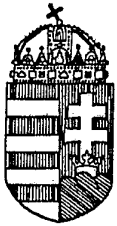


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 431 B

(21) A bejelentés száma: 2054/90
(22) A bejelentés napja: 1988. 09. 23.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 37 31 913 1987. 09. 23. DE

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/19
A 61 K 31/215
A 61 K 31/275
A 61 K 31/12
A 61 K 31/045
A 61 K 31/16

(40) A közzététel napja: 1989. 05. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 01. 28. SZKV 92/01

(72) Feltalálók:

dr. Siegel, Herbert, Hofheim/Taunus (DE)
dr. Granzer, Ernold, Kelkheim/Taunus (DE)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(54) Eljárás hiperlipidémia kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 7-(di-fenil-metilén)-cikloheptán-, illetve cikloheptén-szár-mazékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előál-lítására – az (I) általános képletben

A jelentése egyszeres kötés vagy kettőskötés,

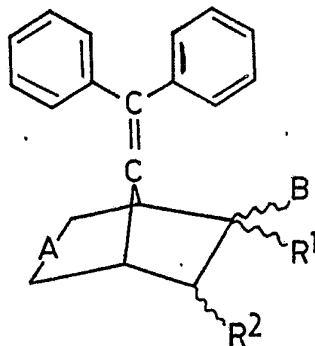
B jelentése hidroxil-, hidroximetil-, ciano-, karbo-xil- vagy 2–5 szénatomos alkilkarbonil- vagy alkoxi-karbonilcsoport,

R¹ hidrogén- vagy klóratomot és

R² hidrogénatomot jelent, vagy

R² + B együtt $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} & \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel & \parallel & \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{C}- & \text{vagy} & -\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{matrix}$ képletű cso-portot alkot, illetve

R¹ + B együtt oxigénatomot is jelenthet. Az eljá-rásra jellemző, hogy egy ismert módon előállított (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag elvi-selhető sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hordo-zó- és egyéb segédanyagokkal összekeverik és hipili-pidémias gyógyszerkészítménnyé alakítják.



(I)

HU 204 431 B

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 7-difenil-metilén-biciklo-heptán-, illetve -heptén-származékot tartalmazó, hiperlipidémia kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismert, hogy 2-es helyzetben közvetlenül, vagy szénatomláncon keresztül egy imidazolcsoport nitrogénatomjához kapcsolódó 7-difenil-metilén-biciklo-heptán-, illetve -heptén-származékok hipolipidémias hatást fejtenek ki. Ezek a vegyületek a közrebocsátott 34 10 498.4 sz. NSZK-beli szabadalmi leírás (=158 144 sz. európai szabadalmi bejelentés, = 4 647 575 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) tárgyát képezik.

Meglepő módon azt találtuk, hogy bizonyos 7-(difenil-metilén)-cikloheptán-, illetve -heptén-származékok, amelyek nem tartalmaznak imidazol-szubsztituenst, szintén igen erős hipolipidémias hatást fejtenek ki. Ezek a vegyületek 2-es helyzetben oxigén- vagy nitrogéntartalmú funkcionális csoportokat hordoznak.

A hatóanyagként alkalmazható vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben

A jelentése egyszeres kémiai kötés vagy kettőskötés,

B jelentése hidroxil-, hidroximetil-, ciano-, karboxil- vagy 2-5 szénatomos alkilkarbonil- vagy alkoxikarbonil csoport,

R¹ hidrogén- vagy klóratom és

R² hidrogénatomot jelent, vagy

R² + B együtt $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{-C-NH-C-} \end{array}$ vagy $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{-C-O-C-} \end{array}$ képletű csoportot alkot, illetve

R¹ + B együtt oxigénatomot is jelenthet.

5 Néhány (I) általános képletű vegyület (B = OH, R¹ = H, B+R¹ = -O) kiindulási anyagként alkalmazható lipidcsökkentő hatóanyagok előállítására (158 144 sz. európai szabadalmi leírás), de magukról az (I) általános képletű vegyületekről semmilyen gyógyhatás nem volt ismert.

10 A képletrajzokon kigyózó vonallal rajzolt kötések azt jelentik, hogy a szubsztituensek mind endo-, mind exoállásban elhelyezkedhetnek.

15 A találmány ezen vegyületek fiziológiailag elviselhető savaddíciós sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is kiterjed. A vegyületek előállítása ismert.

20 a B+R¹ = oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű ketonok pl. a Synthesis 1985, 789; és a 158 144 sz. európai szabadalmi bejelentés szerint állíthatók elő.

25 A B helyén nitrogénfunkciót tartalmazó vegyületekből sókat képezhetünk. Ehhez minden olyan sav alkalmas, amely fiziológiailag elviselhető sókat ad. Ide tartoznak szerves savak, így hidrogén-klorid, salétromsav és kénsav, valamint egy- vagy kétértékű szerves savak, főleg karbonsavak, így ecetsav, borostyánkősav, borkősav stb.

30 Az alábbi táblázatban néhány (I) általános képletű vegyület szubsztituenseit és az előállításukra vonatkozó irodalmat foglaltuk össze.

| Sorszám | A | B | R ² | R ¹ | R ³ | R ⁴ | Konfig. | Irodalom |
|---------|---|--|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|------------------------------------|
| 1 | - | -CN | H | H | H | H | endo | Ann.556, 27 |
| 2 | - | R ² , B = $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{-C-O-C-} \end{array}$ | H | H | H | H | endo | " " |
| 3 | - | R ² , B = $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{-C-N-C-} \end{array}$ | H | H | H | H | endo | J. Med. Pharm. Chem. 5, 883 (1962) |
| 4 | - | -CN | H | H | H | H | exo | Synth. 1985, 798 |
| 5 | - | -CN | H | H | H | H | endo | " " |
| 6 | - | -CO ₂ H | H | H | H | H | endo | " " |
| 8 | - | -CO ₂ CH ₃ | H | H | H | H | exo, endo | " " |
| 9 | - | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-CH}_3 \end{array}$ | H | H | H | H | endo | Synth, 1985, 798 |
| 10 | - | -CN | H | Cl | H | H | exo(CN) | " " |
| 11 | - | -OH | H | H | H | H | endo ¹⁾ | EP-A-0 158 144 |
| 12 | - | -OH | H | H | H | H | exo ²⁾ | " " |
| 13 | - | -CH ₂ OH | H | H | H | H | endo | " " |
| 14 | - | B + R ¹ = | O | H | H | H | - | " " |

1) Op. = 120 °C 2) olaj

Az (I) általános képletű vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságai vannak, különösen a szérumlipoproteinek erősen és kedvezően befolyásolják.

60 Általánosan elfogadott tény, hogy az artérioszklerozisos véredényváltozások, főleg a szív koszorúéri megbetegedésének keletkezésében a magas lipoproteinszint lényeges rizikótényezőnek számít. Az artéri-

oszklerotikus elváltozások megelőzése, kezelése szempontjából ezért a maga szérumból lipoproteinszint csökkentése rendkívül fontos. Itt azonban a szérumból lipoproteinek pontosan meghatározott osztályait kell megcélózni, ugyanis a low Density (LDL) és a very low density (VLDL) lipoproteinek aterogén rizikótényezőt képeznek, míg a high density (HDL) lipoproteinek az artérioszkleotikus elváltozásokkal szemben védőfunkciót látnak el. Hipolipidémiasan ható gyógyszerkészítményeknek ezért a VLDL-koleszterin- és az LDL-koleszterin-szintet kell csökkenteniük, de a HDL-koleszterin koncentrációját lehetőleg változtatlanul kell hagyniuk, úgy hogy az antiaterogén index HDL-C/LDL-C az egészséges kontrollhoz képest 1 alá ne csökkenjen.

Az (I) általános képletű vegyületeken értékes farmakológiai tulajdonságai vannak, például főleg az LDL és a VLDL koncentrációját csökkentik, míg a HDL-frakcióját csak túladagolás esetén befolyásolják. A HDL-frakcióra csak olyan dózisban hatásosak, amely az LDL-frakciót az 50%-ot is meghaladó mértékben csökkenti, azaz a terápiásan hasznosítható tartományban a vegyületek erősen csökkentik az LDL-frakciót, de a HDL-frakció befolyásolása nélkül. Ez lényeges haladást jelent az összehasonított Clofibrat vegyülettel szemben, ugyanis az utóbbi – ahogy a kísérleti adatok is mutatják – mindig csökkenti a HDL-szintet is nemcsak a káros LDL-ért. A fentiek alapján az (I) általános képletű vegyületek artérioszkleotikus elváltozások megelőzésére és kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmények hatóanyagai lehetnek, tekintettel arra, hogy oksági rizikótényezőt szüntetnek meg. Rizikótényezőnek nemcsak a primer hiperlipidémiák számítanak, hanem bizonyos másodlagos hiperlipidémiák is (mint amilyenek például bizonyos másodlagos hiperlipidémiák számítanak, hanem bizonyos másodlagos hiperlipidémiák is (mint amilyenek például a cukorbetegséggel társítva előfordulnak). A vegyületeknek a szérumból lipoproteinekre kifejtett hatását hímnemű Wistar-patkányokon vizsgáltuk úgy, hogy az állatokat gyomorszájon keresztül a vegyületek 400 móltömegű polietilénlikollal készített szuszpenziójával kezeltük 7 napon keresztül. A kontrollcsoport csak polietilénlikolt kapott. A legtöbb kísérletben referenciacsoportot is alakítottunk ki, az ebben a csoportban levő patkányokat 100 mg/kg.nap dózissal clofibrattal kezeltük; hímnemű patkány esetén ez a minimális hatékony dózis. Csoportonként általában 10 állatot használtunk. A kezelés végén enyhe éter-narkózis alatt vért vettünk az orbitálplexusból. A vérből nyert szérumból preparatív ultracentrifuga segítségével a lipoproteineket az alábbi sűrűségi osztályok szerint választottuk el:

VLDL 1,006; LDL 1,006...1,04; HDL 1,04...1,21.

Tekintettel arra, hogy (az emberrel ellentétben) a patkány szérumból lipoproteinjai mintegy 4/5 HDL-koleszterint és csak 1/5 LDL-koleszterint, VLDL-koleszterint pedig csak igen kis mennyiségben tartalmaznak (emberi szérumban megfordítva mintegy 4/5 rész LDL és VLDL, HDL csak 1/ rész), a patkányra kifejt-

tett hipolipidémias hatás elbírálásának előfeltétele a fenti frakcionálás. Ha patkányon ugyanis csupán a szérumból össz-koleszterin-tartalmának csökkenését észlelnénk, ez azt mutatná, hogy a patkány esetén túlsúlyban levő HDL-osztálybeli koleszterin nemkívánatos módon csökkent volna. Az LDL kívánatos csökkenése, ha együtt jár a HDL-frakció kívánatos növelésével, a patkányszérumból össz-koleszterin-tartalmára (lényeges) kihatással nem lenne.

Az ultracentrifugával izolált lipoprotein frakciókban a koleszterin-tartalmat teljesen enzimikus módon, a CHOD-PAP módszerrel, a mannheimi Boehringer cég tesztkombinációja segítségével határoztuk meg, és a kapott értékeket $\mu\text{g/ml}$ szérumból egységekbe számítottuk át. Az alábbi I. táblázatban a kezelt állatok lipoprotein-koleszterinjének százalékos változását tüntettük fel az azonos körülmények között tartott kontrollcsoportra vonatkoztatva. Ahogy a táblázat mutatja, a clofibrat a HDL- és az LDL-frakciót körülbelül egyforma módon csökkenti, így az antiaterogén index 1 körüli értéken marad, míg az (I) általános képletű vegyületeknek az aterogén lipoprotein-frakciókra (VLDL és LDL) kifejtett csökkentő hatása erősen szelektív, és a védő HDL-frakció lényegében érintetlen marad (kivéve, ha túladagoltuk a vegyületeket). A vizsgált vegyületek hatékonysága is messzemenően túlszárnyalja a clofibrat hatékonyságát, így a különösen erősen ható 14. példa szerinti vegyület hatása a clofibrat hatásának 10^5 -szerese. A 14. példa szerinti vegyületnek további előnye az, hogy a hipolipidémias hatást előidéző legkisebb dózis és az uterotróf hatást előidéző legkisebb dózis aránya 30-nál nagyobb érték. A többi vizsgált vegyület esetén e két dózis mintegy azonos nagyságrendű.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények kiszerelési formái főleg tabletták, drázsék, kapszulák, végbélkúpok, szörpök lehetnek. A megfelelő hígító- és hordozóanyagokkal összekeverve a vegyületeket előnyösen orálisan alkalmazzuk. A hatóanyagokat összekeverjük a hordozó- és hígítóanyagokkal, majd tablettává, kapszulává, vizes vagy olajos szuszpenzióvá vagy oldattá alakítjuk. Közömbös hordozóanyagként például magnézium-karbonátot, tejcukrot vagy kukoricakeményítőt alkalmaztunk egyéb anyagokkal, például magnézium-sztearáttal együtt. A granulálást szárazon vagy nedvesen végezzük. Olajos hordozók lehetnek növényi vagy állati eredetű olajok, például napraforgóolaj vagy csukamájolaj. A napi dózis mintegy 1–200 mg, előnyösen 2–20 mg, a 22. példa szerinti vegyület esetében 0,5–5 mg, előnyösen 0,2–2 mg lehet. Egy adagolási egység előnyösen 0,5–2 mg 14. példa szerinti vegyületet tartalmaz.

A lipid-anyagcsere zavarainak kezelésére szánt készítmények a szokásos töltő- és hordozóanyagok mellett vérnyomáscsökkentő hatáú anyagot, például saluretikumot, rezeprint, hydralazint, guanetidint, alfametildopát, klonidint, ACE-gátlókat, vagy β -szimpatolitikumot, trombólis elleni hatóanyagot, például acetilszalicilsavat, szulfonpirazont, ticlopidint és heparinoidokat, vagy antihiperurémiasan ható anyagot,

orális antidiabetikumot, geriatrikumot vagy a vérke- ringést javító hatóanyagot tartalmazhatnak.

A patkányszérum lipoproteinjeire kifejtett százalékos hatás hétnapos orális alkalmazás után

| A vegyület sorszáma | Dózis mg/kg.nap | A koleszterinszin változása %-ban (a kontrollra vonatkoztatva) a lipoprotein-frakciókban | | | | Minimális hatékony dózis mg/kg.nap hipolipidémiás uterotróf | |
|------------------------|-----------------|--|-----|-----|-------|---|-------|
| | | VLDL | LDL | HDL | LDL-C | | |
| 14 | 0,1 | -47 | -97 | -92 | | | |
| | 0,01 | -20 | -34 | -8 | 1,38 | 0,01 | >0,3 |
| 13 | 0,01 | -34 | -43 | -22 | 1,38 | | |
| | 0,03 | +5 | -83 | -47 | 3,11 | 0,03 | >0,01 |
| 11 | 0,3 | +3 | -81 | -28 | 3,73 | | |
| | 0,1 | -18 | -84 | -85 | 0,94 | 0,1 | 0,1 |
| 1 | 30 | | -90 | -93 | | | |
| | 3 | | -85 | -84 | | 0,3 | |
| | 0,3 | -10 | -66 | -27 | 2,13 | | |
| 6 | 3 | -88 | -98 | -97 | | | |
| | 0,3 | -59 | -95 | -96 | 0,77 | 0,3 | 0,3 |
| 12 | 3 | -26 | -77 | -92 | | 0,3 | 0,3 |
| | 0,3 | -15 | -66 | -17 | 2,43 | | |
| 10 | 3 | -38 | -93 | -95 | | 0,3 | 0,3 |
| | 0,3 | +5 | -21 | -21 | 1,01 | | |
| 5 | 3 | -30 | -63 | -35 | | 0,3-1 | |
| | 0,3 | -12 | -12 | -7 | 1,05 | | |
| 3 | 3 | -26 | -36 | -22 | 1,22 | 1-3 | |
| 7 | 3 | -50 | -93 | -96 | 0,65 | 3 | 3 |
| 9 | 3 | -41 | -92 | -59 | 5,05 | 3 | |
| 4 | 3 | -51 | -33 | -5 | 1,42 | 3 | |
| Clofibrat (referencia) | | -32 | -35 | -32 | 1,04 | 100 | nincs |

Tabletták előállítás

Az alábbi összetételű, orális alkalmazásnak szán tablettákat önmagában ismert módon készítjük. A hatóanyagot és a segédanyagokat először granuláljuk, majd a granulátumot tablettákká préseljük. Hipolipidémiás kezelés céljából 1-4-szer naponta 1-2 tablettára szedése ajánlott.

Egy tablettá összetétele:

| | |
|-----------------------------|--------|
| 14. példa szerinti vegyület | 1 mg |
| kukoricakeményítő | 15 mg |
| talkum | 1,5 mg |
| koloid szilícium-dioxid | 1,5 mg |
| magnézium-sztearát | 1 mg |

Kapszulák előállítás

Az alábbi összetételű, orális alkalmazás céljára készített kapszulát ismert módon úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot és a segédanyagokat összekeverjük, és zselatinkapszulákba töltjük. Hipolipidémiás kezelés céljából 1-4-szer naponta 1-2 kapszula szedése ajánlott.

Egy kapszula összetétele:

| | |
|-----------------------------|--------|
| 14. példa szerinti vegyület | 0,5 mg |
| tejcukor | 50 mg |
| kukoricakeményítő | 15 mg |
| talkum | 1,5 mg |
| koloid szilícium-dioxid | 1,5 mg |
| magnézium-sztearát | 1 mg |

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás (I) általános képletű 7-(difetil-metilén)-cikloheptán-, illetve cikloheptén-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására - az (I) általános képletben

A jelentése egyszeres kötés vagy kettőskötés,

40 B jelentése hidroxil-, hidroximetil-, ciano-, karboxil- vagy 2-5 szénatomos alkilkarbonil- vagy alkoilkarbonilcsoport,

R¹ hidrogén- vagy klóratomot és

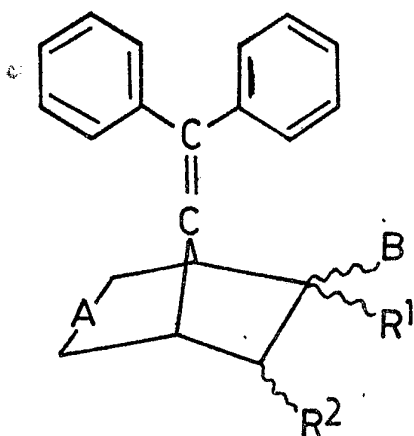
R² hidrogénatomot jelent, vagy

45 R² + B együtt $\begin{matrix} \text{O} & \text{O} & \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel & \parallel & \parallel \\ \text{C} & \text{NH} & \text{C} & \text{O} & \text{C} \end{matrix}$ képletű csoportot alkot, illetve

R¹ + B együtt oxigénatomot is jelenthet -

azzal jellemezve, hogy egy ismert módon előállított

50 (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag elviselhető sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és hipolipidémiás gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(1)