MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	**101996900511380**
Data Deposito	**12/04/1996**
Data Pubblicazione	**12/10/1997**

Priorità	9504448
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Priorità	9512694
Nazione Priorità	FR
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

USO DI COMPOSTI AGONISTI BETA3-ADRENERGICI PER LA PREPARAZIONE DI FARMACI CAPACI DI INDURRE LA LIBERAZIONE DELL'ORMONE "GLP-1"

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Nuova utilizzazione di composti agonisti ß3-adrenergici"

di: SANOFI, nazionalità francese, 32/34, rue Marbeuf, 75008 Parigi (Francia)

CBU/FRPH2233C63

Inventori designati: BOULOUX, Cyril Jacques; MANARA, Luciano; BLOOM, Stephen Robert

Depositata il: 12 APRILE 1996 TO 96A000284

*** *** ***

La presente invenzione si riferisce alla utilizzazione di composti agonistici $ß_3$-adrenergici per la preparazione di farmaci capaci di indurre la liberazione dell'ormone GLP-1, dall'inglese "glucagon-like peptide".

L'ormone GLP-1 è una molecola endogena che è stata recentemente scoperta e la cui attività regola diversi meccanismi, come descritto da Jens Juul Holst, *Gastroenterology*, 1994, 107: 1848-1855.

La ricerca di composti attivi oralmente, capaci di aumentare i contenuti di GLP-1, è auspicata da questo autore.

E' noto che l'isoproterenolo, composto $ß_1$ e $ß_2$-agonista, provoca la liberazione di GLP-1 (P. Plaisancie et al., *Endocrinology*, 1994, 135(5): 2398-2403).

E' stato ora trovato che i composti $ß_3$-agonisti sono in grado di stimolare la liberazione di GLP-1 nei mammiferi, in particolare nell'uomo.

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

La presente invenzione riguarda quindi la utilizzazione di composti agonisti β_3-adrenergici per la preparazione di farmaci atti ad aumentare i contenuti di GLP-1.

Composti agonisti dei recettori β_3 (o ß-atipici) sono descritti per esempio in EP 6735, 21636, 23385, 25331, 28105, 29320, 40000, 40915, 51917, 52963, 61907, 63004, 66351, 68669, 70133, 70134, 82665, 89154, 91749, 94595, 95827, 99707, 101069, 102213, 139921, 140243, 140359, 142102, 146392, 164700, 170121, 170135, 171519, 171702, 182533, 185814, 196849, 198412, 210849, 211721, 233686, 236624, 254532, 254856, 262785, 300290, 303546, 328251, 345591, 383686, 386603, 386920, 436435, 455006, 500443, 565317, 608568, 611003; GB 2133986; WO 84/00956, 84/03278, 84/04091, 90/13535, 92/18461; US 4.391.826; US 4.585.796; US 5.321.036; DE 900983; JP 86-145148.

Composti β_3-agonisti particolarmente vantaggiosi sono indicati qui a seguito:

- N-[2-(4-carbometossimetossifenil)-1-metiletil]-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina (BRL 35135);
- N-[2-(4-carbossimetossifenil)-1-metiletil]-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina (BRL 37344);
- DL-treo-3-(3,4-diidrossifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-propil]serina-pirrolidina amide (SM 11044);
- 5,6,7,8-tetraidro-7-[(2-idrossi-2-feniletil)ammino]-2-naftalenolo;

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

- 2-[(7-etossicarbonilmetossi-1,2,3,4-tetraidronaft-2-il)ammino]-1-[3-clorofenil]etanolo;
- 7-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalenolo;
- N-[(2S)-7-etossicarbonilmetossi-1,2,3,4-tetraidronaft-2-il]-(2R)-2-(3-clorofenil)-2-idrossietanammina (SR 58611) e suoi sali, in particolare il cloridrato;
- acido {7-[2-(3-clorofenil)-2-idrossietilammino]-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ilossi}acetico;
- acido {(7S)-7-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-idrossietilammino]-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ilossi}acetico;
- cloridrato di N-[(6-idrossi-1,2,3,4-tetraidronaft-(2R)-2-il)metil]-(2R)-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina;
- cloridrato di N-[(7-metossi-1,2,3,4-tetraidronaft-(2R)-2-il)metil]-(2R)-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina;
- acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico (CL 316243) e suo sale disodico;
- estere dimetilico dell'acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico;
- estere dietilico dell'acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

2,2-dicarbossilico;

- estere diisopropilico dell'acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico;
- acido (R,S)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico;

il composto SR 58611 essendo particolarmente preferito.

Nel corso di uno studio in doppio cieco contro placebo, dosi uniche di un composto β_3-agonista rappresentativo, l'SR 58611, HCl sono state somministrate a volontari sani. Oltre all'effetto del prodotto sullo svuotamento gastrico di un pasto misto radiomarcato, prelievi di sangue sono stati attuati a tempi predeterminati rispetto al pasto per misurare l'effetto del prodotto sulla produzione e la secrezione di GLP-1.

L'analisi dei risultati ha paragonato i contenuti osservati dopo il pasto rispetto a quelli osservati al momento dell'assunzione del pasto.

I contenuti sanguigni di glucosio e di insulina sono stati pure valutati.

L'esempio che segue illustra l'invenzione.

ESEMPIO 1

Dodici volontari sani maschi (età 23-25 anni) sono stati reclutati per una prova in doppio cieco randomizzato che comprende un trattamento di un giorno con dosi di place-

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

bo, 40 mg e 240 mg di un composto β_3-agonista rappresentativo, l'SR 58611, HCl.

Un pasto è dato 40 minuti dopo la somministrazione di SR 58611, HCl o del placebo.

Prelievi di sangue sono fatti proprio prima della somministrazione del farmaco, proprio prima del pasto come pure 20 minuti, 40 minuti, 60 minuti e 120 minuti dopo il pasto.

I campioni di 10 ml di sangue sono prelevati in provette sotto vuoto di tipo Vacutainer(R) contenenti litioeparina e 0,5 ml di Trasylol(R) Bayer (aprotinina, un inibitore della callicreina). I campioni sono centrifugati nei 15 minuti seguenti e il plasma è mantenuto a temperatura di -20°C sino all'analisi.

L'ormone GLP-1 aumenta in forma significativa per tutte le misure fatte dopo il pasto in tutti i soggetti trattati (placebo e β_3-agonista), ma nei soggetti trattati con il composto SR58611, HCl secondo l'invenzione, si osserva un aumento post-pranzo significativo di GLP-1 assai più rilevante che nei soggetti trattati con placebo.

Questi risultati dimostrano che i composti β_3-agonisti provocano un aumento dei contenuti sanguigni di GLP-1.

Nella valutazione dei contenuti sanguigni di insulina e di glucosio, è stato osservato che:

- l'area sotto la curva relativa all'insulina è superio-

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

re nei soggetti trattati con il composto β_3-agonista rappresentativo rispetto ai soggetti trattati con placebo e

- l'area sotto la curva relativa al glucosio è inferiore nei soggetti trattati con il composto β_3-agonista rappresentativo rispetto ai soggetti trattati con placebo.

Tenuto conto dei risultati ottenuti, i composti β_3-agonisti possono essere impiegati nella preparazione di farmaci atti al trattamento e/o alla profilassi degli stati patologici in cui l'aumento dei contenuti dell'ormone GLP-1 può essere considerato come benefico.

Questi farmaci sono per esempio indicati nel trattamento e/o la profilassi delle alterazioni della glicemia, per stimolare la secrezione di insulina, o per inibire la gluconeogenesi mediante la inibizione della secrezione del glucagone.

I detti farmaci possono anche essere indicati nei disturbi della secrezione e della motilità gastrointestinale in particolare nelle alterazioni dello svuotamento e della secrezione gastrica.

Secondo un aspetto preferito, la presente invenzione riguarda la utilizzazione della N-[(2S)-7-etossicarbonilmetossi- 1,2,3,4-tetraidronaft-2-il]-(2R)-2-(3-clorofenil)-2-idrossietanammina (SR 58611) o uno dei suoi sali per la

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

preparazione di farmaci atti ad aumentare i contenuti dell'ormone GLP-1.

Secondo un altro dei suoi aspetti, la presente invenzione riguarda un metodo per aumentare il contenuto dell'ormone GLP-1 che prevede la somministrazione ad un mammifero, in particolare all'essere umano, di un composto agonista del recettore β_3-adrenergico.

Per la somministrazione quali farmaci i composti β_3-agonisti, soli o in associazione con altri principi attivi adatti, sono formulati in composizioni farmaceutiche.

Nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione per la somministrazione orale, sublinguale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, transdermica o rettale, il principio può essere somministrato sotto forma unitaria di somministrazione, in miscela con supporti farmaceutici classici, agli animali e agli esseri umani per il trattamento delle suddette affezioni. Le forme unitarie di somministrazione adatte comprendono le forme per via orale quali le compresse eventualmente seccabili, le perle, le polveri, i granuli e le soluzioni o sospensioni orali, le forme di somministrazione sublinguale e orale, le forme di somministrazione sottocutanea, intramuscolare o endovenosa e le forme di somministrazione rettale.

Quando si prepara una composizione solida sotto forma di compresse, si mescola l'ingrediente attivo principale con

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

un veicolo farmaceutico quale la gelatina, l'amido, il lattosio, lo stearato di magnesio, il talco, la gomma arabica o analoghi. Si possono rivestire le compresse di saccarosio o di altre materie adatte o anche si possono trattare in modo tale che esse abbiano una attività prolungata o ritardata e che liberino in forma continua una quantità predeterminata di principi attivi.

Si ottiene una preparazione in perle mescolando l'ingrediente attivo con un diluente e versando la miscela ottenuta in perle molli o dure.

Una preparazione sotto forma di sciroppo o di elisir può contenere l'ingrediente attivo congiuntamente ad un edulcorante, acalorico preferibilmente, metilparaben o propilparaben come antisettici, come pure un agente che dà gusto e un colorante adatto.

Le polveri e i granuli disperdibili nell'acqua possono contenere l'ingrediente attivo in miscela con agenti di dispersione o agenti tensioattivi, o agenti di messa in sospensione, come il polivinilpirrolidone, come pure con edulcoranti o correttori del gusto.

Per una somministrazione rettale, si ricorre a supposte che sono preparate con leganti che fondono alla temperatura rettale, per esempio burro di cacao o polietileneglicoli.

Per una somministrazione parenterale, si utilizzano

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

sospensioni acquose, soluzioni saline o soluzioni sterili iniettabili che contengono agenti di dispersione e/o tensioattivi farmacologicamente compatibili, per esempio il propileneglicol o il butileneglicol.

Il principio attivo può essere formulato anche sotto forma di microcapsule, eventualmente con uno o più supporti o additivi.

Nelle composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione, il principio attivo può anche essere sotto forma di complesso di inclusione in ciclodestrine, loro eteri o loro esteri.

La dose giornaliera nell'uomo varia secondo la potenza del composto, le caratteristiche del soggetto e la gravità delle azioni di trattare. Generalmente la dose è compresa tra 0,01 e 30 mg per kg di peso del corpo, preferibilmente tra 0,01 e 10 mg per kg di peso del corpo, in particolare tra 0,1 e 5 mg per kg di peso del corpo.

Questa dose può essere eventualmente suddivisa durante la giornata in 2, 3 o 4 somministrazioni. Preferibilmente il principio attivo è formulato in unità di dosaggio contenenti da 0,1 a 400 mg, preferibilmente da 0,5 a 100 mg di principio attivo in combinazione con un sopporto farmaceutico.

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

RIVENDICAZIONI

1. Utilizzazione di un composto agonista del recettore β_3-adrenergico per la preparazione di farmaci atti ad aumentare i contenuti dell'ormone GLP-1.

2. Utilizzazione secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di farmaci atti al trattamento e/o alla profilassi degli stati patologici dove l'aumento dei contenuti dell'ormone GLP-1 può essere considerato come benefico.

3. Utilizzazione secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di farmaci con effetto inibitore della gluconeogenesi.

4. Utilizzazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il composto agonista del recettore β_3-adrenergico è la N-[(2S)-7-etossicarbonilmetossi-1,2,3,4-tetraidronaft-2-il]-(2R)-2-(3-clorofenil)-2-idrossi-etanammina o uno dei suoi sali.

5. Utilizzazione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il composto agonista del recettore β_3-adrenergico è scelto nel gruppo che consiste in

- N-[2-(4-carbometossimetossifenil)-1-metiletil]-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina;
- N-[2-(4-carbossimetossifenil)-1-metiletil]-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina;
- DL-treo-3-(3,4-diidrossifenil)-N-[3-(4-fluorofenil)-propil]serina-pirrolidina amide;

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

- 5,6,7,8-tetraidro-7-[(2-idrossi-2-feniletil)ammino]-2-naftalenolo;
- 2-[(7-etossicarbonilmetossi-1,2,3,4-tetraidronaft-2-il)ammino]-1-[3-clorofenil]etanolo;
- 7-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalenolo;
- acido {7-[2-(3-clorofenil)-2-idrossietilammino]-5,6,-7,8-tetraidronaftalen-2-ilossi}acetico;
- acido {(7S)-7-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-idrossietilammino]-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ilossi}acetico;
- cloridrato di N-[(6-idrossi-1,2,3,4-tetraidronaft-(2R)-2-il)metil]-(2R)-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina;
- cloridrato di N-[(7-metossi-1,2,3,4-tetraidronaft-(2R)-2-il)metil]-(2R)-2-idrossi-2-(3-clorofenil)etanammina;
- acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico e suo sale disodico;
- estere dimetilico dell'acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico;
- estere dietilico dell'acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico;

JACOBACCI & PERANI S.P.A.

- estere diisopropilico dell'acido (R,R)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico;
- acido (R,S)-5-[2-[[2-(3-clorofenil)-2-idrossietil]ammino]propil]1,3-benzodiossolo-2,2-dicarbossilico.

PER INCARICO

Ing. Marco BALDAN
N. Iscriz. ALBO 559
(in proprio e per gli altri)

JACOBACCI & PERANI S.P.A.