

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 -4614

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9914742**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/005544**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2001/000187**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 45/06

A 61 P 3/04

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT GMBH & CO. KG, Wiesbaden, DE;

(72) Původce:

Birch Alan Martin, Nottingham, GB;

Heal David John, Nottingham, GB;

(74) Zástupce:

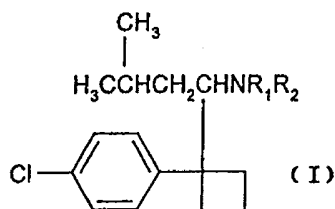
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Terapeutické činidlo

(57) Anotace:

Terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a terapeuticky účinné množství lipázového inhibitoru s výjimkou orlistatu pro současné, oddělené nebo následné podávání při léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou.



CZ 2001 - 4614 A3

07.01.02

2001-4614

Terapeutická činidla

Oblast techniky

Vynález se týká produktů a farmaceutických prostředků k léčení obezity a chorobných stavů spojených s obezitou. Zvláště se vynález týká farmaceutických prostředků pro léčení obezity a chorobných stavů spojených s obezitou, při kterých se podává sibutramin nebo jeho soli nebo jeho metabolit a inhibitor lipázy.

Dosavadní stav techniky

Sibutramin je 5-hydroxytryptamin a inhibitor reabsorpce noradrenalinu in vivo (Buckett, W.R., Thomas P.C. a Luscombe G.P., Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 12, str. 575 až 584, 1988; a Luscombe G.P., Hopcroft R.H., Thomas P.C. a Buckett W.R., Neuropharmacology 28, str. 129 až 134, 1989). Studie ukázaly, že snižuje hmotnost dvěma činnostmi: snižuje příjem potravy zvyšováním pocitu sytosti (Fantino N. a Souquet, A.M., Int. J. Obesity 19, str. 145, 1995; Halford J. C. G., Heak D. J. a Blundell J.E., Brit. J. Pharmacol. 114, str. 387P, 1995; a Stricker-Krongrad A., Souquet A.M. a Burlet C., Int. J. Obesity 19, str. 145, 1995) a zvyšuje výdaj energie stimulováním termogeneze (Connoley I.P., Heal D.J. a Stock M. J., Brit. J. Pharmacol. 114, str. 388P, 1995; a Connoley I.P., Frost I. Heal D.J. a Stock M.J., Brit. J. Pharmacol. 117, str. 170P, 1995). Sibutramin se osvědčil při ošetřování obezity ve Sp. st. a. a alespoň ve 20 dalších zemích světa.

Lipázové emzymy se podílejí na rozkládání požitého tuku (Borgstrom B., Biochem. Biophys. Acta 962(3), str. 308 až 316, 1988) a v důsledku toho se neabsorbovaný tuk vyloučí stolicí. Jeden takový lipázový inhibitor orlistat, který se osvědčil při ošetřování obezity ve Sp. st. a. a v Evropě, je chemicky

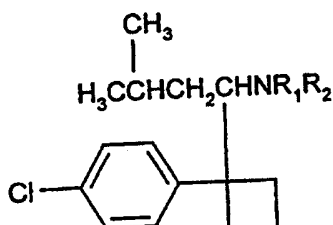
07.01.02

lakton (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-formamido-4-methylvaleryloxy]-2-hexyl-3-hydroxyhexadekanové kyseliny. Je také známa pod označením "N-formyl-L-leucin, ester (3S,4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanonu", (-)-tetrahydrolipstatin, tetrahydrolipistatin a orlistat. Extrakce a použití orlistatu k léčení nebo k prevenci obezity a hyperlipaemie je popsáno v americkém patentovém spise číslo 4 598089 (Hoffmann-La Roche Inc.). Způsob přípravy orlistatu je popsán v americkém patentovém spise číslo 4 983746 (Hoffmann-La Roche Inc.). Prostředek obsahující orlistat a akarbózu je popsán v evropském patentovém spise číslo EP 638317 (Hoffmann-La Roche AGF).

V novinách byla zpráva, že orlistat nemá být kombinován s léky potlačujícími chuť k jídlu (The New York Times 15. května 1997). V současně podávané přihlášce vynálezu PCT/EP 98/08249 se popisuje použití kombinace níže popsané sloučeniny obecného vzorce I a orlistatu při ošetřování obezity. S překvapením se nyní zjistilo, že současné podávání monohydrátu sibutraminhydrochloridu a lipázového inhibitoru působí příznivě na snižování hmotnosti.

Podstata vynálezu

Vynález se tedy týká způsobu léčení obezity a chorobných stavů spojených s obezitou u savců, kteří takové léčení potřebují, zvláště u lidí, při kterém se podává savcům, kteří takové léčení potřebují, zvláště lidem, terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde R^1 a R^2 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku nebo metylovou skupinu včetně jejích enantiomerů a farmaceuticky přijatelných solí a terapeuticky účinné množství lipázového inhibitoru, za podmínky, že lipázovým inhibitorem není orlistat, přičemž se sloučenina obecného vzorce I a lipázový inhibitor podávají současně, odděleně nebo následně.

Vynález má následující výhody. Předně je dosahovaný maximální úbytek na hmotnosti větší než jakého se dosahuje podáním pouze sloučeniny obecného vzorce I nebo lipázového inhibitoru. Za druhé se dosahuje synergického úbytku hmotnosti, jelikož úbytek hmotnosti podáváním sloučeniny obecného vzorce I a lipázového inhibitoru první testované skupině je větší než úbytek hmotnosti dosahovaný podáváním sloučeniny obecného vzorce I druhé testované skupině a úbytek hmotnosti dosažený podáváním lipázového inhibitoru třetí skupině. Za třetí, když se vyrovná úbytek hmotnosti podáváním buď sloučeniny obecného vzorce I nebo lipázového inhibitoru, dosahuje se dalšího zvýšení úbytku hmotnosti podáváním druhé sloučeniny. Za čtvrté, je možno podávat nižší dávky sloučeniny obecného vzorce I a lipázového inhibitoru, čímž se snižují vedlejší účinky spojené s podáváním vyšších dávek každé z těchto sloučenin. Za páté se může dosahovat synergického zlepšení ošetřování chorob spojených s obezitou ve srovnání se podáváním každé z těchto sloučenin samotné.

Výhodnou sloučeninou obecného vzorce I je $N\text{-}\{1\text{-}[1\text{-}(4\text{-chlorfenyl})\text{cyklobutyl}]\text{-}3\text{-methylbutyl}\}\text{-}N,N\text{-dimethylamin}$ a jeho sůl, například hydrochloridová sůl, známá jako sibutraminhydrochlorid. Výhodná forma tohoto hydrochloridu je jeho monohydrát, známý jako sibutraminhydrochloridmonohydrát.

Příprava a použití sloučenin obecného vzorce I, jako je $N\text{-}\{1\text{-}[1\text{-}(4\text{-chlorfenyl})\text{cyklobutyl}]\text{-}3\text{-methylbutyl}\}\text{-}N,N\text{-dimethylamin}$ a jeho sůl, k léčení depresí je popsáno v britském патен-

07.01.02

tovém spise číslo 2098602. Použití sloučenin obecného vzorce I, jako je N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin a jeho soli, k léčení Parkinsonovy nemoci je popsáno ve světové PCT zveřejněné přihlášce vynálezu číslo WO 88/06444. Použití N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylaminu a jeho soli k léčení mozkových funkčních poruch je popsáno v americkém patentovém spise číslo 4 939175. Použití N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylaminhydrochloridu k léčení obesity je popsáno v evropském patentovém spise číslo 397831. Obzvláště výhodnou formou této sloučeniny je N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylaminhydrochloridmonohydrát (sibutraminhydrochloridmonohydrát), který je popsán v evropském patentovém spise číslo 230742. Použití N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylaminu a jeho soli ke zlepšení snášenlivosti glukózy u lidí se zhoršenou snášenlivostí glukózy nebo s diabetes mellitus nezávislé na inzulinu je popsáno ve zveřejněné PCT světové přihlášce vynálezu číslo WO 95/20949.

Pracovníkům v oboru je známo, že sloučeniny obecného vzorce I mají chirální střed. Obsahuje-li sloučenina obecného vzorce I jeden chirální střed, může existovat ve dvou enantiomerních formách. Vynález se týká použití jednotlivých enantiomerů a směsí enantiomerů. Enantiomery mohou být štěpeny způsoby známými v oboru, například vytvářením diastereoismerních solí nebo komplexů, které se mohou oddělit například krystalizací; vytvářením diastereoismerních derivátů, které se mohou oddělit například krystalizací, plyn-kapalinovou nebo kapalinovou chromatografií; selektivní reakcí jednoho enantiomeru s činidlem specifickým pro enantiomer, například enzymatickou oxidací nebo redukcí následovanou oddělením modifikovaných a nemodifikovaných enantiomerů; nebo plyn-kapalinovou nebo kapalinovou chromatografií v chirálním prostředí, například na chirálním nosiči, například na oxidu křemičitém s navázaným

07.01.02

chirálním ligandem nebo v přítomnosti chirálního rozpouštědla. Je zřejmé, že při převádění žádaného enantiomeru na jinou chemickou sloučeninu jedním ze shora popsaných separačních způsobů, je nutný další stupeň k uvolnění požadované enantiomerní formy. Alternativně se mohou enantiomery syntetizovat asymetrickou syntézou za použití opticky aktivních reakčních činidel, substrátů, katalyzátorů nebo rozpouštědel, nebo převáděním jednoho enantiomeru na jiný asymetrickou transformací. Enantiomery sekundárních a terciárních aminů obecného vzorce I se mohou připravovat také připravením primárního aminového racemátu, rozpuštěním této směsi na její jednotlivé enantiomery a pak převedením příslušného opticky čistého primárního aminového enantiomeru na žádaný sekundární nebo terciární aminový produkt.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N-methylamin a N-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin včetně racemátů, jednotlivých enantiomerů a jejich směsí a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Specifickými enantiomery obecného vzorce I jsou (+)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, (-)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin, (R)-(+)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N-methylamin, (S)(-)-N-(1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N-methylamin, (R)-(+)-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin a (S)(-)-1-[1-(4-chlorfenyl)cyklobutyl]-3-methylbutylamin.

Vhodné lipázové inhibitory zahrnují pankreatové lipázové inhibitory, gastrické lipázové inhibitory karboxylesterové lipázové inhibitory a dále zahrnují avšak bez záměru na jakémkoliv omezení

kaulerpenin popsaný v japonském patentovém spise číslo JP 10203974A2, přihláška vynálezu číslo 97JP-0014334;

07.01.02

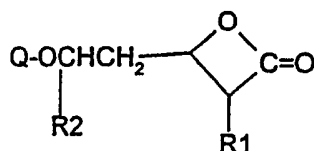
panclliciny A-E popsané v J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (8), str. 1373 až 1382, 1998;

(-)-pancllicin D popsaný v Tetraahedron 53(48, str. 16471 až 16488, 1997;

procyanidin a jeho analogy popsané ve světovém patentovém spise číslo WO 97/23210;

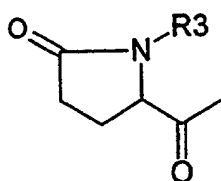
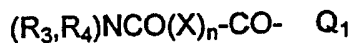
lipázové inhibitory izolované z obilí nebo z lluštěnin popsané v japonském patentovém spise číslo JP04321700A2, přihláška vynálezu číslo 91JP-0110814;

v evropském patentovém spise číslo EP-444482 popsané 4-(acyl-oxyethyl)oxetan-2-ony obecného vzorce



kde znamená

Q skupinu obecného vzorce



Q₃

R¹ a R² alkylovou skupinou s až 18 atomy uhlíku substituovanou jedním až třemi atomy halogenu nebo skupinou alkylovou, alkenylovou, alkinylovou nebo alkadienylovou s až 20 atomy uhlíku, popřípadě přerušenou 1,4-arylenovou skupinou, popřípadě substituovanou arylovou skupinou v omega poloze a popřípadě substituovanou arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

příčemž skupina R^1 je popřípadě přerušena atomem kyslíku nebo síry nebo sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinou v jiné poloze než v poloze α k nenasycenému atomu uhlíku nebo R^1 znamená skupinu aryl-NH- nebo arylalkyl-CONH s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R^3 a R^4 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány nasycený tří až šestičlenný kruh obsahující popřípadě atom kyslíku nebo síry v jiné poloze než v poloze α k atomu dusíku,

n 1 nebo 0,

X alkylenovou skupinu s až 6 atomy uhlíku popřípadě přerušenu atomem kyslíku nebo síry nebo sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinou a popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, merkaptoskupinou, arylovou skupinou, aryloxyskupinou, arylthioskupinou, arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylalkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylalkylidenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylidenovém podílu, cykloalkylidenovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkylidenovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthioskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku a dvě alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku na témže atomu uhlíku nebo na dvou přilehlých atomech uhlíku mohou vytvářet popřípadě mononenasycený tří až sedmičlenný kruh a případně obsažená hydroxylová skupina nebo mer-

kaptoskupina nebo případně obsažený nenasycený atom uhlíku musí být v jiné poloze než v poloze α k případně obsaženému atomu kyslíku nebo síry nebo případně obsažené sulfvinyllové nebo sulfonylové skupině nebo znamená

X skupinu obecného vzorce

$=\text{CHN}(\text{R}, \text{R}^0)$ nebo $-\text{CHN}(\text{R}, \text{R}^0)\text{CH}_2-$, kde znamená

R, R^0 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl(CO nebo OCO)- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylovou, aryl(CO nebo OCO)-, arylalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylalkyl(CO nebo OCO)- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a

X¹ alkylenovou skupinu s až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinou, aryloxy skupinou, arylthio skupinou, arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, arylalkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo arylalkylthio skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo jednou nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž dvě alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, vázané na přilehlé atomy uhlíku mohou vytvářet tří až sedmičlenný kruh;

takové zvláště výhodné sloučeniny jsou voleny ze souboru zahrnujícího:

(S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl(S)-2-isopropylmalonamát,

(S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl(S nebo R)-2-karbamoylvalerát,

(all Z,S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-12-oktadekadienyl(S)-2-isopropylmalonamát,

(S)-1-[[[(2S,3S nebo 2R,3R)-4-oxo-3-pentylthio-2-oxetanyl]-

07.01.02

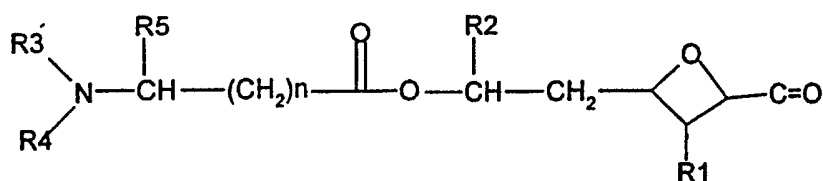
methylldodecyl(S)-2-isopropylmalonamát,
 (S)-1-[[[(2S,3S nebo 2R,3R)-4-oxo-3-pentylthio-2-oxetanyl]-
 methylldodecyl(S:R(2:1))]-2-isopropylmalonamát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylloktadecyl-
 (S nebo R)-2-terc-butylmalonamát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylloktadecyl-1-
 -karbamoylcyklopentankarboxylát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl(RS)-
 -2-benzylmalonamát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-(3-
 -[(2-karbamoylethyl)thiol]propionát,
 5-oxo-D-prolin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]-
 methylloktadecylester,
 5-oxo-L-prolin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]-
 methylloktadecylester,

(S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-
 (S nebo R)-2-isopropylmalonamát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-
 (RS)-2-karbamoylvalerát (epimery 1:1),
 (all Z,S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-
 -oktadekadienyl(S nebo R)-2-isopropylmalonamát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-
 (RS)-2-karbamoyl-4-methylvalerát (epimery 1:1),
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-1-
 karbamoylcyklohexankarboxylát,
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-
 (RS)-2-methylmalonamát (epimery 1:1),
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-
 (RS)-2-ethylmalonamát (epimery 1:1),
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylldodecyl-
 (RS)-2-butylmalonamát (epimery 1:1),
 (S)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methylloktadecyl-
 1-karbamoylcyklohexankarboxylát,
 (S)-1-[[[(2S,3S nebo 2R,3R)-4-oxo-3-pentylthio-2-oxetanyl]-

07.01.03

methyldodecyl(S:R nebo R:S (2:1))-2-isopropylmalonamát,
(S)-1-[[((2R,3R)-3-benzyl-4-oxo-2-oxetanyl)-methyldodecyl-
(S nebo R)-2-isopropylmalonamát;

N-formylleucin-1-(oxetanoylmethyl)alkylestery a analogy popsá-
né v amerických patentových spisech číslo US 4 931463, US
5 175186, US 5 246960 obecného vzorce



kde znamená

R^1 a R^2 na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, která je nasycená nebo popřípadě přerušená až osmi dvojnými nebo trojnými vazbami a/nebo popřípadě přerušena atomem kyslíku nebo síry, které jsou obsaženy v jiné poloze než v α -poloze k nenasycenému atomu uhlíku, nebo fenylový, benzylový nebo $-C_6H_4-X-C_6H_5$ kruh substituovaný až třemi skupinami alkyl(0 nebo S)₁ nebo 0 s 1 až 6 atomy uhlíku,

X atom kyslíku, síry nebo skupinu $(CH_2)_0-3$,

R^3 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nabo alkanoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^4 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^5 atom vodíku, skupinu Ar nebo Aralkylovou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku popřípadě přerušenou skupinou Y a popřípadě substituovanou skupinou Z nebo

R^4 a R^5 spolu vytvářejí čtyř až šestičlenný nasycený kruh,

07.01.00

- Y atom kyslíku, síry nebo skupinu $N(R^6)$, $C(O)N(R^6)$, $N(R^6)C(O)$,
- Z skupinu $-(O \text{ nebo } S)R^7$, $-N(R^7, R^8)$, $-C(O)N(R^7, R^8)$ nebo $-N(R^7)C(O)R^8$,
- n 1 nebo 0,
za podmínky, že R^5 znamená atom vodíku, když n znamená 1,
- Ar fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou až třemi skupinami R^9 nebo OR^9 ,

R^6 , R^7 , R^8 a R^9 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 3 atomy uhlíku

za podmínky, že R^4 neznámá atom vodíku, když R^3 znamená formylovou skupinu a R^5 isobutylovou skupinu nebo R^3 acetylovou skupinu a R^5 karbamoylmethylovou skupinu a současně R^2 skupinu undecylovou nebo 2,5-undekadienylovou a R^1 skupinu n-hexylovou,

jejich enantiomery nebo diastereomery nebo farmaceuticky přijatelné adiční soli, zvláště sloučeniny vybrané z následujícího souboru:

N-formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[(2S, 3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]oktadecylester,
nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou,
zvláště

N-formyl-L-leucin-1-[(trans-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester,

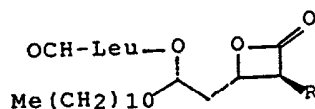
N-formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester,

N-formyl-L-leucin(S, 9Z, 12Z)-1-[[(2S, 3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-oktadekadienylester,

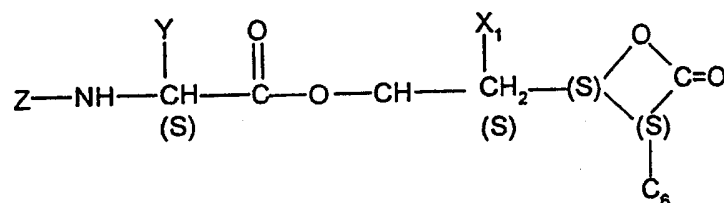
07.01.02

N-formyl-L-leucin(S,Z)-1-[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9-oktadecenylester,
N-formyl-L-leucin-(R)- α -[[[(2S,3S)-3-ethyl-4-oxo-2-oxetanyl)-methyl]-p-fenoxybenzylester,
nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou;

tetrahydrolipstatinový analog popsany v Helv. Chim. Acta 70(5), str. 1412 až 1418, 1987 následujícího obecného vzorce, ve kterém R znamená ethylovou skupinu



oxetanony popsané v evropském patentovém spise číslo EP 189577 obecného vzorce

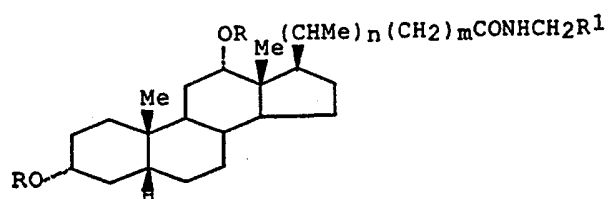


kde znamená X skupinu undecylovou nebo 2Z,5Z-undekadienylovou, R⁶ skupinu n-hexylovou, Y skupinu isobutylovou a Z skupinu formylovou nebo Y skupinu karbamoylmethylovou a Z acetylovou;

v poloze 1 substituované deriváty 2-alkanonu popsané v Chem. Pharm. Bull. 34(3), str. 1118 až 1127, 1986;

proteiny sojových bobů popsané v J. Lipid Res. 25(11), str. 1214 až 1221, 1984;

deriváty taurinu a glycinu popsané v americkém patentovém spise číslo US 4 104285 obecného vzorce



07.01.02

kde znamená R atom vodíku, alkanoyloxyskupinu nebo BzO, R¹ skupinu CO₂H, alkoxykarbonylovou, CH₂SO₃H, m a n 0 nebo 1;

1,2-dioleoyl-3-(α-1-adamantoyl)-sn-glycerol a 1-adamantankarboxylovou kyselinu, popsané v J. Pharm. Sci. 65(8), str. 1243 až 1245, 1976;

peptidy odvozené od pšenice popsané v japonském patentovém spise číslo JP07330794 A;

peptidy začleňující C-koncový fragment pankreatové lipázy včetně místa pro rozpoznání kolipázy, popsané ve světovém patentovém spise číslo WO 98/30588;

flavanoid a flavanoidy a jeho glykosid nebo jejich glykosidy popsané v japonském patentovém spise číslo JP09143070 A;

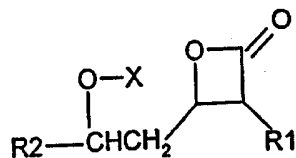
triterpeny popsané v japonském patentovém spise číslo JP 09040689 A;

hinokitiol popsáný v japonském patentovém spise číslo JP 08268882 A;

flavanoidové sloučeniny popsané v japonském patentovém spise číslo JP 07061927 A;

(kovem substituované) chlorofiliny popsané v japonském patentovém spise číslo JP 05252898 A;

deriváty 2-oxetanonu, popsané v evropském patentovém spise číslo EP 443449a, obecného vzorce



07.01.02

kde znamená

- R^1 a R^2 alkylovou skupinu s až 17 atomy uhlíku popřípadě přerušenou atomem kyslíku v poloze jiné než α nebo β nebo benzylovou skupinu popřípadě v kruhu substituovanou jednou až třemi alkylovými skupinami s 1 až 16 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinami s 1 až 16 atomy uhlíku,
- X atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce $(R^3, R^4)NCH(R^5)(CH_2)_n-CO-$,
- R^3 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R^4 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a
- R^5 atom vodíku, skupinu Ar nebo Ar-alkylovou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku popřípadě přerušenou skupinou Y a popřípadě substituovanou skupinou Z nebo
- R^4 a R^5 spolu dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány vytvářejí čtyř až šestičlenný kruh,
- Y atom kyslíku nebo síry nebo skupinu $N(R^6)$, $C(O)N(R^6)$ nebo $N(R^6)C(O)$,
- Z skupinu $-(O \text{ nebo } S)R^7$, $N(R^7R^8)$ nebo $N(R^7)C(O)R^8$,
- n 1 nebo 0, přičemž když R^5 znamená atom vodíku, znamená n číslo 1,

07.01.02

Ar fenylovou skupinu substituovanou jednou až třemi skupinami R^9 nebo OR^9 a

R^6 až R^9 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

soli oxethanonů obecného vzorce I, kde neznámá X atom vodíku, se slabými kyselinami;

lipstatin a tetrahydrolipstatinové deriváty popsané v evropském patentovém spise číslo EP 129748A s výjimkou orlistatu;

neabsorbovatelný kationtový derivát kopolymerů olefinu a maleinové kyseliny popsaný v americkém patentovém spise číslo US 4211765A;

žlučovou kyselinu a triglycerid absorbující pryskyřice popsaná v britském patentovém spise číslo GB 1 286949; a sloučeniny jako ATL-962 a jejich analogy popsané v přihláškách vynálezů týkajících se této sloučeniny a v patentových spisech týkajících se jejích analogů.

Při způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I a lipázový inhibitor mohou podávat současně nebo souběžně, například ve formě oddělených dávkovacích jednotek k současnému, k oddělenému nebo k následnému podání.

Vynález se týká také sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a lipázového inhibitoru s výjimkou orlistatu k současnému, oddělenému nebo následnému podání k léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Vynález se ještě týká také sloučenin obecného vzorce I,

07.01.02

kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a lipázového inhibitoru s výjimkou orlistatu jako kombinovaného prostředku k současnému, oddělenému nebo následnému podání při léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Vynález se dále týká také produktu obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a lipázového inhibitoru s výjimkou orlistatu jako kombinovaného prostředku k současnému, oddělenému nebo následnému podání při léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Vynález se dále týká použití sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí k výrobě léčiv k léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou pacienta, který je léčen také lipázovým inhibitorem s výjimkou orlistatu.

Dále se vynález týká způsobu léčení chorobných stavů souvisejících s obezitou, při kterém se podává podpůrné léčivo obsahujícího terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a lipázového inhibitoru s výjimkou orlistatu.

Vynález se týká použití uvedené kombinace drog k výrobě léčiva k léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou. Kromě toho poskytuje vynález kombinaci k použití k léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

Zde použitý výraz "chorobné stavy spojené s obezitou" znamená nemoci spojené s obezitou, které znají pracovníci v oboru. Bez záměru na jakémkoli omezení se jako takové chorobné stavy uvádějí: cukrovka, včetně diabetes mellitus nezávislá na

insulinu, narušené snášení glukózy, deprese, úzkost, psychózy (například schizofrenie), pozvolna se vyvíjející dyskinze, drogová závislost, zneužívání drog, poruchy vědomí, Alzheimerovu nemoc, mozková ischemie, nutkavé chování, záchvaty úzkosti, sociální fobie, zažívací poruchy, jako je bulimie, anorexie, mlsání a opíjení, lipidové syndromy, hyperglykemie, hyperlipidemie a stres savců zejména lidí.

Kromě toho může být vynález užitečný při léčení nebo ke prevenci stavů, jako jsou metabolické choroby a stavy z nich vyplývající, například termogeneze nepocházející z aktivity a ze zvýšené míry látkové přeměny, sexuální dysfunkce, zástava dechu ve spánku, premenstruační syndrom, močová inkontinence včetně stresové inkontinence, hyperaktivní poruchy, kýla a záňet jícnu, bolestivost, zvláště neuropatická bolestivost, zvyšování hmotnosti spojené s drogovým léčením, syndrom chronické únavy, osteoarthritis a pakostnice, rakovina spojená se zvyšováním hmotnosti, menstruační dysfunkce, žlučové kameny, ortostatická hypotenze a plicní hypertenze.

Předmět vynálezu může být vhodný k prevenci kardiovaskulárních nemocí a ke snižování ulpívání destiček, při podpoře ztráty hmotnosti po těhotenství, ke snižování touhy po kouření, při podpoře snižování hmotnosti po ukončení kouření. Předmět vynálezu může být dále vhodný při snižování hladiny kyseliny močové a lipidů u savců a zejména u lidí.

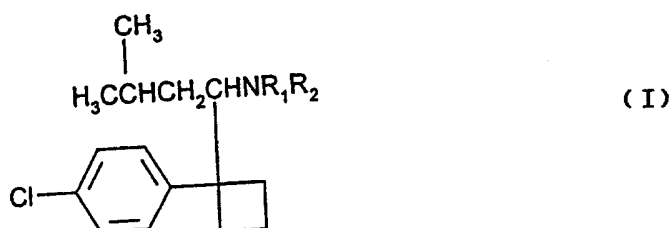
Množství každé podávané sloučeniny závisí na řadě činitelů, včetně věku pacienta, závažnosti jeho stavu a na minulosti jeho léčby a vždy záleží na uvážení ošetřujícího lékaře; obecně se však podává sloučenina obecného vzorce I v množství 0,1 až 50 mg, s výhodou 1 až 30 mg za den v jedné nebo v několika dávkách a výhodněji 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg nebo 30 mg za den a nejvýhodněji 20 mg. Lipázový inhibitor je možno podávat v množství 50 až 1440 mg v jedné nebo v několika dávkách,

07.01.02

s výhodou třikrát denně, výhodněji 50 až 1500 mg a nejvýhodněji 100 až 1000 mg. Sloučenina obecného vzorce I, s výhodou sibutraminhydrochloridmonohydrát se může podávat v kterékoli známé dávkovací formě. Lipázový inhibitor se podává s výhodou orálně.

Ve výhodném provedení vynálezu se sibutraminhydrochloridmonohydrát podává jednou denně, s výhodou jako první ráno a lipázový inhibitor se podává třikrát denně s jídlem nebo před jídlem. S výhodou se dávka 20 nebo 30 mg sibutraminhydrochloridmonohydrátu podává jednou denně a dávka 50, 100, 120 nebo 150 mg lipázového inhibitoru se podává třikrát denně s jídlem nebo před jídlem. S výhodou se dávka sibutraminhydrochloridmonohydrátu podává před první dávkou lipázového inhibitoru, s výhodou 30 minut až 3 hodiny, například 30 minut, 1 hodinu, 1,5 hodiny, 2 hodiny, 2,5 hodiny nebo 3 hodiny před první dávkou lipázového inhibitoru.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a farmaceuticky přijatelných jejich solí a lipázový inhibitor s výjimkou orlistatu s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Přednost se dává orálním formám prostředků podle vynálezu, jako jsou například tablety, kapsle, granule, sirupy a vodné nebo olejové suspenze. Excipienty, používanými k přípravě takových prostředků, jsou excipienty známé v oboru léká-

renství. Tablety se mohou připravovat ze směsi obsahující účinné sloučeniny a plnidla, například fosfát vápenatý, desintegrční činidla, například kukuřičný škrob, mazadla, například stearát hořečnatý, pojidla, například mikrokrystalickou celulózu nebo polyvinylpyrrolidon a jiné běžné přísady známé v oboru k umožnění tabletovat směs známými způsoby. Tablety mohou být popřípadě povlečeny známými způsoby excipienty, které mohou obsahovat enterické povlaky, například ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. Tablety se mohou tvarovat způsobem známým pracovníkům v oboru k zajištění trvalého uvolňování sloučenin podle vynálezu. Takové tablety mohou být případně opatřeny enterickými povlaky známými způsoby, například s použitím acetátftalátu celulózy. Podobně kapsle, například tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, obsahující účinnou sloučeninu popřípadě s přidanými excipienty, se mohou připravovat známými způsoby a případně se mohou opatřovat enterickými povlaky známým způsobem. Obsah kapslí se může formulovat použitím známých způsobů k zajištění trvalého uvolňování účinné sloučeniny. Tablety a kapsle mohou obvykle obsahovat 1 až 50 mg sloučeniny obecného vzorce I a 1 až 1000 mg lipázového inhibitoru.

Jinými formami dávkování pro orální podání jsou například vodné suspenze obsahující účinné sloučeniny ve vodném prostředí v přítomnosti netoxického nosiče, jako je karboxymethylcelulóza a olejové suspenze obsahující účinné sloučeniny ve vhodném rostlinném oleji, například v arašidovém oleji. Účinné látky se mohou zpracovávat na formu granulí popřípadě spolu s excipienty. Granule může pacient polykat přímo, nebo mohou být přidány do vhodného kapalného nosiče (například vody) před požitím. Granule mohou obsahovat desintegranty, například šumicí směsi tvořené kyselinou a uhličitánovou nebo hydrogenuhličitánovou solí k usnadnění dispergace v tekutém prostředí.

Sloučeniny obecného vzorce I a lipázový inhibitor se mohou formulovat na prostředky, který pacient podrží v ús-

07.01.02

tech tak, že se účinné sloučeniny podají ústní sliznicí.

Dávkovací formy sloučenin obecného vzorce I vhodné k rektálnímu podávání jsou známé farmaceutické formy k podání jako například čípky na bázi kakaového másla nebo polyethylenglykolu.

Dávkovací formy sloučenin obecného vzorce I vhodné k parenterálnímu podávání jsou známé farmaceutické formy k takovému podání jako například sterilní suspenze nebo sterilní roztoky ve vhodném rozpouštědle.

Dávkovací formy sloučenin obecného vzorce I vhodné k zevnímu podání mohou obsahovat matrici, ve které jsou farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu dispergovány tak, že sloučeniny jsou udržovány ve styku s pokožkou k podávání sloučenin transdermálně. Vhodný transdermální prostředek se připraví smísením farmaceuticky účinné sloučeniny s topickým nosičem, jako je minerální olej, petrolát a/nebo vosk, například parafinový vosk nebo včelí vosk, spolu s potenciálním transdermálním urychlovačem jako je dimethylsulfoxid nebo propylen-glykol. Alternativně mohou být účinné sloučeniny dispergovány ve farmaceuticky přijatelném krému, gelu nebo masti. Množství každé účinné sloučeniny, obsažené v topické formulaci, má být takové, aby se terapeuticky účinné množství každé sloučeniny předalo během doby, po kterou má být topická formulace ve styku s pokožkou.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být formulovány do prostředku, který je dispergován jako aerosol v ústní nebo nosní pacientově dutině. Takové aerosoly se mohou podávat z obalu s pumpičkou nebo s těkavým propellantem.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat kontinuální infusí buď z vnějšího zdroje, například intravenózní infuzí

nebo ze zdroje sloučeniny umístěné uvnitř těla. Vnitřními zdroji mohou být implantované obaly obsahující sloučeniny určené k infuzi, které se kontinuálně uvolňují například osmózou a implantáty, které mohou být (a) tekuté, jako olejová suspenze sloučenin určených k infuzi, například ve formě derivátu velmi spoře rozpustného ve vodě, jako je dodekanoátová sůl nebo lipofilní ester nebo (b) pevné ve formě implantovaného nosiče, například syntetické pryskyřice nebo voskového materiálu pro sloučeniny určené k infuzi. Nosičem může být jedno tělísko obsahující všechny sloučeniny nebo série několika tělísek, z nichž každé obsahuje část uvolňovaných sloučenin. Množství účinných sloučenin obsažených ve vnitřním zdroji má být takové, aby se po dlouhé časové období uvolňovalo účinné množství každé sloučeniny.

V některých formulacích může být výhodné použít sloučenin podle vynálezu ve formě částic velmi malého rozměru, například získaných rozmělněním kapalinovou energií.

V prostředcích podle vynálezu mohou být účinné sloučeniny popřípadě spolu s jinými kompatibilními farmaceuticky účinnými složkami. Optimální je přísada vitaminů ke sloučeninám podle vynálezu.

Farmaceutické prostředky, obsahující jak sloučeninu obecného vzorce I tak lipázový inhibitor, jsou významným provedením vynálezu. Takové farmaceutické prostředky obsahují terapeuticky účinná množství každé sloučeniny. Každá dávkovací jednotka může obsahovat denní dávku obou sloučenin, nebo může obsahovat zlomek denní dávky, například třetinu denní dávky. Alternativně může každá dávkovací jednotka obsahovat celou dávku jedné sloučeniny a zlomek dávky druhé sloučeniny. V každém případě by pacient bral jednu z kombinovaných jednotek a jednu nebo několik jednotek obsahujících pouze druhou sloučeninu.

07.01.02

Použití sloučenin podle vynálezu při výrobě farmaceutických prostředků je následně popsáno. Výrazem "účinná sloučenina" se rozumí jedna nebo obě sloučeniny podle vynálezu, pokud není uvedeno jinak.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení

Příklady provedení vynálezu

a) Kapsle

K přípravě kapslí se rozmělní a smísí hmotnostně 10 dílů účinné sloučeniny a 240 dílů laktózy. Směs se plní do tvrdých želatinových kapslí obsahujících jednotkovou dávku nebo část jednotkové dávky účinné sloučeniny.

b) Tablety

Tablety se připravují z těchto přísad v hmotnostních dílech:

účinná sloučenina	10
laktóza	190
kukuřičný škrob	22
polyvinylpyrrolidon	10
stearát hořečnatý	3

Účinná sloučenina, laktóza a trochu škrobu se rozmělní, smísí a výsledná směs se granuluje s roztokem polyvinylpyrrolidonu v ethanolu. Suchý granulát se smísí se stearátem hořečnatým a se zbytkem škrobu. Směs se pak lisuje na tabletovacím stroji na tablety, z nichž každá obsahuje jednotkovou dávku nebo část jednotkové dávky účinné sloučeniny.

07.01.02

c) Tablety s enterickým povlakem

Tablety se připraví způsobem (b). Tablety se entericky povléknou běžným způsobem s použitím roztoku obsahujícího 20 % acetátftalátu celulózy a 3 % diethylftalátu v systému ethanol: dichlormethan (1:1).

d) Čípky (pouze sloučeniny obecného vzorce I)

Při výrobě čípků se 100 hmotnostních dílů účinné sloučeniny začlení do 1300 dílů triglyceridového nosiče a směs se tvaruje na čípky obsahujících terapeuticky účinné množství účinné složky.

Formulace 1

Tvrdé želatinové kapsle se připraví z následujících složek:

	Množství (mg/kapsle)
sibutraminhydrochloridmonohydrát	20
lipázový inhibitor	50, 100, 120 nebo 150
škrob	200
stearát hořečnatý	10
Celkem	350

Formulace 2

Tableta se připraví z těchto složek:

07.01.02

	Množství (mg/tableta)
sibutraminhydrochloridmonohydrát	20
lipázový inhibitor	50, 100, 120 nebo 150
mikrokryсталická celulóza	400
oxid křemičitý	10
kyselina stearová	5
celkem	545

Složky se smíchají a vylisují se na tablety po 545 mg.

Přednosti vynálezu je možno doložit následujícími testy

Test 1

Skupiny normálních dospělých samců krys Sprague-Dawley CD (n = 8 až 12) se ošetřují následujícím způsobem:

- Skupina 1: denní podávání sibutraminhydrochloridmonohydrátu (1, 3 nebo 10 mg/kg per os) plus nosiče lipázového inhibitoru per os.
- Skupina 2: dvakrát denně podávání per os lipázového inhibitoru (například 10, 20, 30, 40, 50, 100 nebo 150 mg/kg per os, s výhodou 10 nebo 20 mg/kg) plus nosiče sibutraminu per os.
- Skupina 3: kombinované ošetřování per os dávkami sibutraminhydrochloridmonohydrátu a lipázového inhibitoru.
- Skupina 4: kontrola, per os podáván sibutramin a nosič lipázového inhibitoru.

Krysám umožněn volný přístup k dietě bohaté tukem. Denně se měří příjem potravy, příjem vody a tělesná hmotnost a ošetření trvá 15, 21 nebo 28 dní.

Test 2

07.01.02

Skupiny obézních samic krys Zucker (n = 8 až 12), udržované na vysoce tukem bohaté dietě, se ošetřují následujícím způsobem:

- a) Skupina 1: denní podávání sibutraminhydrochloridmonohydrátu po dobu 14 dní v dávce, která výrazně snižuje tělesnou hmotnost ve srovnání s kontrolami ošetřovanými nosičem (1, 3 nebo 10 mg/kg per os). Denním ošetřováním po dalších 14 dní je podávání stejné dávky sibutraminhydrochloridmonohydrátu per os plus dávky lipázového inhibitoru (například 10, 20, 30, 40, 50, 100 nebo 150 mg/kg per os, s výhodou 10 nebo 20 mg/kg)
- b) Skupina 2: denní podávání sibutraminhydrochloridmonohydrátu po dobu 14 dní. Denním ošetřováním po dalších 14 dní je podávání sibutraminu per os a nosiče lipázového inhibitoru.
- c) Skupina 3: denní podávání per os nosiče sibutraminhydrochloridmonohydrátu po dobu 14 dní následované kombinovaným ošetřováním po dalších 14 dní per os podáváním nosiče sibutraminhydrochloridmonohydrátu a per os nosiče lipázového inhibitoru.

Test 3

Skupiny normálních dospělých samců krys Sprague-Dawley CD (n = 8 až 12) se ošetřují následujícím způsobem:

- a) Skupina 1: podávání sibutraminhydrochloridmonohydrátu (1, 3 nebo 10 mg/kg per os) plus nosiče lipázového inhibitoru per os.
- b) Skupina 2: podávání lipázového inhibitoru per os plus nosiče sibutraminu per os.
- c) Skupina 3: podávání lipázového inhibitoru per os plus nosiče sibutraminu per os.
- d) Skupina 4: podávání nosiče lipázového inhibitoru per os plus nosiče sibutraminu per os.

Sibutramin se dává jednou denně, lipázový inhibitor

07.01.02

se podává (ve vhodných dávkách) až třikrát denně. Skupiny 1, 3 a 4 mají stále volný přístup k dietě bohaté tukem.. Skupina 2 je párově krmena se sibutraminem ošetřovanou skupinou (skupina 1) to znamená, že se zvířatům podává stejné množství krmiva (dieta bohaté tukem) jako sibutraminem ošetřované skupině během 24 hodin. Denně se měří příjem potravy a tělesné hmotnosti při 4 až 5 denním trvání testu.

Statistické porovnání tělesné hmotnosti zvířat v každé skupině v jednom nebo v několika shora uvedených testech poskytuje výsledky dokládající přednosti vynálezu.

Průmyslová využitelnost

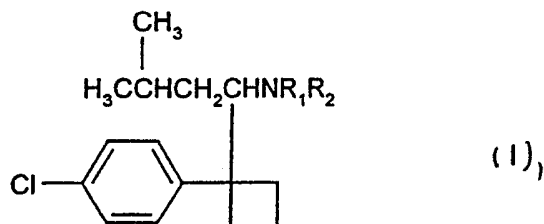
Použití sibutraminu nebo jeho solí nebo metabolitu a lipázového inhibitoru pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení obezity a chorobných stavů spojených s obezitou.

07.01.02

2001-4614

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou lidí, kteří potřebují takové léčení, v y z n a č u j í c í s e t í m , že podává lidem terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



kde R^1 a R^2 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu včetně jejích enantiomerů a farmaceuticky přijatelných solí a terapeuticky účinné množství lipázového inhibitoru s výjimkou orlistatu, přičemž se sloučeniny obecného vzorce I a lipázový inhibitor podávají současně, odděleně nebo následně.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou obecného vzorce I je N-(1-[1-(4-chlorfenyl)-cyklobutyl]-3-methylbutyl)-N,N-dimethylamin nebo jeho sůl.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučenina obecného vzorce I se podává 30 minut až 3 hodiny před podáním lipázového inhibitoru.

4. Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejích farmaceuticky přijatelných solí a lipázový inhibitor s výjimkou orlistatu pro současné, oddělené nebo následné podání pro léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

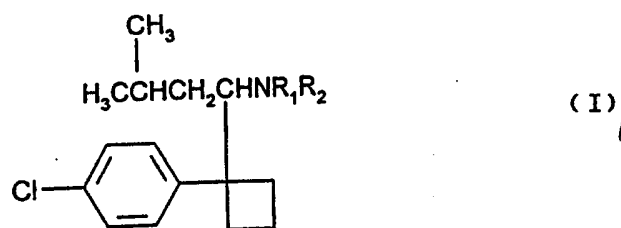
07.01.02

5. Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a lipázový inhibitor s výjimkou orlistatu jako kombinovaný prostředek k současnému, oddělenému nebo následnému podání pro léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

6. Produkt obsahující sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a lipázový inhibitor s výjimkou orlistatu jako kombinovaný prostředek k současnému, oddělenému nebo následnému podání pro léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí k výrobě léčiv pro léčení obezity a chorobných stavů souvisejících s obezitou pro pacienty ošetřované lipázovým inhibitorem s výjimkou orlistatu.

8. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo methylovou skupinu, včetně enantiomerů a jejich farmaceuticky přijatelných solí a lipázový inhibitor s výjimkou orlistatu.