt hatóanyag formájában. A hordozóanyag lehet az adagolt hatóanyag teljes mennyiségét tartalmazó egyetlen alaktest, vagy egyenként, a hatóanyag meghatározott részét tartalmazó alaktestek sorozata. A belső forrásban jelenlévő hatóanyag mennyiségének meghatározásával biztosítjuk a terápiásan hatékony mennyiség hosszú időn keresztül történő leadását.

Egyes készítményekben a hatóanyag előfordulhat nagyon kis szemcseméretű részecskék formájában, például fluidizált őrléssel előállított részecskék formájában.

A találmány szerinti készítményekben a hatóanyag kívánt esetben más kompatibilis farmakológiai hatóanyaggal kombinálható.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek alkalmazására súlygyarapodással összefüggő bizonyos rákos betegségek, így vastagbélrák, mellrák, méhbelhártyarák és epehólyagrák kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény vastagbélrák, mellrák, méhbelhártyarák és epehólyagrák keze-

lésére, amely hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaz gyógyszerészeti hígítóanyag és hordozóanyag mellett.

A találmány szerinti megoldással kezelhető betegségek esetében általában a monoamin újbóli felvételét gátló inhibitorokat alkalmaznak. Ezek a vegyületek azonban egy sor ismert hátránnyal rendelkeznek. Először, ezek a vegyületek nem minden betegnél hatékonyak. Másodszor, ahol ezek a vegyületek hatékonyak, nem biztosítják a betegség teljes gyógyulását. Harmadszor, egy sor nem kívánt mellékhatással rendelkeznek. Ezekre példaként említhető az émelygés, szexuális zavar, enyhe fiziológiás sokk, kóros álmoság, izzadás, reszketés, a száj kiszáradása, gyengeség, álmatlanság, hasmenés, fejfájás, hányás, félelemállapot, álmoság, szédülés, láz, bőrkiütés vagy allergiás reakció, ízületi fájdalom, izomfájdalom, görcsös roham, erős izgatottság és dühöngés.

A szibutramin (az (I) általános képletben R_1 jelentése metilcsoport és R_2 jelentése metilcsoport), a monoamin újbóli felvételét gátló inhibitorok között különleges farmakológiai profillal rendelkezik. Farmakológiailag aktív metabolitjai (1. metabolit, az (I) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése metilcsoport, 2. metabolit az (I) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése hidrogénatom) által a szibutramin gátolja mindhárom monoamin újbóli felvételét, és így eltér a szerotonin (5-HT) szelektív újbóli felvételt gátló inhibitoroktól, így fluoxetintől, a noradrenalin-szelektív újbóli felvételt gátló inhibitoroktól, így deszipramintól, a dopa-

min-szelektív újbóli felvételt gátló inhibitoroktól, így bupropiontól, és a szerotonin-noradrenalin újbóli felvételt gátló inhibitoroktól, így venlafaxintól (1. táblázat). A farmakológiai hatások különleges kombinációja következtében a szibutramin és más (I) általános képletű vegyületek előnyösen alkalmazhatók súlygyarapodással összefüggő bizonyos rákos betegségek kezelésére.

A farmakológiai vizsgálatokat a WO 98/41 528 számú iratban ismertetett módon végezzük. Ennek során az 1. példa szerinti vegyület (az (I) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése metilcsoport), és a 2. példa szerinti vegyület (az (I) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése hidrogénatom) *in-vitro* monoamin újbóli felvételt gátló hatását különböző ismert monoamin újbóli felvételt gátló inhibitorok hatásához viszonyítjuk, ahol a mérést patkányagyszövetben végezzük, és eredményként legalább három külön mérés átlagát adjuk meg.

1. táblázat

	Ki (nmol/l)		
	[³ H]noradrenalin	[³ H]5-HT	[³ H]dopamin
1. példa	3	18	24
2. példa	5	26	31
bupropion	2590	18312	409
dezipramin	2	200	4853
fluoxetin	320	11	2025
venlafaxin	196	26	2594

Az (I) általános képletű vegyületek hatékonysága bizonyos rákos betegségek kezelésében igazolható továbbá releváns populáción végrehajtott klinikai kísérletekkel.

A találmányt különböző sepcifikus megvalósítási módokon ismertettük. Szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy további változatok és módosítások lehetségesek anélkül, hogy eltérnének az igénypontokban megadott oltalmi körtől.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás súlygyarapodással összefüggő rákos betegségek kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy terápiásan hatékony mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, vagy ennek enantiomerjét vagy farmakológiailag alkalmazható sóját adagoljuk, a képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,

farmakológiailag alkalmazható hígítóanyaggal vagy hordozóanyaggal együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a rákos betegség vastagbélrák, mellrák, méhbelhártyarák vagy epehólyagrák.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (I) általános képletű vegyületként N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidrokloridot alkalmazunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (I) általános képletű vegyületként N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid-monohidrátot alkalmazunk.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület (+)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamin.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület (-)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamin.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület (+)-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin.

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület (-)-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin.

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület (+)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N,N-dimetilamin.

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület (-)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N,N-dimetilamin.

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület ($\pm$)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N-metilamin.

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület ($\pm$)-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin.

13. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyület ($\pm$)-N-[1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutil]-N,N-dimetilamin.

14. Az (I) általános képletű vegyületek, ezek enantiomerjei vagy farmakológiailag alkalmazható sói alkalmazása, a képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,

súlygyarapodással összefüggő rákos betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rákos betegség vastagbélrák, mellrák, méhbelhártyarák vagy epehólyagrák.

16 A 14. vagy 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyület N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid.

17. A 14. vagy 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az (I) általános képletű vegyület N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid-monohidrát.

18. Súlygyarapodással összefüggő rákos betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely terápiásan hatékony mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, ezek enantiomerjét vagy farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza, a képletben

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,
farmakológiailag alkalmazható hígítóanyag vagy hordozó mellett.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol az (I) általános képletű vegyület N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid.

20. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol az (I) általános képletű vegyület N,N-dimetil-1-[1-(4-klórfenil)ciklobutil]-3-metilbutilamin-hidroklorid-monohidrát.

A meghatalmazott:

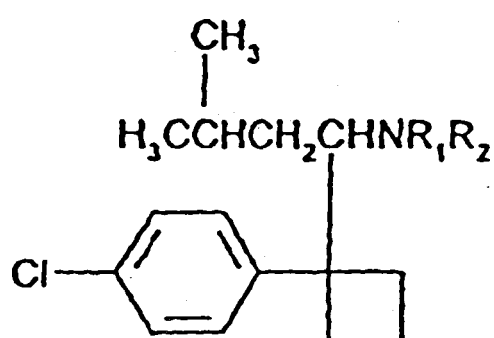
Schläfer László
szabadalmi ügyvivő

1 oldal nyitva

2012. 05. 14

PK

A2



(I)