

775/95

71244

7839

60.287/SM

KIVONAT

Tamoxifen-rezisztens tumorok kezelésére alkalmas, nem metabolizálható clomifen
analógok

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 08. 16.

Elsőbbsége: 1992. 09. 15. (07/945,305)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/07697

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/06762

A találmány tárgya specifikusan tamoxifen-rezisztens tumorok kezelésé-
sá, azzal jellemezve, hogy a betegnek ilyen kezelés szükségessége esetén valamely
(10) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos
mennyiségét adják be, ahol a képletben

R_1 és R_2 jelentése 1-4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport;

X jelentése NH-csoport vagy kénatom;

n értéke 1, 2, 3 vagy 4; és ha

n értéke 0, akkor X jelentése $(CH_2)_3$ -csoport.

7839
71244

775/95

7839

60.287/SM

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabálmáni Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-923

1995 MARC 14.

D

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Tamoxifen-rezisztens tumorok kezelésére alkalmas, nem metabolizálható clomifen
analógok

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: BITONTI Alan Joseph, MAINEVILLE, Ohio,

BAUMANN Russell Jeffrey, CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 08. 16.

Elsőbbsége: 1992. 09. 15. (07/945,305)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US93/07697

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/06762

A találmány olyan nem metabolizálható clomifen analógokra vonatkozik,
amelyek hatásosak a tamoxifennel, egy ismert tumorgátló szerrel szemben
rezisztens sejtvonalak proliferációjának gátlásában. Az igényelt oltalmi körbe tartozó,

specifikusan hatásosnak bizonyult vegyületek közül kettő már korábban ismertté vált. Murphy és Sutherland a Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 57, (2), 373 közleményében ismerteti, hogy a találmány szerinti vegyületek ugyancsak hatásosak az MCF-7 sejtek szaporodásának gátlásában, ez a sejtvonal érzékeny a tamoxifenre. A CA: 64 8081d kivonat eljárást közöl a 3-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-fenil]-N,N-dietil-hidroklorid előállítására. Ekkor ismertették, hogy a vegyület felhasználható nőgyógyászati defektusok és hiperkoleszterinemia kezelésében. A CA: 63 535h kivonat ismerteti ugyanezt a vegyületet, továbbá ennek felhasználását a hipofízis gonadotropin inhibitoraként.

A találmány tárgya specifikusan tamoxifen-rezisztens tumorok kezelési eljárása, azzal jellemezve, hogy a betegnek ilyen kezelés szükségessége esetén valamely (10) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója hatásos mennyiségét adjuk be, ahol a képletben

R_1 és R_2 jelentése 1-4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport;

X jelentése NH-csoport vagy kénatom;

n értéke 1, 2, 3 vagy 4; és ha

n értéke 0, akkor X jelentése $(CH_2)_3$ -csoport.

A leírásban az 1-4 szénatomos alkilcsoport telített, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén csoportot jelent, amely 1-4 szénatomot tartalmaz. Ennek jelentése metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, izobutilcsoport és hasonló.

A találmány szerinti vegyületeket az A és a B reakcióvázlatokkal bemutatott eljárásokkal állíthatjuk elő. E reakcióvázlatokon a szubsztituensek jelentése - eltérő utalás hiányában - az előbbieken megadott. A reagensek és a kiindulási anyagok a szakember számára könnyen hozzáférhetők.

Az A reakcióvázlat a) lépésében a (2) képletű 4-bróm-benzofenont hozzáadjuk a megfelelően szubsztituált (1) általános képletű 2-(dialkil-amino)-etán-tiol anionjához, és így a (3) általános képletű szubsztitúciós termékeket kapjuk.

Úgy járunk el például, hogy 2-(dietil-amino)-etán-tiol-hidrokloridhoz két ekvivalens mennyiségű alkalmas bázist, úgymint nátrium-metoxidot adunk megfelelő oldószer, úgymint etanol jelenlétében, és így a vegyületnek megfelelő aniont állítjuk elő. Ehhez hozzáadunk egy ekvivalens mennyiségű 4-bróm-benzofenont és katalitikus mennyiségű réz(II)-oxidot. A reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt körülbelül 24 órán át forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot a szakember számára ismert eljárásokkal tisztítjuk. Így például a maradékot feloldjuk szerves oldószerben, úgymint éterben, vízzel mossuk, majd alkalmas szárítószeren, úgymint vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, az oldatot leszűrjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk, megfelelő eluens, úgymint könnyű petroléter és megfelelő állófázis, úgymint alumínium-oxid alkalmazásával, így kapjuk a (3) általános képletű, tisztított szubsztitúciós termékeket.

A b) lépésben a (3) általános képletű szubsztitúciós termékeket megfelelő Grignard-reagenssel reagáltatjuk, és így a (4) általános képletű alkoholokat kapjuk.

A reakciót például úgy végezzük, hogy megfelelő Grignard-reagenst, úgymint benzil-magnézium-kloridot adunk a (3) általános képletű szubsztitúciós termékekhez, alkalmas szerves oldószer, úgymint éter jelenlétében, és a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt körülbelül 3 órán át forraljuk. A reakciót ezután leállítjuk úgy, hogy az elegyet telített ammónium-klorid oldatba öntjük. A terméket ismert extrakciós módszerekkel nyerjük ki a reakcióelegyből, majd a szakember számára jól ismert átkristályosítási eljárásokkal tisztítjuk, így kapjuk a (4) általános képletű alkoholokat.

A c) lépésben a (4) általános képletű alkoholokat savas körülmények között dehidratáljuk, és így az (5a) általános képletű olefinvegyületeket kapjuk.

A (4) általános képletű alkoholokat például megfelelő savval, úgymint 10%-os sósavoldattal kezeljük megfelelő szerves oldószerben, úgymint etanolban, és a reakcióelegyet gőzfürdőn körülbelül 4 órán át melegítjük. A reakcióelegyet ezután alkalmas bázissal, úgymint 40%-os nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. A reakcióelegyből a szakember számára jól ismert extrakciós eljárásokkal nyerjük ki a terméket, így nyerjük az (5a) általános képletű vegyületeket.

A d) lépésben az (5a) általános képletű vegyületeket klórgázzal végzett kezeléssel klórozzuk, így az (5b) általános képletű vinil-kloridokat kapjuk.

Az (5a) általános képletű olefinvegyületeket például feloldjuk alkalmas szerves oldószerekben, úgymint kloroformban, és feleslegben lévő mennyiségű klórgázzal kezeljük úgy, hogy alkalmas szerves oldószerben, úgymint éterben oldott klórgázt alkalmazunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten körülbelül 2 órán át keverjük, és körülbelül 2 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot forró etil-acetátban feloldjuk, az oldatot lehűtjük, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, majd a maradékot szabad bázissá alakítjuk át úgy, hogy alkalmas bázissal, úgymint 10%-os nátrium-hidroxid oldattal reagáltatjuk. A szabad bázist alkalmas szerves oldószerrel, úgymint éterrel extraháljuk, majd citrátsóvá alakítjuk át a szakember számára jól ismert eljárásokkal, így kapjuk az (5b) általános képletű vegyületeket.

A B reakcióvázlat a) lépésében a (6) képletű 4-amino-benzofenont megfelelő Grignard-reagenssel reagáltatjuk, így kapjuk a (7) képletű alkoholt.

Úgy járunk el például, hogy a (6) képletű 4-amino-benzofenont alkalmas szerves oldószerben, úgymint éterben oldjuk, és éterben oldott, feleslegben lévő megfelelő Grignard-reagenst, úgymint benzil-magnézium-kloridot adagolunk lassan az

oldathoz. A reakcióelegyet körülbelül 18-24 órán át keverjük, majd jéghideg, telített ammónium-klorid oldatba öntjük. A terméket a szakember számára ismert extrakciós módszerekkel izoláljuk, majd ismert átkristályosítási eljárásokkal tisztítjuk, így kapjuk a (7) képletű alkoholt.

A b) lépésben a (7) képletű alkoholt egyidejűleg acetilezzük és dehidratáljuk úgy, hogy ecetsavanhidriddel kezeljük, így kapjuk a (8a) képletű olefin vegyületet.

Ezt a reakciót például úgy végezzük, hogy a (7) képletű alkoholt feloldjuk alkalmas szerves oldószerben, úgymint piridinben. Feleslegben lévő ecetsavanhidridet adunk lassan a reakcióelegyhez, amelyet ezután gőzfürdön körülbelül 18-24 órán át melegítünk. Az elegyet lehűtjük, az oldószert vákuumban bepároljuk, majd a maradékot a szakember számára ismert extrakciós módszerekkel tisztítjuk, és így nyerjük a (8a) képletű olefinvegyületet.

A c) lépésben a (a) képletű olefinvegyületet klórgázzal végzett kezeléssel klórozzuk, és így kapjuk a (8b) képletű vinil-kloridot.

Úgy járunk el például, hogy a (8a) képletű olefinvegyületet ecetsavban oldjuk, és feleslegben lévő, szén-tetrakloridban oldott klórt adunk lassan az oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd gőzfürdön körülbelül 2 órán át melegítjük. Az elegyet lehűtjük, az oldószert vákuumban lepároljuk, majd a maradékot a szakember számára ismert átkristályosítási eljárásokkal tisztítjuk, és így kapjuk a (8b) képletű vinil-kloridot.

A d) lépésben N-alkilezzük a (8b) képletű vinil-kloridot úgy, hogy megfelelően helyettesített 2-dialkil-amino-etil-klorid-hidrokloriddal kezeljük bázis jelenlétében, és így kapjuk a (9a) általános képletű N-alkilezett vinil-kloridot.

Ezt a reakciót például úgy végezzük, hogy a (8b) képletű vinil-kloridot csekély feleslegben lévő 2-dietil-amino-etil-klorid-hidrokloriddal és alkalmas szerves oldószerben, úgymint acetonban oldott, feleslegben lévő alkalmas bázissal, úgymint

kálium-hidroxiddal elegyítjük. A reakcióelegyet körülbelül 2 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt, keverés közben. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot a szakember számára ismert extrakciós eljárásokkal tisztítjuk, így megkapjuk a (9a) általános képletű N-alkilezett vinil-kloridokat.

Az e) lépésben dezacetilezzük a (9a) általános képletű N-alkilezett vinil-kloridokat úgy, hogy savval kezeljük azokat, és így kapjuk a (9b) általános képletű dezacetilezett vinil-kloridokat.

Úgy járunk el például, hogy a (9a) általános képletű N-alkilezett vinil-kloridokat alkalmas sav, úgymint 10%-os sósav feleslegével kezeljük, és körülbelül 6 órán át hevítjük az elegyet gőzfürdőn. A reakcióelegyet lehűtjük, és alkalmas bázist, úgymint 10%-os nátrium-hidroxidot adunk hozzá, amíg az elegy lúgos kémhatású lesz. A terméket a szakember számára ismert extrakciós módszerekkel különítjük el. Ezt azután citrátsóvá alakítjuk úgy, hogy citromsavat adunk hozzá, majd a szakember számára ismert átkristályosítási eljárásokkal tisztítjuk, így kapjuk a (9b) általános képletű dezacetilezett vinil-kloridok citrátsóját.

A következő példák az A és B reakcióvázlatokkal ismertetett tipikus szintéziseket mutatnak be. Ezek a példák csak a találmány bemutatására szolgálnak, és semmilyen módon sem korlátozzák az igényelt oltalmi kört. A példákban a mértékegységek jelentése a következő: „g” jelentése gram; „mol” jelentése mol; „mmol” jelentése millimol; „ml” jelentése milliliter; „°C” jelentése Celsius fok; „mg” jelentése milligram.

1. példa

2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-fenil-tio]-trietyl-amin-dihidrogén-citrát [(10a) képletű vegyület]

Az A reakcióvázlat szerinti a) lépés:

65,5 g (0,39 mol) 2-dietil-amino-etán-tiol-hidrokloridot elegyítünk 1 liter etanolban oldott 42,1 g (0,78 mol) nátrium-metoxiddal. Az elegyet 15 percen át forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Ezután hozzáadunk 100 g (0,38 mol) 4-bróm-benzofenont és 1 g réz(II)-oxidot. Az elegyet 24 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot éterben és vízben feloldjuk. Az éteres fázist elválasztjuk, és 5%-os sósavoldattal extraháljuk. A savas extraktumhoz annyi nátrium-hidroxidot adunk, amennyivel meglúgosítjuk az oldatot. Ezután a lúgos vizes fázist éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, aktívszénnel kezeljük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (könnyű petroléterrel alumínium-oxidon), így a (3) általános képletnek megfelelő olyan szubsztituált benzofenont kapunk, amelyben R_1 és R_2 jelentése etilcsoport (hozam: 80 g, 67%).

Az A reakcióvázlat szerinti b) lépés:

Az előbbi lépésben előállított (3) általános képletű szubsztituált benzofenon 31,3 g-ját (0,1 mol) éterben oldjuk, és 0,2 mol mennyiségű, éterben oldott benzil-magnézium-kloridot adunk hozzá, majd 3 órán keresztül forraljuk az elegyet visszafolyó hűtő alatt. Az elegyet lehűtjük, majd óvatosan telített ammónium-klorid oldattal kezeljük. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, aktívszénnel kezeljük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Kis forráspontú petroléterből kétszer áktristályosítjuk, így olyan (4) általános képletű alkoholt kapunk, melyben R_1 és R_2 jelentése etilcsoport (hozam: 31 g, 76%, o.p.: 60-62°C).

Az A reakcióvázlat szerinti c) lépés:

26 g (0,064 mol) (4) általános képletű előbbi alkoholt 250 ml 10%-os sósav-oldattal és 100 ml etanollal elegyítünk. A reakcióelegyet 4 órán át hevítjük gőzfürdőn nyitott lombikban. Az összes etanol elpárolog. A reakcióelegyhez annyi 40%-os nátrium-hidroxid oldatot adunk, amennyivel meglúgosítjuk. A lúgos vizes fázist éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így olyan (5a) általános képletű olefint kapunk, melyben R_1 és R_2 jelentése etilcsoport (hozam: 25 g, 100%).

Az A reakcióvázlat szerinti d) lépés:

25 g előbbi (5a) általános képletű olefint feloldunk 500 ml kloroformban és 150 ml 0,53 molos éteres oldat formájában lévő klórral kezeljük. Az elegyet 2 órán keresztül keverjük, utána 2 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt. További adag klórt (150 ml 0,53 molos éteres oldat formájában) adunk az elegyhez, és addig forraljuk visszafolyó hűtő alatt, amíg GLC-vel azt mutatjuk ki, hogy az elegyben kiindulási anyag már nincs jelen. Az oldószert vákuumban lepároljuk és a maradékot meleg etil-acetátban feloldjuk. Az oldatot lehűtjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szabad bázissá alakítjuk át úgy, hogy 10%-os nátrium-hidroxid oldattal és éterrel kezeljük. A fázisokat elválasztjuk és a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot kevés butanonban oldott 12,8 g citromsavval kezeljük, majd a szilárd anyagot leszűrjük. Ezt az anyagot kétszer átkristályosítjuk 1:1 arányú butanon/etil-acetát elegyből. Ezt ismét szabad bázissá alakítjuk át a fentiek szerint, és a szabad bázist kromatográfiával (10%-os metilén-klorid/magas forráspontú petroléter, alumínium-oxid) tisztítjuk. A tisztított szabad bázist butanonban oldott 2,3 g citromsavval kezeljük, majd a szilárd anyagot leszűrjük. Ezt a butanonból átkristályosítjuk, így 5,5 g, az

(5b) általános képletnek megfelelő (10a) képletű címbeli vegyületet kapunk;

o.p.: 107-112°C.

Elemanalízis adatok a $C_{26}H_{28}ClNS \cdot C_6H_8O_7$ képletre:

számított: C, 62,58%; H, 5,91%; N, 2,28%;

mért: C, 62,54%; H, 6,06%; N, 2,19%.

2. példa

2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-anilino]-trietyl-amin-dihidrogén-citrát [(10b) képletű vegyület]

A B reakcióvázlat szerinti a) lépés:

50 g (0,25 mol) 4-amino-benzofenont - amely a (6) képletű vegyület - feloldunk 500 ml éterben és lassan hozzáadunk éterrel készült, 1 liter 1M koncentrációjú benzil-magnézium-klorid oldatot, 1,5 óra alatt. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet óvatosan jégre és ammónium-kloridra öntjük. A két fázist elválasztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot forró izopropanolban oldjuk. Az oldatot lehűtjük, a szilárd anyagot leszűrjük és így a (7) képletű alkoholt kapjuk (hozam 47 g, 64%), o.p.: 104-106°C.

A B reakcióvázlat szerinti b) lépés:

Az előbbi lépésben kapott (7) képletű alkohol 40 g-ját (0,138 mol) 75 ml piridinnel elegyítjük. Lassan hozzáadunk 50 ml ecetsav-anhidridet, és a reakcióelegyet egy éjjelen át melegítjük gőzfürdőn. Az elegyet lehűtjük, az oldószert vákuumban bepároljuk, a maradékot éterben feloldjuk és vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így a (8a) képletű olefint kapjuk (hozam: 47 g).

A B reakcióvázlat szerinti c) lépés:

Az előbbi lépésben előállított (8a) képletű olefint 250 ml ecetsavban oldjuk, és klórt adunk lassan az oldathoz 350 ml 0,46 molos szén-tetrakloridos oldat formájában. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vízfürdőn melegítjük 2 órán át. Az elegyet lehűtjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 95%-os etanolból végzett átkristályosítással tisztítjuk, így kapjuk a (8b) képletű vinil-kloridot (hozam: 14,8 g), o.p.: 189-191°C.

A B reakcióvázlat szerinti d) lépés:

Az előbbi lépésben kapott (8b) képletű vinil-klorid 17,4 g-ját (0,05 mol), 10 g (0,058 mol) 2-dietyl-amino-etil-klorid-hidrokloridot és 6,7 g (0,12 mol) porított kálium-hidroxidot 150 ml acetonban elegyítünk. A reakcióelegyet 2 órán át forraljuk visszafolyó hűtő alatt, keverés közben. A reakcióelegyet leszűrjük, és gőzfürdőn bepároljuk. A maradékot éterben és vízben oldjuk. A fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk, így kapjuk az olyan (9a) általános képletű vinil-kloridot, amelyben R_1 és R_2 jelentése etilcsoport (hozam: 14 g, 67%).

A B reakcióvázlat szerinti e) lépés:

Az előbbi lépésben előállított (9a) általános képletű N-alkilezett vinil-kloridot 200 ml 10%-os sósavoldatban oldjuk, és 10 ml tömény sósavat adunk hozzá, majd az elegyet 6 órán át melegítjük gőzfürdőn. A reakcióelegyet egy éjjelen át hagyjuk szobahőmérsékleten leülepedni, majd 10%-os nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk az elegyet. A lúgos oldatot éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz butanonban oldott 4,3 g citromsavat adunk, így 12 g nyersterméket kapunk. Az anyagot kétszer átkristályosítjuk butanonból, és így a (9b) általános képletű vegyületet kapjuk (hozam: 7,2 g), o.p.: 121-125°C.

Elemanalízis adatok a $C_{26}H_{29}ClN_2 \cdot C_6H_8O_7$ képletre:

számított: C, 64,36%; H, 6,25% Cl, 5,94%;

mért: C, 64,68%; H, 6,27%; Cl, 6,14%.

Humán emlőrák sejtek proliferációjának gátlása trifenil-etilénnel

Emlőrák sejtek:

MCF-7: Az antiösztrogén hatású tamoxifenre érzékeny sejtvonal.

LY-2: Az MCF-7 sejtvonalnak tamoxifennel szemben rezisztens változata.

A proliferáció gátlás vizsgálata:

A vizsgálatokat 96-csöves mikrotiter lemezekon végezzük. Mindegyik csőbe 5×10^3 sejtet helyezünk. Táptalajt és gyógyszer oldatokat adagolunk a csövekbe Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE adagolóval. A táptalaj 5% fetális borjúsérummal kiegészített IMEM. Nyolc gyógyszerkoncentrációt vizsgálunk, két-két párhuzamos meghatározással a $0,078 \mu\text{M}$ -tól a $10 \mu\text{M}$ -ig terjedő (mikromoláris) tartományban. Négy napig tartó inkubáció után a táptalajt gyógyszert tartalmazó friss táptalajra cseréljük, és összesen hét napig tartó inkubáció után a sejt monolayereket triklór-ecetsavval rögzítjük, és szulforodamin színezékekkel megfestjük. Az extrahált színezékoldatok abszorbanciáját 492 nm -en Titertek Multiscan lemez kiértékelővel mérjük. Dózis-válasz görbékét veszünk fel (a kontroll abszorbanciák százaléka a gyógyszerkoncentráció függvényében) abból a célból, hogy meghatározzuk az IC_{50} értékeket, amelyeket úgy definiálunk mint azokat a (mikromoláris) gyógyszerkoncentrációkat, amelyek 50%-ban gátolják a proliferációt. Amint azt az 1. táblázatban bemutatjuk, az MDL-6866F, az MDL-10007 F, valamint az MDL-10222 F IC_{50} értékei kisebbek voltak a tamoxifen IC_{50} értékeinél mindkét sejtvonal proliferációjával szemben.

Az MDL-6866F, az MDL-10007F, valamint az MDL-10222F jelű vegyületek a találmány tárgykörébe tartoznak. Az MDL-10222F a 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-anilino]-trietyl-amin-dihidrogén-citrát. Az MDL-10007F a 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-fenil-tio]-trietyl-amin-dihidrogén-citrát. Az MDL-6866F az 1-[p-(γ -dietyl-amino-propil)-fenil]-1,2-difenil-klór-etilén-dihidrogén-citrát.

1. táblázat

A találmány szerinti trifenil-etilén-vegyületek IC_{50} értékei
emlőrák sejtekkel szemben

Trifenil-etilén	IC_{50} (μ M) sejtvonal	
	MCF-7	LY2
MDL 6866F	0,32	1,6
MDL 10007F	0,37	1,0
MDL 10222F	0,70	3,8
Tamoxifen	1,7	8

A találmány szerinti vegyületeket számos módon adhatjuk be a betegnek. A vegyületek hatékonyak orális adagolás esetén, adagolhatjuk azonban parenterálisan is (vagyis szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan vagy intrathecalisan).

Gyógyszerkészítményeket a szakember számára ismert eljárásokkal állíthatunk elő a találmány szerinti vegyületekből. Tipikus esetben a vegyületek hatékony mennyiségét összekeverjük egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal.

Orális adagolás céljára a vegyületeket szilárd vagy folyékony gyógyszerformákká dolgozhatjuk fel, úgymint kapszulákká, pilulákká, tablettákká, rombusztáblákká, ömledékekké, porokká, szuszpenziókká vagy emulziókká. Szilárd egységdózis formák lehetnek a szokásos zselatin típusú kapszulák, amelyek tartalmazhatnak például felületaktív anyagokat, lubrikánsokat és inert töltőanyagokat, úgymint laktózt, szacharózt és kukoricakeményítőt vagy lehetnek nyújtott hatású készítmények.

Egy másik kivétel szerint a találmány szerinti vegyületeket tablettákká alakíthatjuk szokásos tablettá alapanyagok - úgymint laktóz, szacharóz, és kukoricakeményítő - felhasználásával, ezeket az alapanyagokat kötőanyagokkal, úgymint akác-mézgával, kukoricakeményítővel vagy zselatinnal, szétesést elősegítő anyagokkal, úgymint burgonyakeményítővel vagy alginssavval, továbbá lubrikánsokkal, úgymint sztearinsavval vagy magnézium-sztearáttal elegyítve. Folyékony készítményeket úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot vizes vagy nemvizes, gyógyszerészetileg elfogadható oldószerben feloldjuk, az oldószer szintén tartalmazhat ismert szuszpendáló szereket, édesítőszereket, ízanyagokat és tartósítószereket.

Parenterális adagolás céljára a vegyületeket feloldhatjuk fiziológiailag elfogadható gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban, és akár oldatként, akár szuszpenzióként adhatjuk be. Illusztratív példák az alkalmas gyógyszerészeti hordozóanyagokra: a víz, sóoldat, dextróz oldatok, fruktóz oldatok, etanol, állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok. A gyógyszerészeti hordozóanyagok ugyancsak tartalmazhatnak a szakember számára ismert tartósítószereket, puffereket, stb. Ha a vegyületeket intrathecalisan adjuk be, feloldhatjuk azokat ismert módon agy-gerincvelő folyadékban is.

A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk topikálisan is. Ezt úgy végezhetjük, hogy egyszerűen oldatot készítünk a beadandó vegyületből, ehhez előnyösen olyan oldószert használunk, amelyről ismeretes, hogy elősegíti a transzdermális abszorpciót, úgymint etanolt vagy dimetil-szulfoxidot (DMSO-t) más segédanyagokkal vagy azok nélkül. A topikális adagolásra előnyösen olyan tapaszt használunk, amely akár tartály és porózus membrán típusú, akár szilárd mátrix típusú.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás tamoxifen-rezisztens tumorok kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek ilyen kezelés szükségessége esetén valamely (10) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója - ahol a képletben

R_1 és R_2 jelentése 1-4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport;

X jelentése NH-csoport vagy kénatom; és

n értéke 1,2,3 vagy 4; és ha

n értéke 0, akkor X jelentése $(CH_2)_3$ -csoport -

hatékony mennyiségét adjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (10) általános képletű vegyületként 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-anilino]-trietyl-amint alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (10) általános képletű vegyületként 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-fenil-tio]-trietyl-amint alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (10) általános képletű vegyületként 1-[p-(2-dietyl-amino-propil)-fenil]-1,2-difenil-klór-etilént alkalmazunk.

5. A 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-fenil-tio]-trietyl-amin és gyógyászatilag elfogadható sói.



Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

JAVÍTOTT SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A (10) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik felhasználása tamoxifen-rezisztens tumorok kezelésére alkalmas gyógyszer előállításában, ahol

R_1 és R_2 jelentése 1-4 szénatomos rövidszénláncú alkilcsoport:

X jelentése NH-csoport vagy kénatom; és

n értéke 1, 2, 3 vagy 4; és ha

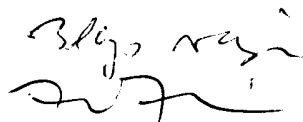
n értéke 0, akkor X jelentése $(CH_2)_3$ -csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik felhasználása, ahol a (10) általános képletű vegyület 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-anilino]-trietyl-amin.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik felhasználására, ahol a (10) általános képletű vegyület 1-[p-(γ -dietyl-amino-propil)-fenil]-1,2-difenil-klór-etilén.

4. A 2-[p-(2-klór-1,2-difenil-vinil)-fenil-tio]-trietyl-amin és gyógyszerészetileg elfogadható sói.

5. Eljárás tamoxifen-rezisztens tumorok kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek ilyen kezelés szükségessége esetén a 4. igénypont szerinti vegyület és/vagy sói hatékony mennyiségét adjuk be.



A meghatalmazott



Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

775/95

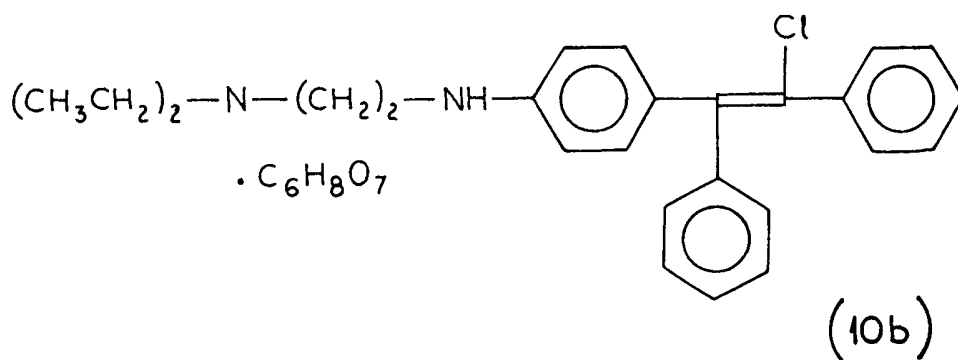
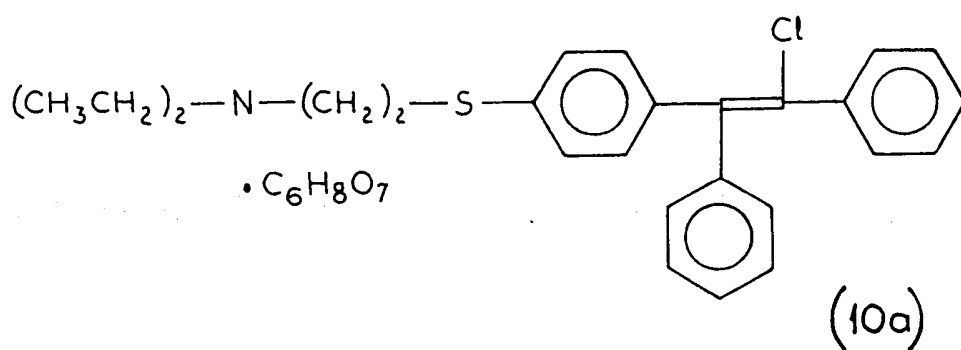
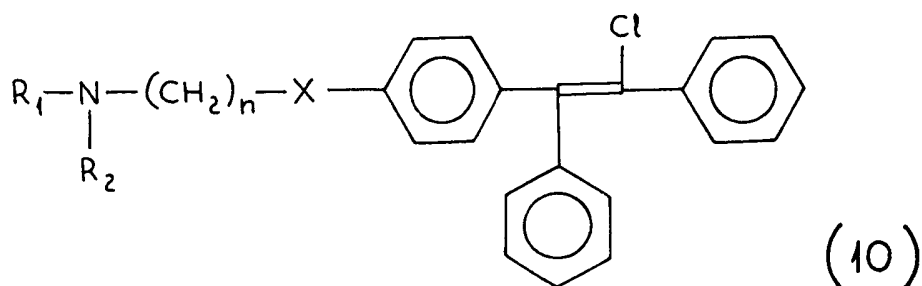
6-23/95

7839

71244

3/1

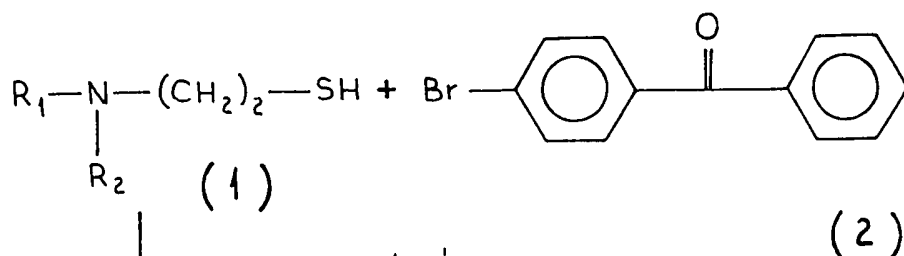
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



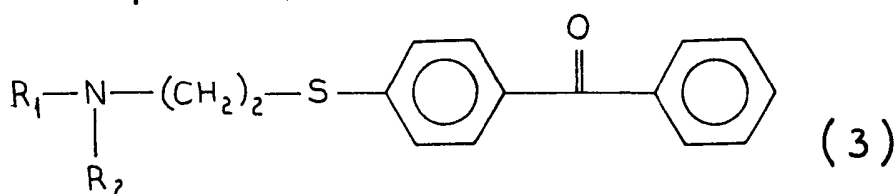
Somlai Mária
Somlai Mária
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI FÉLTÉNY

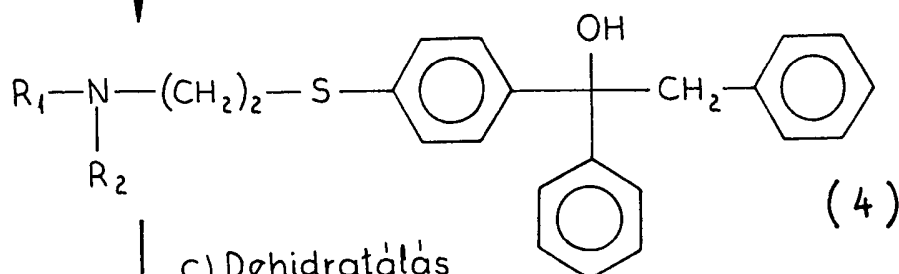
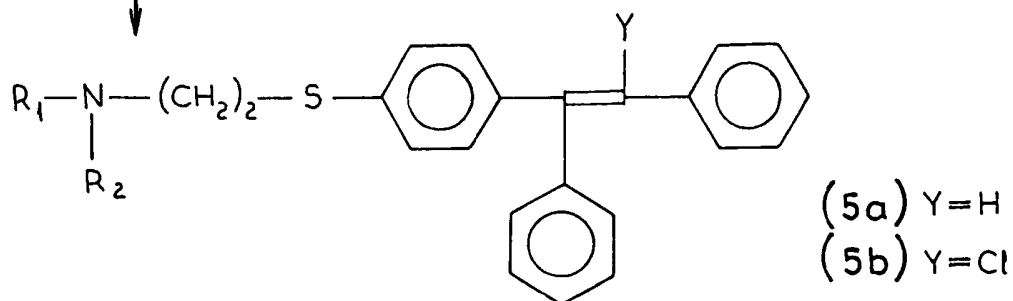
3/2

A reakcióvázlat

a) Szubsztitúció

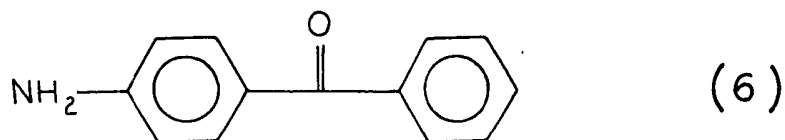


b) Grignard-reakció

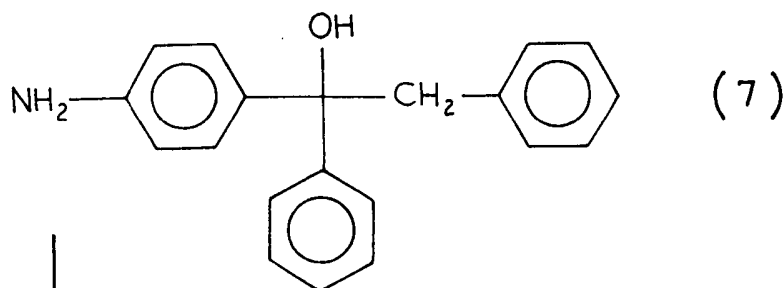
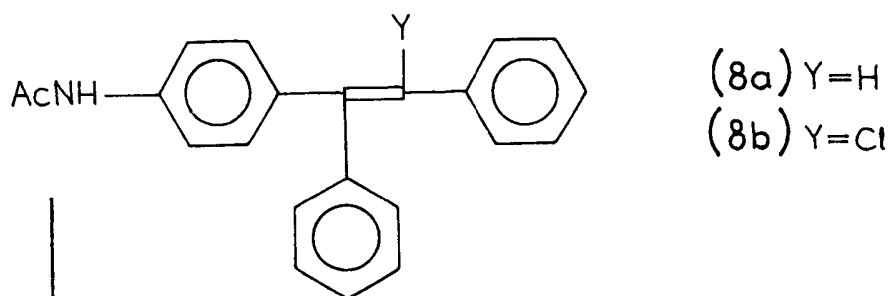

 c) Dehidratálás
 d) Klórozás


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3/3

B reakcióvázlat

a) Grignard-reakció

b) Acetilezés / Dehidratálás
c) Klórozásd) N-Alkilezés
e) Dezacetilezés