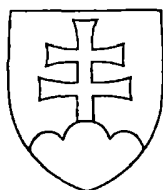


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **6. 8. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/633 389**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **7. 8. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US01/24716**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/11713**

(11), (21) Číslo dokumentu:

178-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;**

(72) Pôvodca: **Janus Todd J., Gurnee, IL, US;**
Padley Robert J., Lake Bluff, IL, US;

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob liečenia rakoviny a bolesti s ňou spojenej pomocou antagonistov endotelínu**

(57) Anotácia:
Použitie antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu
liečiva na inhibíciu kostných metastáz, na prevenciu rastu
nových metastáz, na inhibíciu premeny kosti a na prevenciu
úbytku kosti u pacientov vrátane pacientov s rakovinou.

Liečivo na inhibíciu kostných metastáz a metastatického rastu u pacientov

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka liečiva na inhibíciu kostných metastáz a metastatického rastu u pacientov, liečiva na prevenciu rastu nových metastáz, liečiva na inhibíciu premeny kosti a na prevenciu úbytku kosti u pacientov, vrátane pacientov s rakovinou.

Doterajší stav techniky

Endotelín, peptid s 21 aminokyselinami, vzniká pri enzymatickom štiepení prekursorového peptidu pomocou endotelín konvertujúceho enzýmu. V súčasnej dobe sa vie, že endotelín a väzba endotelínu na jeho receptor, ako prvá objavená vo vaskulárnych endoteliálnych bunkách, moduluje tonus hladkého svalstva, krvný tok, bunkovú proliferáciu a diferenciáciu, syntézu proteínov a metabolické funkcie v rôznych tkanivách a typoch buniek, ako sú napr. bunky vaječníka, prostaty, kože a mozgu.

Väzbou endotelínu na jeho receptor dochádza ku konstrikcii artérií a vén; zvyšuje sa stredný arteriálny tlak; znižuje nekardiálny minútový srdcový objem; zvyšuje kardiálna kontraktilita *in vitro*; stimuluje mitogénzu vo vaskulárnych bunkách hladkého svalstva *in vitro*; dochádza ku kontrakcii nevaskulárneho hladkého svalstva, napr. trachey morčáťa, rezov ľudského močového mechúra a maternice potkanov, *in vitro*; zvyšuje sa *in vivo* rezistencia dýchacích ciest; indukuje tvorba žalúdočných vredov; stimuluje uvoľnenie atriálneho natriuretického faktora *in vitro* a *in vivo*; zvyšujú hladiny vazopresínu, aldosterónu a katecholamínov v plazme; inhibuje uvoľnenie renínu *in vitro*; a stimuluje uvoľnenie gonadotropínov *in vitro*.

Väzba endotelínu na jeho receptor tiež spôsobuje vazokonstrikcii vaskulárneho hladkého svalstva (Nature 332, 411 (1988), FEBS Letters 231,

440 (1988) a *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154, 868 (1988)). Bolo zistené, že anti-ET protilátka v skutočnosti zlepšuje nežiaduci účinok renálnej ischémie na renálnu vaskulárnu rezistenciu a mieru glomerulárnej filtrácie (*J. Clin. Invest.* 83, 1762 (1989)). Ďalej anti-ET protilátka znižuje nefrotoxické účinky intravenózne podávaného cyklosporínu (*Kidney Int.* 37, 1487 (1990)) a rozsah infarktu na modeli infarktu myokardu indukovanom ligáciou koronárnej artérie (*Nature* 344, 114 (1990)).

Nepeptidoví antagonisti endotelínu zabraňujú postischemickej renálnej vazokonstrikcii u potkanov, ďalej zabraňujú poklesu prietoku krvi mozgom (CBF) v dôsledku subarachnoidálneho krvácania u potkanov a znižujú MAP u natrium-ochudobnených kotulov veveričkovitých, ktorým bola látka podávaná perorálne (*Nature* 365: 759-761 (1993)). V súčasnej dobe boli publikované tiež podobné účinky antagonistu endotelínu na arteriálnu caliberu (*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 195: 969 – 75 (1993)).

Antagonista receptora endotelínu znižoval poranenie na potkaňom modeli kolitídy (*EUR. J. Pharmacol.* 1996, 309, 261 – 269) a zabraňoval ischemickému-reperfúznemu poškodeniu pri transplantácii obličky. (*Transplan Int* 1996, 9, 201 – 207). Predpokladá sa tiež použitie antagonistov endotelínu pri liečení angíny, pľúcnej hypertenzie, Raynaudovej choroby a migrény (*Drugs* 1996, 51, 12 –27). Pri poruchách malígneho rastu bol endotelín a jeho účinky stimulujúce rast opísané najlepšie pri rakovine prostaty (*Nature Medicine* 1995, 1, 944 – 949), pričom endotelín účinkuje ako modulátor pri osteoblastickej lézii kosti (*Urology* 53: 1063 – 1069, 1999).

Výsledky z týchto a ďalších publikácií, ktoré objasňujú úlohu väzby endotelínu na jeho receptor pri chorobách, a znalosť blokátorového účinku väzby endotelínu na jeho receptor má za následok zlepšenie alebo reverziu chorôb indukovaných endotelínom. Agens, ktoré antagonizujú väzbu endotelínu na jeho receptor, označované ako antagonisti receptora endotelínu, môžu poskytovať podstatný benefit v mnohých terapeutických oblastiach.

Podstata vynálezu

V rámci jedného uskutočnenia poskytuje predložený vynález použitie antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na inhibíciu kostných metastáz a metastatického rastu u pacientov. Kostné metastázy sú najmä osteoblastické. Osteoblastické kostné metastázy vznikajú z rozšírenia primárnej rakoviny vybranej z rakoviny prsníka, prostaty, pľúc, obličiek, štítnej žľazy, myelómu, lymfómu, sarkómu, osteosarkómu a rakoviny vaječníka, predovšetkým primárnou rakovinou je rakovina prostaty a pacientom je muž.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na inhibíciu úbytku kosti u pacientov.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na zníženie bolesti spojennej s rakovinou u pacientov. Obzvlášť sa jedná o rakovinu prostaty u mužov. Výhodne sa navyše použije kancerostatikum, pričom kancerostatikum je vybrané z leuprolidu, goserelínu, bicalutamidu, nilutamidu, flutamidu, vitamínu D, analógov vitamínu D, estrogénu, analógov estrogénu, prednizónu, hydrokortizónu, ketokonazolu, cyproterón-acetátu a progesterónu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázku 1 sú uvedené hladiny interleukínu-6 (IL-6) u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 2,5 mg alebo 10 mg ABT-627.

Na obrázku 2 sú uvedené hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 2,5 mg alebo 10 mg ABT-627.

Na obrázku 3 sú uvedené hladiny VAS skóre súvisiace so stanovením bolesti u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 2,5 mg alebo 10 mg ABT-627.

Na obrázku 4 sú uvedené zosieťované *N*-telopeptidy (degradácia) u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 10 mg ABT-627.

Na obrázku 5 je uvedená kostná alkalická fosfatáza (BAP) (tvorba) u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 10 mg ABT-627.

Na obrázku 6 je uvedené postihnutie kostí u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 10 mg ABT-627.

Na obrázku 7 sú uvedené hladiny kyslej fosfatázy u populácie subjektu ošetrovanej placebom alebo 10 mg ABT-627.

Detailný opis vynálezu

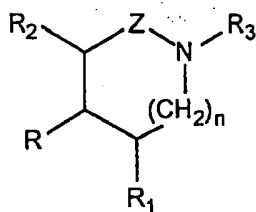
V použití podľa predloženého vynálezu sú využívaní antagonisti receptora endotelínu. Endotelíny sú skupinou peptidov, ktoré sú syntetizované a uvoľňované predovšetkým endoteliálnymi bunkami. Termín „endoteliálny“ sa vzťahuje na skupinu homológnych peptidov s 21 aminokyselinami zaujímajúcich 3 rozdielne izoformy: ET-1, ET-2 a ET-3.

Termín „antagonista ET-A receptora endotelínu“ zahrnuje ako zlúčeniny, ktoré antagonizujú ET-A receptor selektívnym spôsobom, tak i zlúčeniny, ktoré antagonizujú ET-A receptor neselektívnym spôsobom. Príkladom zlúčenín, ktoré antagonizujú ET-A receptor neselektívnym spôsobom, by mohli byť zlúčeniny, ktoré antagonizujú ET-A receptor a tiež ET-B receptor.

Termín „primárna rakovina“ znamená rakovinu v určitom tkanive, ktorá prepukne ako prvá alebo je najväčšia. Termín primárne rakoviny zahŕňa, ale nie je to nijako limitované, rakovinu prsníka, prostaty, pľúc, ľadviny, štítnej žľazy, mozgu, srdca, čriev a vaječníka, myelóm, lymfóm, sarkóm a osteosarkóm.

Termín „bolesť spojená s rakovinou“ zahŕňa bolesť, ktorá je dôsledkom priamej invázie alebo expanzie nádora do tkaniva, napr. kosti alebo nervu; bolesť, ktorá je dôsledkom invázie alebo expanzie nádora, napr. kolaps kosti v dôsledku rakovinnej erózie alebo sekrécie škodlivých agens, ktoré modulujú alebo vytvárajú bolesť; a bolesť sprostredkovanú ischémiou, tzn. znížený krvný tok.

Konkrétne je v spôsobe podľa predloženého vynálezu používaná zlúčenina všeobecného vzorca I



I

kde

substituent R je $-(\text{CH}_2)_m\text{-W}$;

Z je vybrané z $-\text{C}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})-$ a $-\text{C}(\text{O})-$;

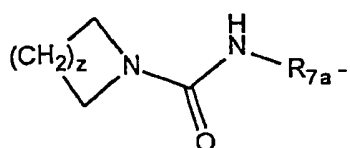
substituenty R₁ a R₂ sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkynylovej, alkoxyalkylovej, alkoxykarbonylalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej, tioalkoxyalkoxyalkylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, aminokarbonylalkylovej, alkylaminokarbonylalkylovej, dialkylaminokarbonylalkylovej, aminokarbonylalkenylovej, alkylaminokarbonylalkenylovej, dialkylaminokarbonylalkenylovej, hydroxyalkenylovej, arylovej, arylalkylovej, aryl-

oxyalkylovej, arylalkoxyalkylovej, (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl)aminoalkylovej, alkylsulfonlamidoalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej)alkylovej skupiny a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$,

s výhradou spočívajúcou v tom, že jeden alebo oba zo substituentov R_1 a R_2 sú iné ako atóm vodíka;

substituent R_3 je vybraný z $R_4-C(O)-R_5-$, $R_4-R_{5a}-$, $R_4-C(O)-R_5N(R_6)-$, $R_6-S(O)_2-R_7-R_{26}-S(O)-R_{27}-$, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkynylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej skupiny a $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})-$;

substituenty R_4 a R_6 sú nezávisle vybrané z $(R_{11})(R_{12})N-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkynylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkenylovej, halogénalkoxyalkylovej skupiny, halogénalkoxyskupiny, alkoxyhalogénalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej skupiny, alkoxyskupiny a



substituent R_5 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu, $-N(R_{20})-R_8-$, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, $-O-R_9-$ a $R_{9a}-O-R_9-$;

substituent R_6 je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej alebo arylalkylovej skupiny;

substituent R_7 je kovalentná väzba, alkylénová skupina, alkenylén $-N(R_{21})-R_{10}-$ a $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$;

substituent R_8 je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_9 je alkylénová skupina;

substituent R_{10} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylalkenylovej, alkynylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, heterocyklickej, arylalkylovej, (heterocyklickej) alkylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxyskupiny, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej a karboxyalkylovej skupiny;

substituent R_{13} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{14} je vybraný z arylovej skupiny a R_{15} -C(O)-;

substituent R_{15} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{16} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, arylovej skupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{17} je nižšia alkylová skupina;

substituenty R_{18} a R_{19} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{20} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, cykloalkylovej a cykloalkylalkylovej skupiny;

substituent R_{21} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{22} je vybraný z karboxy chrániacej skupiny a heterocyklickej skupiny;

substituent R_{23} je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu a -N(R_{24})- R_{25} -;

substituent R_{24} je vybraný z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{25} je alkylénová skupina;

substituent R_{26} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkenylovej, alkynylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej a alkoxysubstituovanej halogénalkylovej skupiny;

substituent R_{27} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{5a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{7a} je alkylénová skupina;

substituent R_{8a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{9a} je alkylénová skupina;

substituent R_{10a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{aa} je vybraný z arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{bb} je vybraný z atómu vodíka a alkanoylovej skupiny;

substituent R_{cc} je alkylénová skupina;

m je 0 - 6;

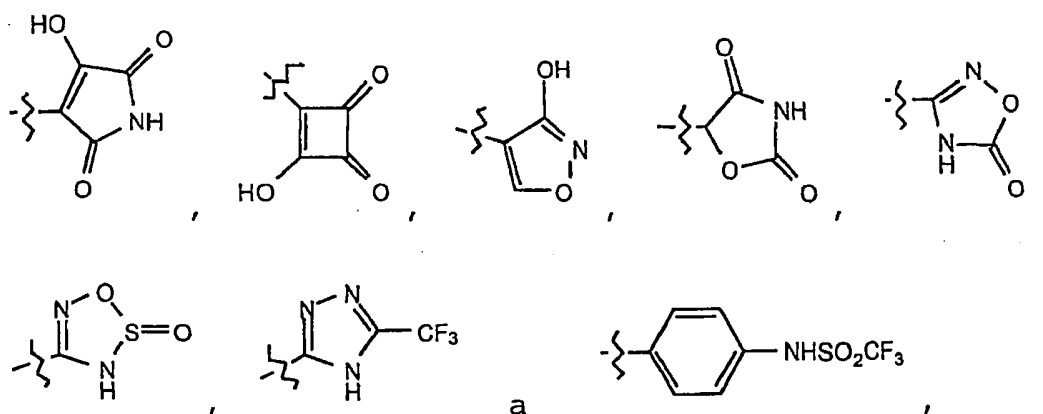
n je 0 alebo 1;

z je 0 - 5;

E je vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej a arylalkylovej skupiny;

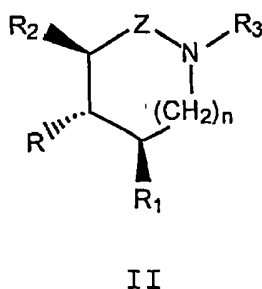
G je vybrané z atómu vodíka a karboxy chrániacej skupiny; a

W je vybrané z $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkylaminokarbonylovej, dialkylaminokarbonylovej, tetrazolylovej skupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, sulfónamid skupiny, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

Výhodným uskutočnením zlúčeniny všeobecného vzorca I je zlúčenina všeobecného vzorca II



kde substituenty -R₂, -R a -R₁ sú v polohách *trans,trans* a Z, n, R, R₁, R₂ a R₃ majú vyššie definovaný význam.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II sú antagonisti endotelínu, konkrétne ET_A-selektívni antagonisti endotelínu.

Ďalšie výhodné uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0 a Z je -CH₂-.

Ďalšie výhodné uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 1 a Z je -CH₂-.

Ďalšie výhodné uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je -CH₂- a substituent R₃ je R₄-

$C(O)-R_5-$, $R_6-S(O)_2-R_7-$ alebo $R_{26}-S(O)-R_{27}-$, kde substituenty R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{26} a R_{27} majú vyššie definovaný význam.

Ďalšie výhodné uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$ a substituent R_3 je alkoxyalkylová alebo alkoxyalkoxyalkylová skupina.

Výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$ a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina alebo substituent R_3 je $R_6-S(O)_2-R_7-$ alebo $R_{26}-S(O)-R_{27}-$, kde substituent R_7 je alkylénová skupina, substituent R_{27} je alkylénová skupina a substituenty R_6 a R_{26} majú vyššie definovaný význam.

Ďalšie výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$ a substituent R_3 je $R_4-C(O)-N(R_{20})-R_8-$ alebo $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$, kde substituenty R_8 a R_{10} sú alkylénová skupina a substituenty R_4 , R_6 , R_{20} a R_{21} majú vyššie definovaný význam.

Ďalšie ešte výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je tetrazolyl alebo $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina alebo R je tetrazolyl alebo R je $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, kde substituent R_{16} je nižšia alkylová, halogénalkylová alebo arylová skupina, Z je $-CH_2-$; substituenty R_1 a R_2 sú nezávisle vybrané z (i) nižšej alkylovej skupiny, (ii) cykloalkylovej skupiny, (iii) substituovanej arylovej skupiny, kde arylová skupina je fenyl substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentami nezávisle vybranými z nižšej alkylovej skupiny, alkoxy skupiny, halogénu, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, (iv) substituovanej alebo nesubstituovanej heterocyklickej skupiny, (v) alkenylovej skupiny, (vi) heterocyklickej skupiny (alkyl), (vii) arylalkylovej skupiny, (viii) aryloxyalkylovej skupiny, (ix) (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylovej skupiny a (x) alkylsulfonlamidoalkylovej skupiny a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$, kde substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z nižšej alkylovej,

halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxyskupiny, aminoalkylovej skupiny a trialkylaminoalkylovej skupiny a substituent R_5 je alkylénová skupina; alebo substituent R_3 je $R_4-C(O)-N(R_{20})-R_8$ - alebo $R_6-S(O)_2N(R_{21})-R_{10}$ -, kde substituent R_4 je nižšia alkylová, arylová skupina, alkoxyskupina, alkylaminoskupina, aryloxyskupina alebo arylalkoxyskupina a substituent R_6 je nižšia alkylová, halogénalkylová, alkoxyalkylová, halogénalkoxyalkylová, arylová alebo arylalkylová skupina, substituenty R_8 a R_{10} sú alkylénová skupina a substituenty R_{20} a R_{21} sú nižšia alkylová skupina; alebo substituent R_3 je $R_6-S(O)_2-R_7$ - alebo $R_{26}-S(O)-R_{27}$ -, kde substituent R_6 je nižšia alkylová alebo halogénalkylová skupina, substituent R_7 je alkylénová skupina, substituent R_{26} je nižšia alkylová skupina a substituent R_{27} je alkylénová skupina.

Ešte výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, tetrazolyl alebo $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, kde substituent R_{16} je nižšia alkylová, halogénalkylová alebo arylová skupina, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je (i) nižšia alkylová skupina, (ii) alkenylová skupina, (iii) alkoxyalkylová skupina, (iv) cykloalkylová skupina, (v) fenyl, (vi) pyridyl, (vii) furanyl, (viii) substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxyfenyl, 4-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-etoxyfenyl, 4-etylfenyl, 4-metylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 4-pentafluóretylfenyl, 3-fluór-4-metoxyfenyl, 3-fluór-4-etoxyfenyl, 2-fluórfenyl, 4-metoxymetoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*t*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z alkoxyskupiny, alkoxyalkoxyskupiny a karboxyalkoxyskupiny, (ix) heterocyklická skupina (alkyl), (x) arylalkylová skupina, (xi) aryloxyalkylová skupina, (xii) (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová skupina alebo (xiii) alkylsulfonlamidoalkylová skupina, substituent R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-metoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-metoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofurnayl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl a substituent R_3 je $R_4C(O)-N(R_{20})-R_8$ - alebo $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$ -, kde substituenty R_8 a R_{10} sú alkylénová skupina, substituenty R_{20}

a R_{21} sú nižšia alkylová skupina, substituent R_4 je nižšia alkylová skupina, arylová skupina, alkoxy skupina, alkylaminoskupina, aryloxy skupina alebo arylalkoxy skupina a substituent R_6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, arylová skupina alebo arylalkylová skupina.

Ďalšie ešte výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, tetrazolyl alebo $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, kde substituent R_{16} je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je (i) nižšia alkylová skupina, (ii) alkenylová skupina, (iii) alkoxyalkylová skupina, (iv) cykloalkylová skupina, (v) fenyl, (vi) pyridyl, (vii) furanyl, (viii) substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxyfenyl, 4-fluórfenyl, 3-fluórfenyl, 4-etoxyfenyl, 4-etylfenyl, 4-metylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 4-pentafluóretylfenyl, 3-fluór-4-metoxyfenyl, 3-fluór-4etoxyfenyl, 2-fluórfenyl, 4-metoxymetoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*t*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, (ix) heterocyklickej skupiny (alkyl), (x) arylalkylovej skupiny, (xi) aryloxyalkylovej skupiny, (xii) (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylovej skupiny alebo (xiii) alkylsulfonylamidoalkylovej skupiny, substituent R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-metoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-metoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofurnayl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl a substituent R_3 je $R_4C(O)-R_5-$, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$, kde substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, aminoalkylovej skupiny a trialkylaminoalkylovej skupiny.

Ďalšie ešte výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, tetrazolyl alebo $-C(O)-$

NHS(O)₂R₁₆, kde substituent R₁₆ je nižšia alkylová, halogénalkylová alebo arylová skupina, Z je -CH₂-, substituent R₁ je (i) nižšia alkylová skupina, (ii) alkenylová skupina, (iii) heterocyklická skupina (alkyl), (iv) aryloxyalkylová skupina, (v) arylalkylová skupina, (vi) arylová skupina, (vii) (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová skupina alebo (viii) alkylsulfonylamidoalkylová skupina, substituent R₂ je substituovaný alebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-metoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-metoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofurnayl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, alkoxy skupiny a halogénu a substituent R₃ je R₄-C(O)-R₅-, kde substituent R₅ je alkylénová skupina a substituent R₄ je (R₁₁)(R₁₂)N-, kde substituent R₁₁ je nižšia alkylová skupina a substituent R₁₂ je arylová, arylalkylová, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, aminoalkylová skupina, trialkylaminoalkylová skupina alebo heterocyklická skupina.

Ďalšie ešte výhodnejšie uskutočnenie podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde *n* je 0, substituent R je -C(O)₂-G, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, tetrazolyl alebo -C(O)-NHS(O)₂R₁₆, kde substituent R₁₆ je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina, Z je -CH₂-, substituent R₁ je (i) nižšia alkylová skupina, (ii) alkenylová skupina, (iii) heterocyklická skupina (alkyl), (iv) aryloxyalkylová skupina, (v) arylalkylová skupina, (vi) (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová skupina alebo (vii) alkylsulfonylamidoalkylová skupina, (viii) fenyl alebo (ix) substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxyfenyl, 3-fluór-4-metoxyfenyl, 3-fluórfenyl, 3-fluór-4-etoxyfenyl, 2-fluórfenyl, 4-metoxymetoxyfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, halogénalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, substituent R₂ je substituovaný alebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-metoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-metoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, alkoxy skupiny a halogénu a substituent R₃ je R₆-S(O)₂-N(R₂₁)-R₁₀-, kde substituent R₁₀ je alkylénová skupina, substituent R₆ je nižšia alkylová,

R_5 -, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N$ -, kde substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z alkylovej skupiny, arylovej skupiny, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, aminoalkylovej skupiny, trialkylaminoalkylovej a heterocyklickej skupiny.

Ďalším výhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, tetrazolyl alebo $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, kde substituent R_{16} je nižšia alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je (i) substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxifenyl, 4-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 4-metylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 4-pentafluóretylfenyl, 4-metoxymetoxifenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-etylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, (ii) nižšia alkylová skupina, (iii) alkenylová skupina, (iv) heterocyklická skupina (alkyl), (v) aryloxyalkylová skupina, (vi) arylalkylová skupina, (vii) (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová skupina, (viii) alkylsulfonylamidoalkylová skupina alebo (ix) fenyl, substituent R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-metoxifenyl, dimetoxifenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5$ -, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N$ -, kde substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z nižšej alkylovej, arylovej, arylalkylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej alebo heterocyklickej skupiny.

Ďalším výhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, tetrazolyl alebo $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, kde substituent R_{16} je nižšia alkylová skupina alebo halogénalkylová skupina, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je nižšia alkylová, alkenylová, heterocyklická (alkyl), aryloxyalkylová, arylalkylová, (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová, alkylsulfonylamidoalkylová skupina, fenyl alebo alkoxyalkylová skupina, substituent R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-

benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl a substituent R_3 je $R_4C(O)-R_5-$, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$, kde substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z nižšej alkylovej, arylovej, arylalkylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej alebo heterocyklickej skupiny.

Najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je -C(O)₂-G, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, Z je CH₂-, substituent R₁ je substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxymetyl, 4-fluórmetyl, 2-fluórmetyl, 4-metylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 4-pentafluóretylfenyl, 4-metoxymetoxymetyl, 4-hydroxymetyl, 4-ethylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z alkoxyalkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, substituent R₂ je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-metoxymetyl, dimetoxymetyl, fluórmetyl alebo difluórmetyl a substituent R₃ je R₄-C(O)-R₅-, kde substituent R₅ je alkylénová skupina a substituent R₄ je (R₁₁)(R₁₂)N-, kde substituenty R₁₁ a R₁₂ sú nezávisle vybrané z nižšej alkylovej skupiny.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, Z je CH_2- , substituent R_1 je substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxyfenyl, 4-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 4-metylfenyl, 4-trifluórmetylfenyl, 4-pentafluóretylefenyl, 4-metoxymetoxifenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-etylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, substituent R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-metoxifenyl, dimetoxifenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl a substituent R_3 je $R_4C(O)-R_5-$, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$, kde substituent R_{11} je nižšia alkylová skupina a substituent R_{12} je arylová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, Z je CH_2- , substituent R_1 je substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxyfenyl, 3-fluór-4-metoxyfenyl, 3-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 3-fluór-4-etoxyfenyl, 4-metoxymetoxyfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, halogénalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, substituent R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-metoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-metoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, alkoxy skupiny a halogénu a substituent R_3 je $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}-$, kde substituent R_{10} je alkylénová skupina, substituent R_6 je nižšia alkylová, halogénalkylová, alkoxyalkylová alebo halogénalkoxyalkylová skupina a substituent R_{21} je nižšia alkylová, halogénalkylová alebo alkoxyalkylová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, Z je CH_2- , substituent R_1 je substituovaný alebo nesubstituovaný 4-metoxyfenyl, 3-fluór-4-metoxyfenyl, 3-fluórfenyl, 2-fluórfenyl, 3-fluór-4-etoxyfenyl, 4-metoxymetoxyfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl alebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, halogénalkylovej skupiny, alkoxy skupiny, alkoxyalkoxy skupiny a karboxyalkoxy skupiny, substituent R_2 je substituovaný alebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-metoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-metoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-metoxyfenyl, dimetoxyfenyl, fluórfenyl alebo difluórfenyl, kde substituent je vybraný z nižšej alkylovej skupiny, alkoxy skupiny a halogénu a substituent R_3 je $R_4C(O)-R_5-$, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$, kde substituent R_{11} je alkylová skupina a substituent R_{12} je vybraný z arylovej, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej a heterocyklickej skupiny.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, substituent R je $-C(O)_2-G$, kde G je atóm vodíka alebo karboxy chrániaca skupina, Z je CH_2- , substituent R_1 je nižšia alkylová, alkenylová, heterocyklická (alkyl), aryloxyalkylová, aryalkylová, arylová, (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová alebo alkylsulfonamidoalkylová skupina a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_5 je alkylénová skupina a substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$, kde substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z alkylovej, arylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxyskupiny, aminoalkylovej skupiny, trialkylaminoalkylovej skupiny a heterocyklickej skupiny s výhradou spočívajúcou v tom, že jeden alebo oba substituenty R_{11} a R_{12} sú alkylová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$ a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je nižšia alkylová skupina a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je alkenylová skupina a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-CH_2-$, substituent R_1 je heterocyklická skupina (alkyl) a substituent R_3 je $R_4-C(O)-R_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})N-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-\text{CH}_2-$, substituent R_1 je aryloxyalkylová skupina a substituent R_3 je $R_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})\text{N}-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

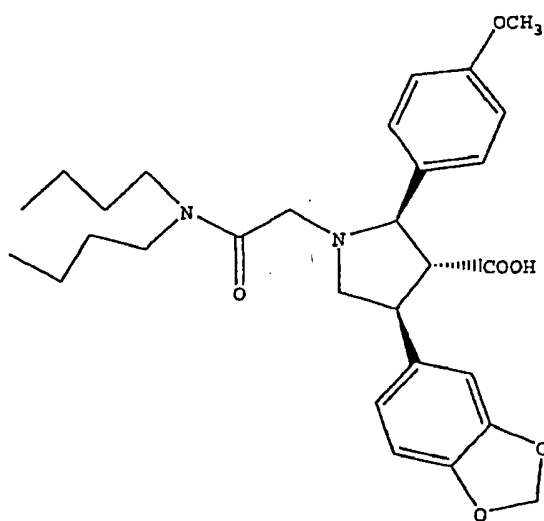
Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-\text{CH}_2-$, substituent R_1 je arylalkylová skupina a substituent R_3 je $R_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})\text{N}-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-\text{CH}_2-$, substituent R_1 je arylová skupina a substituent R_3 je $R_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})\text{N}-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-\text{CH}_2-$, substituent R_1 je (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylová skupina a substituent R_3 je $R_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})\text{N}-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Ďalším najvýhodnejším uskutočnením podľa predloženého vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I alebo II, kde n je 0, Z je $-\text{CH}_2-$, substituent R_1 je alkylsulfonylamidoalkylová skupina a substituent R_3 je $R_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde substituent R_4 je $(R_{11})(R_{12})\text{N}-$ a má tu definovaný význam a substituent R_5 je alkylénová skupina.

Obzvlášť výhodnou zlúčeninou všeobecného vzorca I je zlúčenina všeobecného vzorca III, tiež známa ako ABT-627:



III

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I, II a III môžu byť pripravené spôsobmi, ktoré sú publikované v americkej prihláške vynálezu č. 09/048,955, podanej 27.marca, 1998, č. 08/794,506, podanej 4.februára, 1997, č. 08/600,625, podanej 13.februára, 1996, č. 08/497,998, podanej 2.augusta, 1995, č. 08/442,575, podanej 30.mája 19.augusta,1994, ktorých zverejnenie je tu uvedené ako odkaz.

Môžu byť používaní ďalší vhodní antagonisti ET-A receptora endotelínu, napr. zlúčeniny, ktoré sú uvedené v patentoch U.S. č. 6,048,893, 6,017,951 a 5,998,468.

Termín „inhibícia“ sa vzťahuje na všeobecne prijímané pravidlo, ktoré zahŕňa prevenciu, prohibíciu, obmedzenie a spomalenie, zastavenie alebo reverziu progresie alebo závažnosti, a jej uvedenie do ustáleného stavu a/alebo liečenie existujúcich príznakov. Predložený spôsob zahŕňa príslušné medicínálne terapeutické a/alebo profylaktické liečenie.

Spôsoby podľa predloženého vynálezu sú účinné ako u mužov, tak i u žien. Aj keď sú spôsoby podľa predloženého vynálezu sú výhodne použiteľné u mužov, sú výhodnejšie u mužov s rakovinou prostaty.

Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I, II a III pri liečení rakovín môže byť demonštrovaná podľa spôsobu publikovaného v *J. Clin. Invest.* 87, 1867 (1991). Typy rakovín zahŕňajú primárnu rakovinu, napr. rakovinu prsníka,

prostaty, pľúc, ľadvín, štítnej žľazy, myelóm, lymfóm, sarkóm, osteosarkóm a rakovinu vaječníka.

Účinnosť zlúčenín podľa predloženého vynálezu pri liečení nocicepcie môže byť demonštrovaná podľa spôsobu publikovaného v *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 271, 156 (1994).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť používané vo forme solí odvodených od anorganických alebo organických kyselín. Tieto soli zahrnujú, ale nie je to nijako limitované, nasledujúce: acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzénsulfonát, bisulfát, butyrát, kafrát, kafrosulfonát, diglukonát, cyklopentánpropionát, dodecylsulfát, etánsulfonát, glukohheptanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyetánsulfonát, laktát, malát, metánsulfonát, nikotínát, 2-naftalénsulfonát, oxalát, pamoát, pektínát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, tiokyanát, *p*-toluénsulfonát a undekanoát. Tiež bázičné skupiny obsahujúce dusík môžu byť kvarternizované takými činidlami ako napr. nižšie alkylhalogenidy, napr. metyl, etyl, propyl a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty ako dimetyl, dietyl, dibutyl a diamylsulfáty, halogenidy s dlhým reťazcom, napr. decyl, lauryl, myristyl a stearylchloridy, bromidy a jodidy, aralkylhalogenidy, napr. benzyl a fenetyl bromidy, a ďalšie. Týmto spôsobom sú získané produkty rozpustné alebo dispergovateľné vo vode.

Príklady kyselín, ktoré môžu byť používané na prípravu farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou zahrnujú napr. anorganické kyseliny, napr. kyselinu chlorovodíkovú, sírovú a fosforečnú, a organické kyseliny, napr. kyselinu oxálovú, maleínovú, sukcinovú a citrónovú.

Adičné soli s bázou môžu byť pripravené *in situ* počas finálnej izolácie a purifikácie zlúčenín všeobecného vzorca I alebo oddelené reakciou karboxylovej funkcie s vhodnou bázou, napr. hydroxid, uhličitan alebo hydrogénuhličitan farmaceuticky prijateľného katióna kovu alebo s amoniakom, alebo organický primárny, sekundárny alebo terciárny amín. Tieto farmaceuticky prijateľné soli zahrnujú, ale nie je to nijako limitované, napr.

katióny na báze alkalických kovov a kovov alkalických zemin, napr. sodné, lítiové, draselné, vápenaté, horečnaté, hlinité soli, atď., ako i netoxické amónne, kvartérne amóniové a amínové katióny, vrátane, ale nie je to nijako limitované, amónia, tetrametylamónia, tetraetylamónia, metylamínu, dimetylamínu, trimetylamínu, trietylamínu, etylamínu, atď. Ďalšie reprezentatívne organické amíny použiteľné pri príprave adičných solí s bázou zahŕňujú dietylamín, etyléndiamín, etanolamín, dietanolamín, piperazín, atď.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I, II a III sú použiteľné na antagonizovanie endotelínu u ľudí alebo ďalších cicavcov. Celková denná dávka podávaná hostiteľovi v jednorázovej dávke alebo delených dávkach sa môže pohybovať v množstvách, napr. od 0,001 do 1000 mg/kg telesnej váhy denne a skôr však od 0,1 do 100 mg/kg pre perorálne podanie alebo 0,01 do 10 mg/kg pre parenterálne podanie. Prípravky s jednotkovou dávkou môžu obsahovať také množstvo alikvótnych častí jednotkovej dávky, aby bola vytvorená denná dávka.

Farmaceutické preparáty môžu byť pripravené štandardnými spôsobmi. Množstvo aktívnej zložky, ktoré môže byť kombinované s nosičovými látkami za vzniku jednorázovej dávkovacej formy, bude rôzne v závislosti od liečeného subjektu a príslušného spôsobu podania.

Napriek tomu konkrétna hladina dávky pre ktoréhokoľvek pacienta bude závisieť od rôznych faktorov zahrnujúcich aktivitu používanej špecifickej zlúčeniny, vek, telesnú hmotnosť, celkové zdravie, pohlavie, stravu, dobu a spôsob podania, mieru exkrécie, kombináciu s inými liečivami a od rôznych ďalších faktorov pri prebiehajúcej terapii.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť podávané perorálne, bukálne, parenterálne, sublingválne, v inhalačnom spreji, rektálne alebo miestne v jednotkových dávkovacích preparátoch obsahujúcich konvenčné, netoxické, farmaceuticky prijateľné nosiče, adjuvans a nosiče podľa potreby. Miestne podanie môže tiež zahrňovať použitie transdermálneho podania, napr. transdermálnych náplastí alebo ionoforéznych prístrojov. Termín parenterálny, ako je používaný v predložennom vynáleze, zahŕňa subkutánne injekcie,

intravenózne, intramuskulárne, intrasternálne injekcie, transkutánne, intradermálne alebo infúzne techniky.

Injikovateľné preparáty, napr. sterilné injikovateľné vodné alebo olejovité suspenzie, môžu byť pripravené podľa štandardných spôsobov za použitia vhodných dispergovateľných alebo zmáčacích prostriedkov a suspendačných prostriedkov. Sterilný injikovateľný preparát môže byť tiež sterilný injikovateľný roztok alebo suspenzia v netoxickom, parenterálne prijateľnom riediacom roztoku alebo rozpúšťadle, napr. roztok v 1,3-propándiolu. Medzi prijateľné nosiče a rozpúšťadlá, ktoré môžu byť používané, patrí voda, Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Ďalej sú sterilné, netuhnúce oleje konvenčne používané ako rozpúšťadlá alebo suspendačné médium. Na tento účel môže byť používaný ktorýkoľvek nedráždivý, netuhnúci olej, vrátane syntetických monoglyceridov a diglyceridov. Ďalej môžu mastné kyseliny, napr. kyselina olejová, nájsť použitie v injikovateľných preparátoch.

Čípky pre rektálne podanie liečiva môžu byť pripravené zmiešaním liečiva s vhodným nedráždivým excipientom, napr. kakaový olej a polyetylénglykoly, ktoré sú pevné pri normálnych teplotách, ale tekuté pri rektálnej teplote, a tým sa v konečníku rozpustí a uvoľní liečivo.

Pevné dávkovacie formy pre perorálne podanie môžu zahŕňať kapsule, tablety, pilule, prášky a granule. V takých dávkovacích formách môže byť aktívna zlúčenina zmiešaná s aspoň jedným inertným riediacim roztokom, napr. sacharóza alebo škrob. Tieto dávkovacie formy môžu tiež obsahovať, čo je bežnou praxou, dodatočné látky, ktoré sú iné než inertné riediace roztoky, napr. lubrikačný prostriedok, napr. stearát horečnatý. V prípade kapsúl, tabliet a pilulí môžu tiež dávkovacie formy obsahovať pufrujúce prostriedky. Tablety a pilule môžu byť dodatočne pripravené s enterosolventnými pot'ahmi.

Tekuté dávkovacie formy pre perorálne podanie môžu tiež zahŕňať farmaceuticky prijateľné emulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a liečebné nápoje obsahujúce inertné riediace roztoky bežne používané v odbore, napr. vodu.

Tieto prípravky môžu tiež obsahovať adjuvans, napr. zmäčacie, emulgačné a suspenzačné prostriedky a sladidlá, dochucovadlá a parfumačné prostriedky.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť tiež podávané vo forme lipozómov. Ako je všeobecne známe, lipozómy sú všeobecne odvodené od fosfolipidov alebo ďalších látok lipidového typu. Lipozómy vznikajú monolamelárnymi alebo multilamelárnymi hydratovanými tekutými kryštálmi, ktoré sú dispergované vo vodnom médiu. Môžu byť používané akékoľvek netoxické, fyziologicky prijateľné a metabolizovateľné lipidy schopné tvorby lipozómov. Uvedené prípravky vo forme lipozómu môžu obsahovať okrem zlúčeniny podľa predloženého vynálezu tiež stabilizátory, konzervačné prostriedky, excipienty, atď. Medzi výhodné lipidy patria prirodzené a syntetické fosfolipidy a fosfatidylcholíny (lecitíny).

Spôsoby prípravy lipozómov sú dostupné z literatury. Vid' napr. Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), str. 33 a ďalšie.

Reprezentatívna pevná dávkovacia forma, napr. tableta alebo kapsula, zahŕňa:

zlúčeninu podľa predloženého vynálezu:	35 hmotn. %
predželatínovaný škrob, NF	50 hmotn. %
mikrokryštalickú celulózu, NF	10 hmotn. %
práškový mastenec, USP	5 hmotn. %

Aj keď zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť podané ako jediné terapeutické agens, možno ich rovnako používať v kombinácii s jedným alebo viac koterapeutických agens, napr. kancerostatikum, alebo v spôsoboch zahrnujúcich, ale nie je to nijako limitované, hormonálne agens, napr. leuprolid (Lupron®); antagonistov gonadorelínu, napr. goserelín (Zoladex®) a abarelix; bicalutamid; nilutamid; flutamid; vitamín D; analóg vitamínu D; estrogén a analóg estrogénu, napr. dietylstibestrol; prednizón; hydrokortizón; ketokonazol; cyproterón-acetát; progesterón; inhibitory 5-alfa-reduktázy, napr. finasterid; „bone-seeking“ radionuklidy, napr. samarium (Quadramet®), strontium (Metastron) a ¹⁸⁶renium; externé lúčové žiarenie, vrátane 3-D

konformného žiarenia; brachyterapia, čo je implantácia rádioaktívnej spermie priamo do prostaty; monoklonálne protilátky, napr. trastuzumab (Herceptin); antiangiogénne agens, napr. trombospondinpeptid alebo kringle 5; inhibítory matrixových metaloproteináz; inhibítory farnesyltransferáz; lykopény; urokinázu; inhibítory plazminogén-aktivátora; blokátory receptora plazminogén-aktivátora; induktor apoptózy; selektívne a neselektívne alfa-blokátory; agens na báze platiny, napr. cis-platina a karbo-platina; agens taxánovej triedy, napr. docitaxil a paclitaxil; estramustín; gemcytabín; adriamycín; doxorubicín; daunorubicín; mitoxantrón; vinblastín; vincristín; capecitabín; irinotekan; topotekan; 5-fluóruracil; interferóny; cytoxan; metotrexát; cytokíny, napr. IL-2; agonisti PPAR, napr. tiazolidín-dióny; agens retinoidového typu, inhibítory 5-lipooxygenázy, napr. zyfo (Zilueton®), inhibítory COX-2; terapia na báze génovej terapie, vrátane mediátorového a antimediátorového génu; liečivá znižujúce hladinu cholesterolu, napr. lovastatín, pravastatín, a simvastatín; bisfosfonáty; osteoprotegrín; a protilátky, monoklonálne i polyklonálne; rádionuklidy kopulované s protilátkou; cytostatiká kopulované s protilátkou; agens podávané formou vírusového vektora; vakcíny zamerané na proteínové ciele, sacharidové ciele alebo nukleové kyseliny; aminoglutetimid; a suramín.

Tieto kombinácie môžu byť podávané ako separátne prípravky alebo vo forme jednorázovej dávky obsahujúcej oba alebo všetky agens. Ak sú terapeutické agens podávané ako kombinácie, môžu byť pripravené ako separátne prípravky, ktoré sú podávané súčasne alebo rozdielne, alebo môžu byť podávané ako jediný prípravok.

Naviac môžu byť zlúčeniny podľa predloženého vynálezu podávané v kombinácii s jedným alebo viac koterapeutických agens, ktoré zabraňujú skutočnému úbytku kosti, napr. estrogény, bifosfonáty a modulátory receptora esterogénu, napr. raloxifén a calcitonín.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť dodatočne podávané v kombinácii s chirurgickým zákrokom, napr. radikálna prostatektómia, kryoterapia, transuretrálna resekcia prostaty ako adjuvan, atď., alebo pred chirurgickým zákrokom ako neoadjuvans.

Medzi ochorenia alebo stavy kosti, ktoré sa bežne vyskytujú, patrí, ale nie je to nijako limitované, postmenopauzálna osteoporóza, pacienti s ovariectómiou, senilná osteoporóza, pacienti s dlhodobou liečbou kortikosteroidmi, vedľajšie účinky liečby glukokortikoidmi alebo steroidmi, pacienti trpiaci Cushingovým syndrómom, vrodená endokrinná porucha, periartikulárne odrenie pri revmatoidnej artritíde, osteoartritída, osteitis deformans, osteomalácia, hyperkalcémia v dôsledku zhubného bujnenia, osteopénia v dôsledku kostných metastáz, periodontálne ochorenie, hyperparatyreodizmus, osteoporóza v dôsledku terapie Luprónom a nedostatok potravy. Všetky tieto stavy sú charakteristické úbytkom kosti vyplývajúcim z nerovnováhy medzi odbúraváním kosti (resorpcie kosti) a tvorbou novej zdravej kosti. Táto premena kosti prebieha po celý život a týmto mechanizmom sa tiež regeneruje. Napriek tomu stavy uvedené vyššie posúvajú rovnováhu smerom k úbytku kosti takým spôsobom, že množstvo resorbovanej kosti je neadekvátnym spôsobom nahradené novou kosťou, čo vedie ku skutočnému úbytku kosti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Štúdie boli uskutočňované na mužských subjektoch s asymptomatickou rakovinou prostaty refrakternou voči hormónom a s rastúcimi hladinami PSA. Ďalej boli štúdie uskutočňované na mužských subjektoch so symptomatickou rakovinou prostaty refrakternou voči hormónom a s rastúcimi hladinami PSA a bolesti. Subjekty v 2.fáze štúdií mali kastrované hladiny testosterónu buď vďaka farmakologickému zákroku pomocou leuprolidu (Lupron®) alebo goserelínu (Zoladex®), alebo v dôsledku chirurgickej kastrácie. Subjekty obdržali ABT-627 alebo placebo. Uskutočňované boli nasledujúce testy:

ABT-627 bol pripravený v 2,5 mg a 10 mg dávkach. Pripravený bol tiež tekutý preparát ABT-627, a to nasledujúcim spôsobom: 1 mg/ml ABT-627, 50 % glycerínu, 14 % alkoholu a vody. Rovnaký postup bol tiež aplikovaný na placebo.

Na sledovanie liečby subjektov s rakovinou prostaty boli používané rekognizované či putatívne biochemické markery progresie ochorenia. Medzi tieto markery patrí sérum prostatického špecifického antigénu (PSA), sérum kyslej fosfatázy, interleukín-6 a chromagranín-A. V súčasnej dobe je za priaznivú liečbu prijímané zníženie alebo nižšia miera prírastku PSA, kyslej fosfatázy a interleukínu-6, zatiaľ čo pri chromagraníne-A sa za priaznivú odpoveď berie jeho prírastok.

Vzorky séra boli získané od subjektov v priebehu liečenia antagonistom endotelín, ABT-627, za účelom stanovenia hladiny PSA, kyslej fosfatázy, IL-6 a chromagranínu-A.

Stanovenie hladiny prostatického špecifického antigénu

Účinok ABT-627 vo vzorkoch séra na hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) pri ľudských subjektoch bol stanovený podľa spôsobu publikovaného Chiron Diagnostics ACS: Centaur PSA2 Assay. Tento test je dvojmiestny sendvičový imunologický test, ktorý využíva priamu chemiluminiscenciu a konštantné množstvo dvoch protilátok. Prvá protilátka, („The Lite Reagent“), je polyklonálna ovčia anti-PSA protilátka purifikovaná afinitne, ktorá je značená esterom akridínia. „The Lite Reagent“ bol zakúpený v 0,5 ml balení obsahujúcom polyklonálnu ovčiu anti-PSA protilátku (3,1 µg) v pufrovanom fyziologickom roztoku s azidom sodným (0,1 %). Druhá protilátka, pevná fáza („Solid Phase“), je monoklonálna myšia anti-PSA protilátka kovalentne kopulovaná s paramagnetickými časticami a bola zakúpená v 25,0 ml balení obsahujúcom kovalentne kopulovanú monoklonálnu myšiu anti-PSA protilátku (316 µg) v pufrovanom fyziologickom roztoku s azidom sodným (0,1 %). Test bol uskutočňovaný v Quintiles Laboratories (Smyrna, GA) pomocou Chiron Diagnostics ACS: Centaur® Automated Chemiluminescence Systems.

Populácie subjektu boli ošetrované placebom alebo 2,5 mg alebo 10 mg ABT-627. Krvné vzorky boli spojené, adekvátne koagulované, centrifugované pri 1000 x g počas 15 – 20 minút, a pokiaľ neboli používané do 48 hodín, potom skladované pri teplote -20 °C. Kyveta bola naplnená postupne sérom,

„Lite Reagent“ (50 μ l) a „Solid Phase“ (250 μ l). Výsledná zmes bola inkubovaná počas 7,5 minút pri teplote 37 °C, separovaná a podrobená pôsobeniu roztoku „Acid Reagent“ a „Base Reagent“ za účelom iniciácie chemiluminiscentnej reakcie. Priamy vzťah existuje medzi množstvom PSA prítomným vo vzorke pacienta a detekovanými RLU („relative light units“). Ako je uvedené na ploche pod krivkou (AUC) na obrázku 2, znižuje sa miera prírastku PSA vo vzorkoch séra po podaní ABT-627, čo demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens na liečenie rakoviny prostaty.

Hladiny kyslej fosfatázy

Účinok ABT-627 na hladiny kyslej fosfatázy vo vzorkoch séra ľudských subjektov bol stanovený v Quintiles Laboratories pomocou chemického testu v Sigma Diagnostics Acid Phosphatase (ACP) Procedure No. 435. Enzým, kyslá fosfatáza (ACP), katalyzuje hydrolýzu alfa-naftylfosfátu na alfa-naftol a anorganický fosfát. Alfa-naftol okamžite reaguje s červenou TR soľou za vzniku žltého chromofóru s maximom absorbancie pri 405 nm. Miera prírastku absorbancie pri 405 nm je priamo úmerná aktivite ACP vo vzorke. ACP aktivita bola stanovená v prítomnosti a za absencie L-tartrátu, rozdielu, ktorý je pripisovaný aktivite prostatickej kyslej fosfatázy.

Populácie subjektu boli ošetrované placebom alebo 2,5 mg alebo 10 mg ABT-627. Krvné vzorky boli spojené, adekvátne koagulované, centrifugované pri 1000 x g počas 15 – 20 minút, a pokiaľ neboli používané do 48 hodín, potom skladované pri teplote –20 °C. Stanovenia boli uskutočňované na spektrofotometri Hitachi. Kyveta bola naplnená postupne ACP činidlom (1 ml), pripraveným podľa postupu popísaného v testovacom protokole, a sérom (0,1 ml). Zmes bola miešaná a inkubovaná počas 5 minút a bola zmeraná absorbancia (A) pri 405 nm (voda ako referenčná vzorka) kvôli stanoveniu pozadia. Zmes bola inkubovaná počas ďalších 5 minút a bola zmeraná druhá absorbancia ako konečná hodnota absorbancie. Hodnota zmeny absorbancie za 5 minút bola vypočítaná odpočítaním pozadia od konečnej absorbancie a bola použitá na výpočet celkovej aktivity ACP.

Na zmeranie aktivity tartrát-rezistentnej kyslej fosfatázy bol vyššie popísaný spôsob opakovaný s prídavkom ACP tartrátového činidla (0,01 ml) do kvvety obsahujúcej ACP činidlo a zmiešaním pred pridaním séra. Aktivita prostatickej kyslej fosfatázy bola vypočítaná odpočítaním aktivity tartrát-rezistentnej kyslej fosfatázy od aktivity ACP. Ako je uvedené na ploche pod krivkou (AUC) na obrázku 7, znižuje sa miera prírastku a priemerná zmena od referenčnej hladiny pri kyslej fosfatáze pri tých subjektoch, ktoré boli ošetrované ABT-627, čo znovu demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens na liečenie rakoviny prostaty.

Hladiny chromagranínu-A

Účinok ABT-627 na hladiny chromagranínu-A vo vzorkách séra ľudských subjektov bol stanovený autorizovaným testom uskutočneným v The Nichols Institute. Postup zahŕňa dvojstranný chemiluminiscentný test (ICMA) za použitia jednej monoklonálnej protilátky konjugovanej s biotínom, ďalšej monoklonálnej protilátky značenej esterom akridínia a pevnej fázy potiahnutej avidínom. Komplex protilátky, chromagranínu-A a protilátky bol naviazaný na pevnú fázu interakciu avidín-biotín a nenaviazaný zvyšok bol odstránený premytím. Naviazaná a akridíniom značená látka produkovala žiarenie, ktoré bolo po pridaní spúšťačieho agens detegované luminometrom. Medza detekcie (LOD) testu bola 0,07 ng/ml. Ako je vidieť z plochy pod krivkou (AUC) na obrázku 8, bola priemerná zmena od referenčnej hladiny u chromagranínu-A väčšia pri subjektoch ošetrovaných 2,5 mg denne ABT-627, čo znovu demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens na liečenie rakoviny prostaty.

Hladiny interleukínu-6

Účinok ABT-627 na hladiny interleukínu-6 v ľudských vzorkách séra bol stanovený v Quintiles Laboratories pomocou sendvičového imunologického testu. Vzorky ľudského séra a štandardy boli inkubované v jamkách mikrotitračnej doštičky potiahnutých monoklonálnou anti-IL-6 protilátkou a v prítomnosti druhej monoklonálnej anti IL-6 protilátky pripojenej k acetylcholinesteráze. Po inkubácii boli jamky premyté a naviazaná enzymatická aktivita bola meraná pomocou chromogénneho substrátu. Intenzita

sfarbenia bola úmerná koncentrácii IL-6 vo vzorke alebo štandarde. Ako je vidieť z AUC na obrázku 1, bola priemerná zmena od referenčnej hladiny pri interleukíne-6 nižšia pri subjektoch ošetrovaných ABT-627, čo demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens na zníženie zápalu a zníženie bolesti.

Metóda zobrazenia kosti („Bone Scan Methodology“)

Zobrazenie kostí bolo uskutočňované s rádiofarmakom Tc-99m fosfonátového typu schváleného NDA. Táto technika využíva celé telo (od hlavy až k päte) takým spôsobom, keď predchádzajúce a nasledujúce zobrazenia sú prezentované za použitia 510 K gamma kamery. Alebo môžu byť získané bodové zobrazenia zahrnujúce predchádzajúce i nasledujúce projekcie celého tela. Interpretácia bola uskutočnená podľa štandardných kritérií nukleárnej medicíny, na báze „bone by bone“, zaznamenaním počtu rán na každej strane. Každá strana bola vyhodnotená oproti konfidenčnému skóre 1 až 5, kde 1 je negatívne, 2 je pravdepodobne negatívne, 3 je ekvivokálne, 4 je pravdepodobne pozitívne a 5 je definitívne pozitívne. Na zázname týchto nálezov bola používaná MSKCC (Clin. Can. Res. 1998; 4: 1765 – 1772). Na účely stanovenia stupňa ochorenia alebo odpovede na liečbu boli rany s konfidenčným skóre 4 a 5 považované za pozitívne a všetky ďalšie rany za negatívne. Ďalej pri slepej štúdii referenčný lekár zaoberajúci sa nukleárnou medicínou interpretoval kvantitatívne zobrazenie kosti nasledujúcim spôsobom: pre každú jednotlivú kosť bolo vypočítané percentuálne zastúpenie postihnutej kosti a postihnutie jednotlivkej kosti bolo sumarizované za účelom vypočítania globálneho percentuálneho BSI („bone scan index“). Presnejšie povedané bolo zobrazenie kostí rozdelené do troch ukazovateľov. Prvý bol apendikulárne zobrazenie, ktoré zahrnovalo ramená a nohy (tzn. humerálne a všetky kosti distálne k humeru a femuru a všetky kosti distálne k femuru). Druhý bol axiálny (všetko okrem ramien a nôh). Výsledky týchto zobrazení boli spojené, čím sa získalo celkové BSI.

Zobrazenie kostí bolo uskutočnené pri každom subjekte v prvý a posledný deň štúdie a zmeny od referenčnej hladiny v skóre BSI boli analyzované strednou zmenou a strednou percentuálnou zmenou upravením

podľa referenčných charakteristík ako kovarianty pomocou SAS verzie XXX softwaru.

Ako je uvedené na obrázku 6, zobrazenie kosti indikuje úbytok miery celkového postihnutia kostí pri tých subjektoch, ktorým bol podaný ABT-627, oproti tým subjektom, ktorým bolo podané placebo, čo demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens pre zníženie podielu celkového postihnutia kostí nádorom.

Metóda VAS, podanie a analýza

VAS („The Visual Analog Scale“) je bežným nástrojom pre stanovenie bolesti. Subjekt je vo vertikálnej linii (10 cm stupnice) v mieste, ktoré v priemere najlepšie charakterizuje bolesť za posledných 24 hodín. Diagram stupnice je uvedený nižšie:

žiadna bolesť I-----I maximálna miera bolesti

(bez merítka)

V priebehu štúdie sa stanovenie bolesti uskutočňuje denne, a to subjektom v dobe určenej na spanie. Pokiaľ subjekt nie je schopný obsluhovať merací prístroj, mal by príslušný pomocník dokončiť meranie. Merací prístroj tiež obsahoval zoznam, na ktorom boli zaznamenané všetky denné lieky na bolesť konzumované pacientom.

Záznam s denným VAS skóre a spotrebou analgetík boli odoberané dvakrát týždenne pri návšteve kliniky, kedy boli distribuované nové meracie prístroje. Následne bolo stanovené skóre zmeraním vzdialenosti (v mm) od značky konca „nebolesti“ do bodu, kedy línia subjektu prekrížila VAS líniu. Počet bol zapísaný do opisu prípadu subjektu, ktorý nasledoval po dokončení jeho príslušnej strany.

Subjektom s bolesťou bola najprv uskutočnená stabilizácia ich bolesti ošetrovaním na tolerovateľnú a konštantnú hladinu. Na účely tejto štúdie znamená termín „tolerovateľná a konštantná“ hladina skóre bolesti nižšie než alebo rovné 5 cm na VAS pre priemer zo siedmich po sebe nasledujúcich dní za použitia štyroch alebo menej záchranných dávok liečiv denne. Termín

„záchranná dávka liečiva“ sa vzťahuje na dávku, ktorá je ekvivalentná jednej jednorázovej dávke, ktorú pacient použije v bežnom čase na zmiernenie bolesti.

Každý týždeň bolo vypočítané VAS skóre. Vylúčilo sa najvyššie a najnižšie skóre v každom týždni a zostávajúcich päť sa spriemerovalo. Pokiaľ sa vyskytli dva dni s rovnakým skóre, bol vyradený deň s vyšším použitím analgetík.

Týždenné priemerné VAS skóre bolo použité na definovanie subjektov ako osoba reagujúca či nereagujúca. Subjekt bol považovaný za reagujúceho („responder“) na základe redukcie intenzity bolesti: redukcia hodnoty týždenného VAS skóre bola väčšia než alebo rovnaká 25 % počas aspoň dvoch po sebe nasledujúcich týždňov bez zvýšenia použitia analgetík v priebehu rovnakej doby (v porovnaní s referenčnou hladinou). Alebo bol subjekt považovaný za reagujúci, ak jeho spotreba analgetík oproti bolesti bola znížená aspoň o 25 % počas aspoň dvoch po sebe nasledujúcich týždňov bez sprevádzajúceho zvýšenia VAS skóre.

Percento reagujúcich osôb v každej ošetrovanej skupine bolo porovnávané za účelom stanovenia účinnosti liečiva. Porovnanie bolo upravené z hľadiska referenčných charakteristík a prognostických faktorov ako kovariant. Analýza bola uskutočnená Cochran-Mantel-Haenszelovým testom alebo na generalizovanom lineárnom modeli.

Pre nájdenie trendov boli týždenné VAS skóre podrobené longitudinálnej štúdii. Doba odpovede, definovaná ako čas od referenčnej hladiny do posledného týždenného merania reagujúcich osôb spĺňajúcich definíciu, bola analyzovaná metódou Kaplan-Meiera a „logrank“ testom. Podľa potreby boli používané Coxove proporcionálne rizikové modely (viď ministerstvo zdravotníctva a humanitárnych služieb). Management of Cancer Pain Clinical Practice Guidelines. AHCPR Publication #94-0592, Rockville, MD (1994). Ako je vidieť z AUC na obrázku 3, VAS skóre ukázali po liečení s ABT-627 zníženie bolesti nezávisle od účinkov morfénu, čo demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens zníženia bolesti.

Osteoblastická aktivita a kostné markery

Markery osteoblastickej aktivity boli stanovené zo vzoriek moču. Kostné markery zahŕňujú kostnú alkalickú fosfatázu (BAP), deoxypridinolín a *N*-telopectid kolagénu I. Pred podaním dávky v 1. deň, 42. deň, 84. deň, 168. deň a každý 28. deň po 168. dni boli odoberané vzorky krvi. Konečné odoberanie krvi bolo uskutočnené posledný deň štúdie.

Kostná alkalická fosfatáza

Hladiny kostnej alkalické fosfatázy boli stanovené testom s kostnou špecifickou Alkphase-B®, ktorý bol publikovaný Metra Biosystems (Mountain View, CA). Ako je vidieť z AUC na obrázku 5, tak hladiny BAP boli znížené pri subjektoch ošetrovaných ABT-627, čo demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens pre inhibíciu abnormálnej premeny kosti.

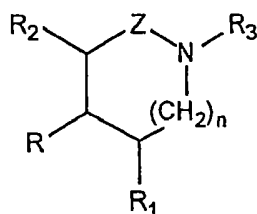
Hladiny zosieťovaného *N*-telopectidu

Hladiny zosieťovaného *N*-telopectidu boli stanovené testom DiaSorin (Stillwater, MN) pre kvantitatívne stanovenie C-terminálneho zosieťovaného telopectidu kolagénu I (ICTP) v ľudskom sére pomocou rovnovážneho RIA (rádioimunoanalýza) testu. Vzorky boli inkubované s izotopickým indikátorom ^{125}I a ICTP primárnou protilátkou počas 2 hodín pri teplote 37°C. Po 2 hodinách inkubácie bol za účelom separácie viazanej frakcie od voľného izotopického indikátora pridaný vopred precipitovaný komplex druhej protilátky. Vzorka bola po 30 minútach inkubácie pri izbovej teplote centrifugovaná a dekantovaná. Naviazaný izotopický indikátor v peletkách bol zmeraný na detektori žiarenia gama. Počet impulzov bol nepriamo úmerný množstvu ICTP prítomnom v každej vzorke. Ako je vidieť z AUC na obrázku 4, tak hladiny zosieťovaného *N*-telopectidu boli znížené pri subjektoch ošetrovaných ABT-627, čo demonštruje účinnosť ABT-627 ako agens pre inhibíciu abnormálnej premeny kosti spojennej s jej ochorením.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na inhibíciu kostných metastáz a metastatického rastu u pacientov.
2. Použitie podľa nároku 1, kde kostné metastázy sú osteoblastické.
3. Použitie podľa nároku 2, kde osteoblastické kostné metastázy vznikajú z rozšírenia primárnej rakoviny vybranej z rakoviny prsníka, prostaty, pľúc, obličiek, štítnej žľazy, myelómu, lymfómu, sarkómu, osteosarkómu a rakoviny vaječníka.
4. Použitie podľa nároku 3, kde primárna rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
5. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista endotelínu je ET_A-selektívny antagonista endotelínu.
6. Použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na inhibíciu úbytku kosti u pacientov.
7. Použitie podľa nároku 6, kde pacient má rakovinu.
8. Použitie podľa nároku 7, kde rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.

9. Použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na zníženie bolesti spojennej s rakovinou u pacientov.
10. Použitie podľa nároku 9, kde rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
11. Použitie podľa nároku 9, kde liečivo ďalej zahŕňa kancerostatikum.
12. Použitie podľa nároku 11, kde kancerostatikum je vybrané z leuprolidu, goserelínu, bicalutamidu, nilutamidu, flutamidu, vitamínu D, analógov vitamínu D, estrogénu, analógov estrogénu, prednizónu, hydrokortizónu, ketokonazolu, cyproterón-acetátu a progesterónu.
13. Použitie podľa nároku 10, kde ďalej zahŕňa aplikáciu rádioterapie.
14. Použitie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I:



I

kde

substituent R je $-(\text{CH}_2)_m\text{-W}$;

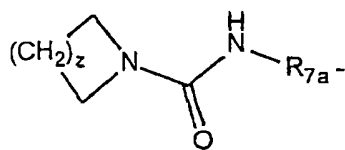
Z je vybrané z $-C(R_{18})(R_{19})-$ a $-C(O)-$;

substituenty R_1 a R_2 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, alkoxyalkylovej, alkoxykarbonylalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej, tioalkoxyalkoxyalkylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, aminokarbonylalkylovej, alkylaminokarbonylalkylovej, dialkylaminokarbonylalkylovej, aminokarbonylalkenylovej, alkylaminokarbonylalkenylovej, dialkylaminokarbonylalkenylovej, hydroxyalkenylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, arylalkoxyalkylovej, (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl)aminoalkylovej, alkylsulfonamidoalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej skupiny a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$,

s výhradou spočívajúcou v tom, že jeden alebo oba zo substituentov R_1 a R_2 sú iné než atóm vodíka;

substituent R_3 je vybraný z $R_4-C(O)-R_5-$, $R_4-R_{5a}-$, $R_4-C(O)-R_5N(R_6)-$, $R_6-S(O)_2-R_7-R_{26}-S(O)-R_{27}-$, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej skupiny a $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})-$;

substituenty R_4 a R_6 sú nezávisle vybrané z $(R_{11})(R_{12})N-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkenylovej, halogénalkoxyalkylovej skupiny, halogénalkoxyskupiny, alkoxyhalogénalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej skupiny, alkoxyskupiny a



substituent R_5 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu, $-N(R_{20})-R_8-$, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, $-O-R_9-$ a $R_{9a}-O-R_9-$;

substituent R_6 je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej alebo arylalkylovej skupiny;

substituent R_7 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylén $-N(R_{21})-R_{10}-$ a $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$;

substituent R_8 je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_9 je alkylénová skupina;

substituent R_{10} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylalkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, heterocyklickej, arylalkylovej, (heterocyklickej) alkylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxyskupiny, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej a karboxyalkylovej skupiny;

substituent R_{13} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{14} je vybraný z arylovej skupiny a $R_{15}-C(O)-$;

substituent R_{15} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{16} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, arylovej skupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{17} je nižšia alkylová skupina;

substituenty R_{18} a R_{19} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{20} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, cykloalkylovej a cykloalkylalkylovej skupiny;

substituent R_{21} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{22} je vybraný z karboxy chrániacej skupiny a heterocyklickej skupiny;

substituent R_{23} je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu a $-N(R_{24})-R_{25}-$;

substituent R_{24} je vybraný z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{25} je alkylénová skupina;

substituent R_{26} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkenylovej, alkenylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej a alkoxysubstituovanej halogénalkylovej skupiny;

substituent R_{27} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{5a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{7a} je alkylénová skupina;

substituent R_{8a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{9a} je alkylénová skupina;

substituent R_{10a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{aa} je vybraný z arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{bb} je vybraný z atómu vodíka a alkanoylovej skupiny;

substituent R_{cc} je alkylénová skupina;

m je 0 - 6;

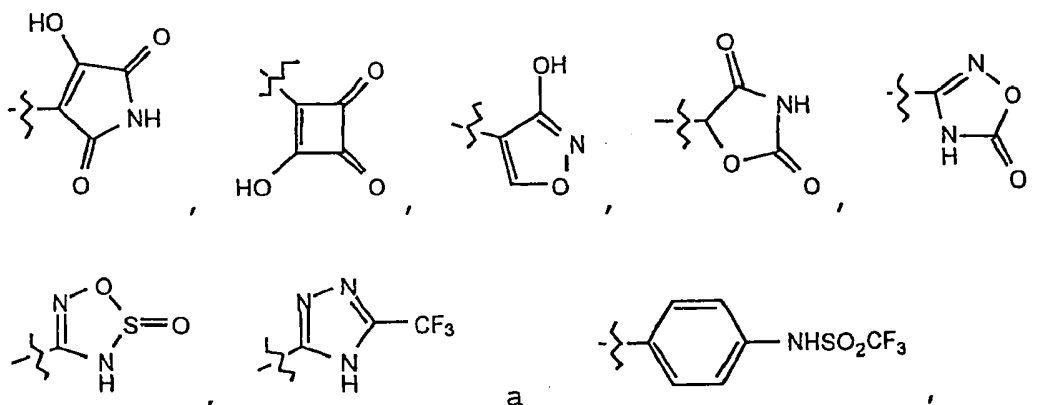
n je 0 alebo 1;

z je 0 - 5;

E je vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej a arylalkylovej skupiny;

G je vybrané z atómu vodíka a karboxy chrániacej skupiny; a

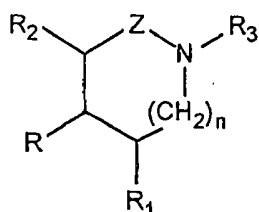
W je vybrané z $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkylaminokarbonylovej, dialkylaminokarbonylovej, tetrazolylovej skupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, sulfónamid skupiny, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na inhibíciu kostných metastáz u pacientov.

15. Použitie podľa nároku 14, kde kostné metastázy sú osteoblastické.
16. Použitie podľa nároku 15, kde osteoblastické kostné metastázy vznikajú z rozšírenia primárnej rakoviny vybranej z rakoviny prsníka, prostaty, pľúc, obličiek, štítnej žľazy, myelómu, lymfómu, sarkómu, osteosarkómu a rakoviny vaječníka.
17. Použitie podľa nároku 16, kde primárna rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.

18. Použitie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I:



I

kde

substituent R je $-(CH_2)_m-W$;

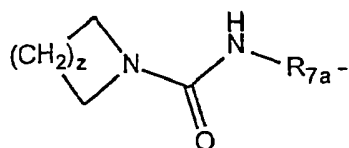
Z je vybrané z $-C(R_{18})(R_{19})-$ a $-C(O)-$;

substituenty R₁ a R₂ sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, alkoxyalkylovej, alkoxykarbonylalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej, tioalkoxyalkoxyalkylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, aminokarbonylalkylovej, alkylaminokarbonylalkylovej, dialkylaminokarbonylalkylovej, aminokarbonylalkenylovej, alkylaminokarbonylalkenylovej, dialkylaminokarbonylalkenylovej, hydroxyalkenylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, arylalkoxyalkylovej, (*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylovej, alkylsulfonylamidoalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej skupiny a (R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-,

s výhradou spočívajúcou v tom, že jeden alebo oba zo substituentov R₁ a R₂ sú iné než atóm vodíka;

substituent R₃ je vybraný z R₄-C(O)-R₅-, R₄-R_{5a}-, R₄-C(O)-R₅N(R₆)-, R₆-S(O)₂-R₇-R₂₆-S(O)-R₂₇-, R₂₂-O-C(O)-R₂₃-, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej skupiny a R₁₃-C(O)-CH(R₁₄)-

substituenty R_4 a R_6 sú nezávisle vybrané z $(R_{11})(R_{12})N-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkenylovej, halogénalkoxyalkylovej skupiny, halogénalkoxyskupiny, alkoxyhalogénalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej skupiny, alkoxyskupiny a



substituent R_5 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu, $-N(R_{20})-R_8-$, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, $-O-R_9-$ a $R_{9a}-O-R_9-$;

substituent R_6 je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej alebo arylalkylovej skupiny;

substituent R_7 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylén $-N(R_{21})-R_{10}-$ a $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$;

substituent R_8 je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_9 je alkylénová skupina;

substituent R_{10} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylalkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, heterocyklickej, arylalkylovej, (heterocyklickej) alkylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxyskupiny, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej a karboxyalkylovej skupiny;

substituent R_{13} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{14} je vybraný z arylovej skupiny a R_{15} -C(O)-;

substituent R_{15} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{16} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, arylovej skupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{17} je nižšia alkylová skupina;

substituenty R_{18} a R_{19} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{20} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, cykloalkylovej a cykloalkylalkylovej skupiny;

substituent R_{21} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{22} je vybraný z karboxy chrániacej skupiny a heterocyklickej skupiny;

substituent R_{23} je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu a -N(R_{24})- R_{25} -;

substituent R_{24} je vybraný z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{25} je alkylénová skupina;

substituent R_{26} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkenylovej, alkenylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej a alkoxy substituovanej halogénalkylovej skupiny;

substituent R_{27} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{5a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{7a} je alkylénová skupina;

substituent R_{8a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{9a} je alkylénová skupina;

substituent R_{10a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{aa} je vybraný z arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{bb} je vybraný z atómu vodíka a alkanoylovej skupiny;

substituent R_{cc} je alkylénová skupina;

m je 0 - 6;

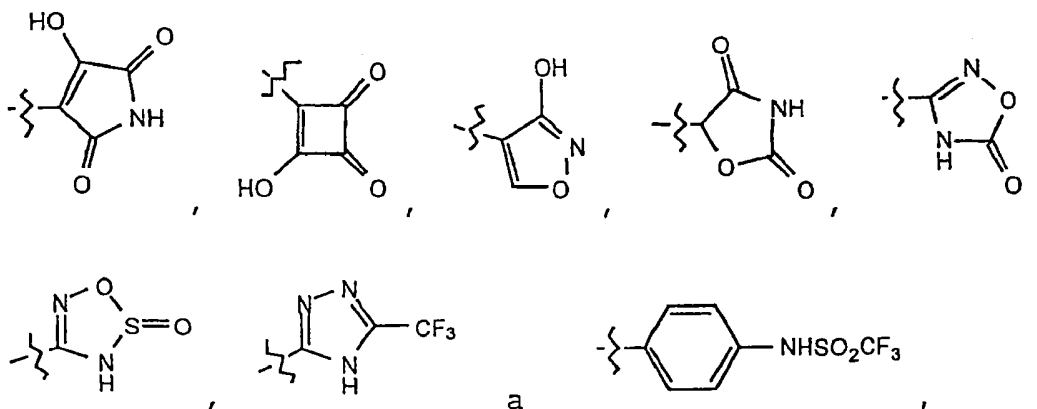
n je 0 alebo 1;

z je 0 - 5;

E je vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej a arylalkylovej skupiny;

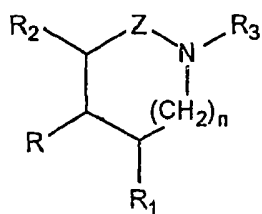
G je vybrané z atómu vodíka a karboxy chrániacej skupiny; a

W je vybrané z $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkylaminokarbonylovej, dialkylaminokarbonylovej, tetrazolylovej skupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, sulfónamidokupiny, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na inhibíciu úbytku kosti u pacientov s rakovinou.

19. Použitie podľa nároku 18, kde rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
20. Použitie podľa nároku 18, kde liečivo ďalej zahrnuje aspoň jednu terapeutickú látku, ktorá zabraňuje skutočnému úbytku kosti.
21. Použitie podľa nároku 20, kde terapeutická látka je bisfosfonát.
22. Použitie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I:



I

kde

substituent R je $-(CH_2)_m-W$;

Z je vybrané z $-C(R_{18})(R_{19})-$ a $-C(O)-$;

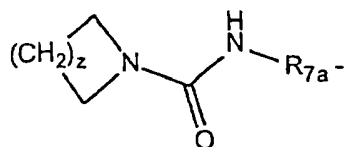
substituenty R_1 a R_2 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, alkoxyalkylovej, alkoxykarbonylalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej, tioalkoxyalkoxyalkylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, aminokarbonylalkylovej, alkylaminokarbonylalkylovej, dialkylaminokarbonylalkylovej, aminokarbonylalkenylovej, alkylaminokarbonylalkenylovej, dialkylaminokarbonylalkenylovej, hydroxyalkenylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, arylalkoxyalkylovej,

(*N*-alkanoyl-*N*-alkyl) aminoalkylovej, alkylsulfonylamidoalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej skupiny a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$,

s výhradou spočívajúcou v tom, že jeden alebo oba zo substituentov R_1 a R_2 sú iné než atóm vodíka;

substituent R_3 je vybraný z $R_4-C(O)-R_5-$, $R_4-R_{5a}-$, $R_4-C(O)-R_5N(R_6)-$, $R_6-S(O)_2-R_7-R_{26}-S(O)-R_{27}-$, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, aryloxyalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, alkoxyalkoxyalkylovej skupiny a $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})-$;

substituenty R_4 a R_6 sú nezávisle vybrané z $(R_{11})(R_{12})N-$, nižšej alkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej, hydroxyalkylovej, halogénalkylovej, halogénalkenylovej, halogénalkoxyalkylovej skupiny, halogénalkoxyskupiny, alkoxyhalogénalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej skupiny, alkoxyskupiny a



substituent R_5 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu, $-N(R_{20})-R_8-$, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, $-O-R_9-$ a $R_{9a}-O-R_9-$;

substituent R_6 je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej alebo arylalkylovej skupiny;

substituent R_7 je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylén $-N(R_{21})-R_{10}-$ a $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$;

substituent R_8 je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_9 je alkylénová skupina;

substituent R_{10} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituenty R_{11} a R_{12} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylalkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, heterocyklickej, arylalkylovej, (heterocyklickej) alkylovej, hydroxyalkylovej skupiny, alkoxyskupiny, aminoalkylovej, trialkylaminoalkylovej, alkylaminoalkylovej, dialkylaminoalkylovej a karboxyalkylovej skupiny;

substituent R_{13} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{14} je vybraný z arylovej skupiny a R_{15} -C(O)-;

substituent R_{15} je vybraný z aminoskupiny, alkylaminoskupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{16} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, arylovej skupiny a dialkylaminoskupiny;

substituent R_{17} je nižšia alkylová skupina;

substituenty R_{18} a R_{19} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{20} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, cykloalkylovej a cykloalkylalkylovej skupiny;

substituent R_{21} je vybraný z atómu vodíka, nižšej alkylovej, alkenylovej, halogénalkylovej, alkoxyalkylovej, halogénalkoxyalkylovej, arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{22} je vybraný z karboxy chrániacej skupiny a heterocyklickej skupiny;

substituent R_{23} je vybraný z kovalentnej väzby, alkylénovej skupiny, alkenylénu a -N(R_{24})- R_{25} -;

substituent R_{24} je vybraný z atómu vodíka a nižšej alkylovej skupiny;

substituent R_{25} je alkylénová skupina;

substituent R_{26} je vybraný z nižšej alkylovej, halogénalkylovej, alkenylovej, alkinylovej, cykloalkylovej, cykloalkylalkylovej, arylovej, arylalkylovej, heterocyklickej, (heterocyklickej) alkylovej, alkoxyalkylovej a alkoxysubstituovanej halogénalkylovej skupiny;

substituent R_{27} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{5a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{7a} je alkylénová skupina;

substituent R_{8a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{9a} je alkylénová skupina;

substituent R_{10a} je vybraný z alkylénovej a alkenylénovej skupiny;

substituent R_{aa} je vybraný z arylovej a arylalkylovej skupiny;

substituent R_{bb} je vybraný z atómu vodíka a alkanoylovej skupiny;

substituent R_{cc} je alkylénová skupina;

m je 0 - 6;

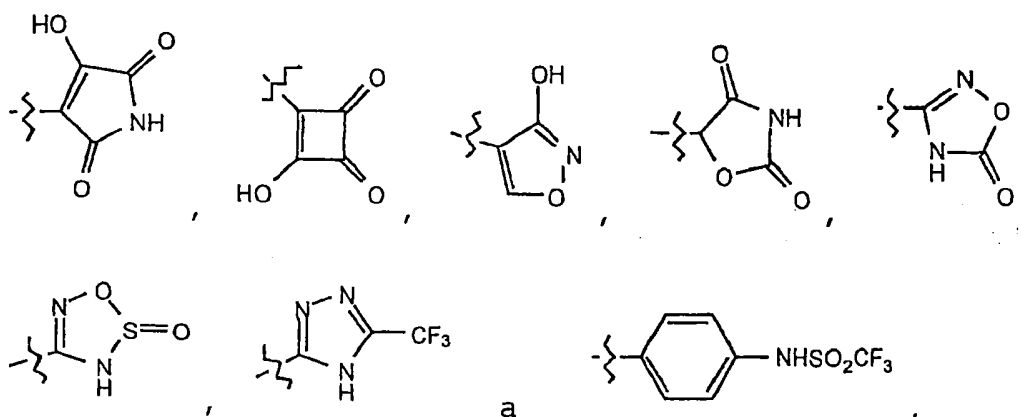
n je 0 alebo 1;

z je 0 - 5;

E je vybrané z atómu vodíka, nižšej alkylovej a arylalkylovej skupiny;

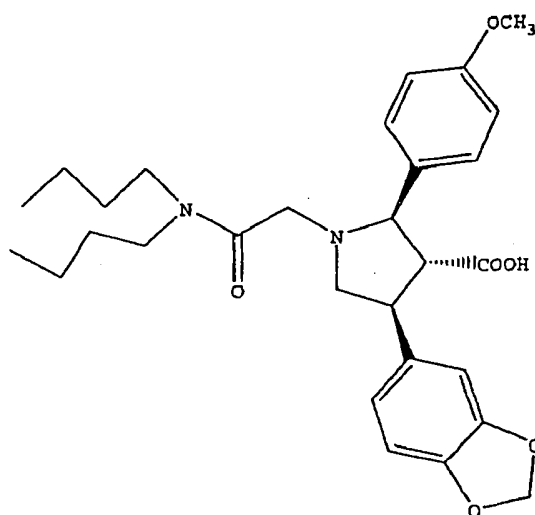
G je vybrané z atómu vodíka a karboxy chrániacej skupiny; a

W je vybrané z $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkylaminokarbonylovej, dialkylaminokarbonylovej, tetrazolylovej skupiny, hydroxyskupiny, alkoxyskupiny, sulfónamidoskupiny, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu liečiva na zníženie bolesti spojennej s rakovinou u pacientov.

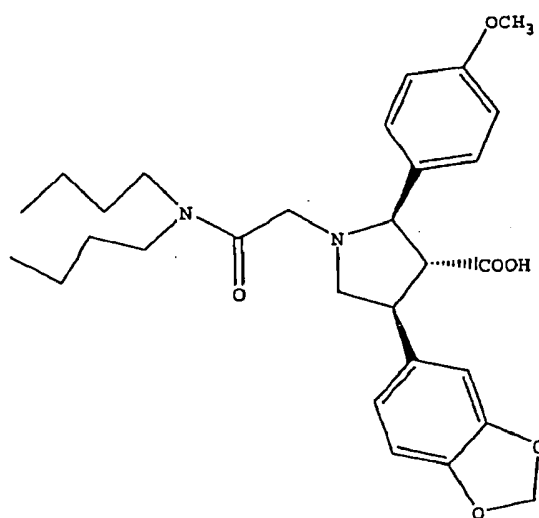
23. Použitie podľa nároku 22, kde rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
24. Použitie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca III



III

na výrobu liečiva na inhibíciu kostných metastáz u pacientov.

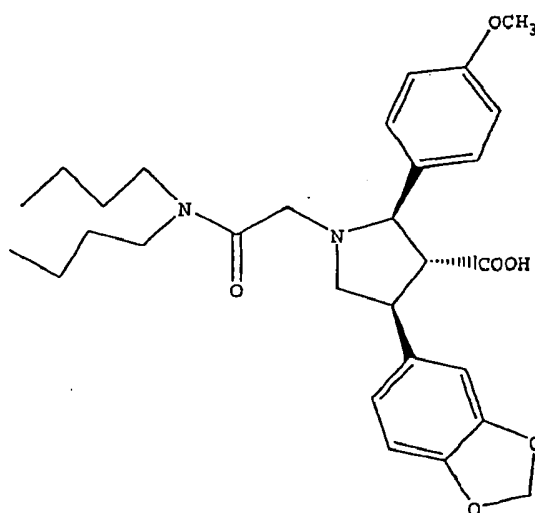
25. Použitie podľa nároku 24, kde kostné metastázy sú osteoblastické.
26. Použitie podľa nároku 25, kde osteoblastické kostné metastázy vznikajú z rozšírenia primárnej rakoviny vybranej z rakoviny prsníka, prostaty, pľúc, obličiek, štítnej žľazy, myelómu, lymfómu, sarkómu, osteosarkómu a rakoviny vaječníka.
27. Použitie podľa nároku 26, kde primárna rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
28. Použitie podľa nároku 26, kde antagonist endotelínu je ET_A-selektívny antagonist endotelínu.
29. Použitie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca III



III

na výrobu liečiva na inhibíciu úbytku kosti u pacientov s rakovinou.

30. Použitie podľa nároku 29, kde rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
31. Použitie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca III



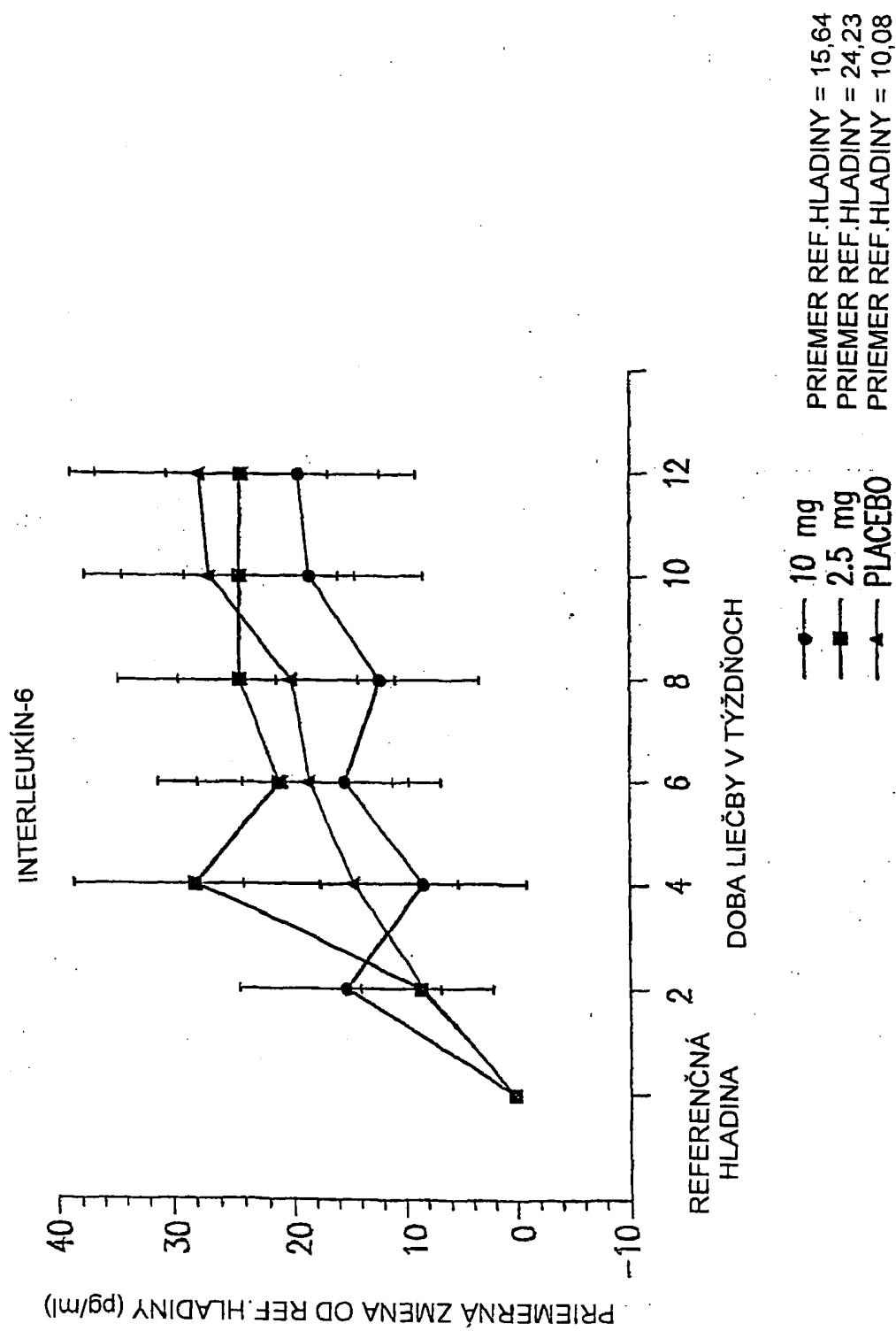
III

na výrobu liečiva na zníženie bolesti spojenej s rakovinou u pacientov.

32. Použitie podľa nároku 31, kde rakovina je rakovina prostaty a pacient je muž.
33. Použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na prevenciu nových kostných metastáz u pacientov.
34. Použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na inhibíciu metastatického rastu u pacientov.

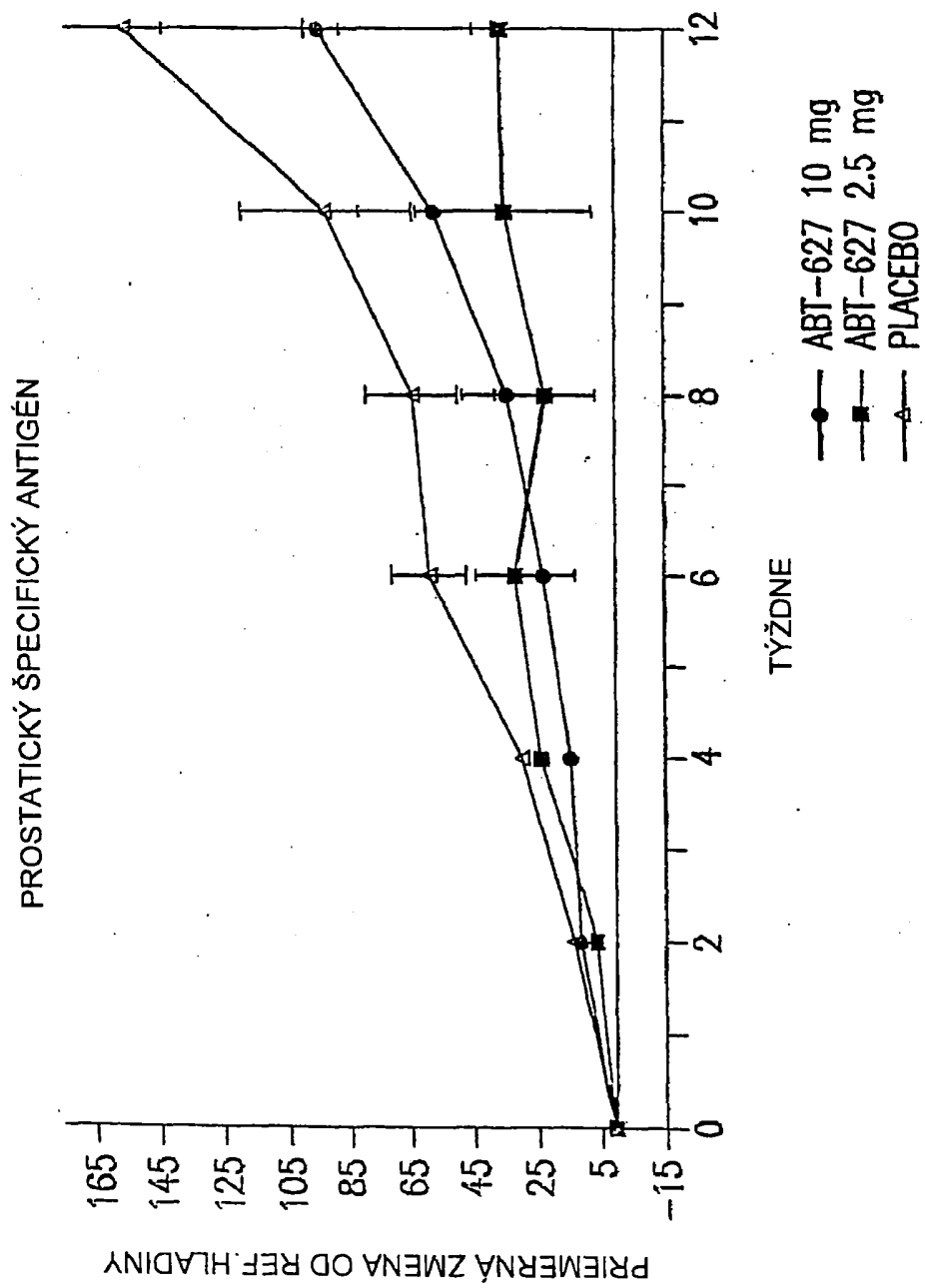
35. Použitie terapeuticky účinného množstva antagonistu ET-A receptora endotelínu na výrobu liečiva na inhibíciu premeny kosti u pacientov.

1/7



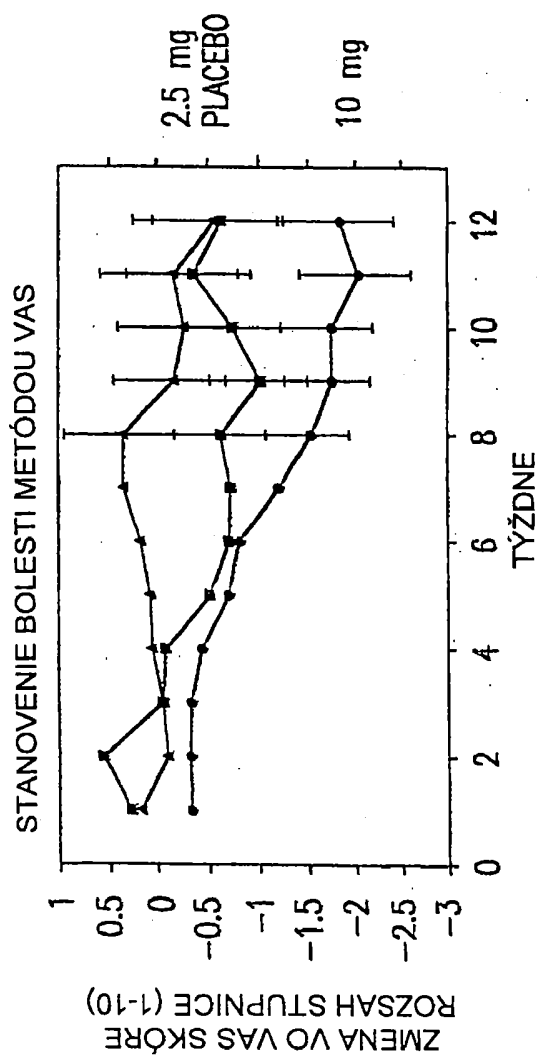
OBR.1

2/7

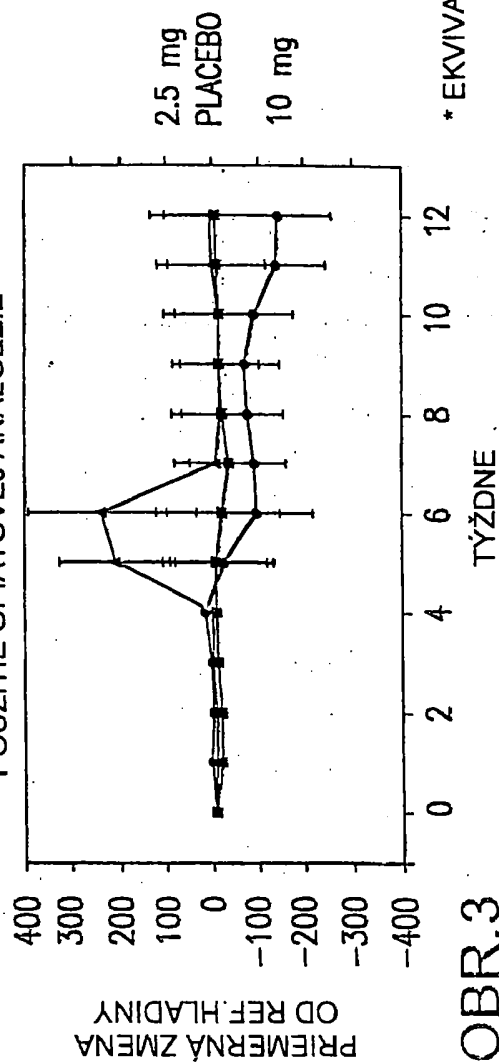


OBR.2

3/7



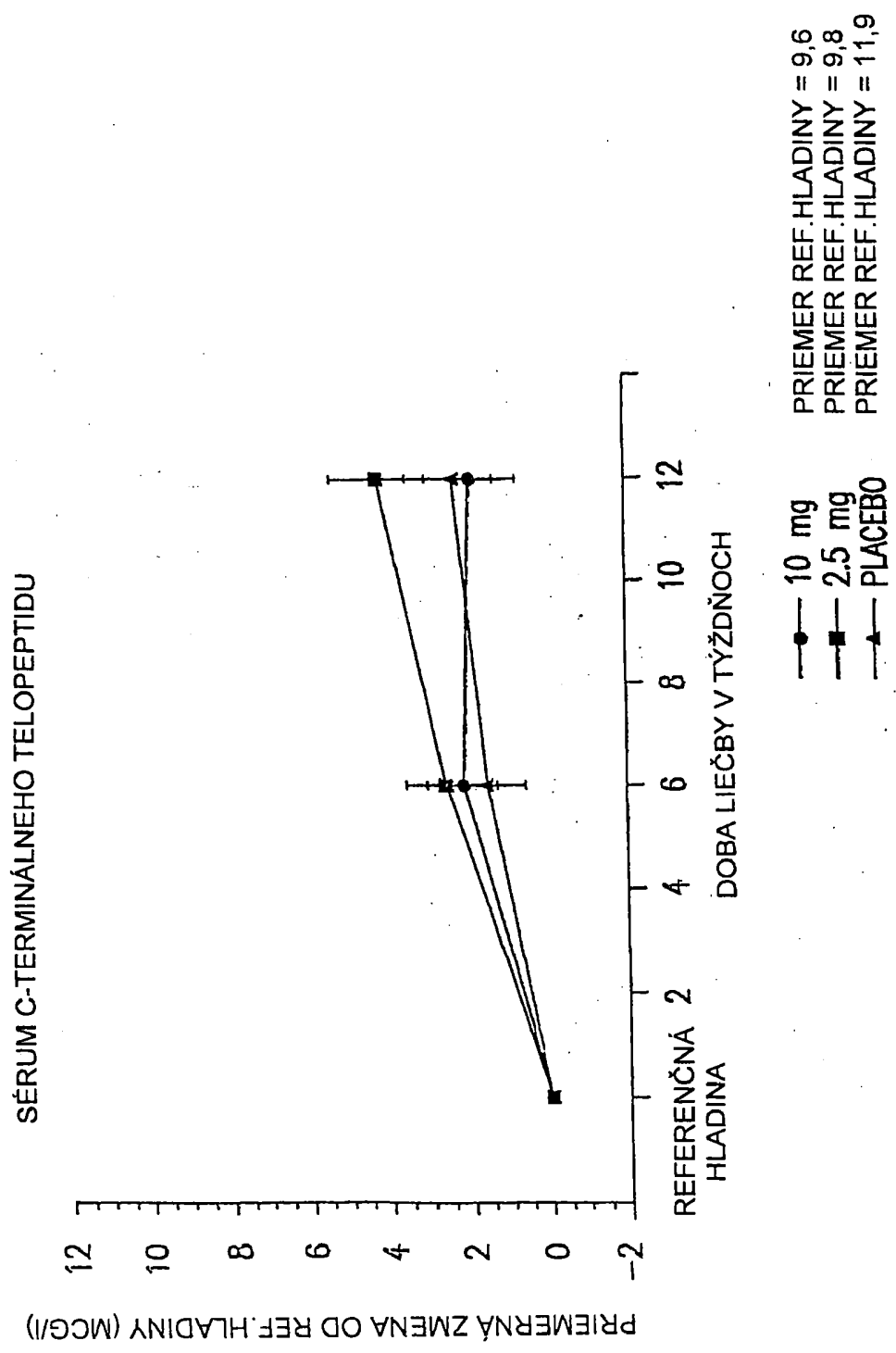
POUŽITIE OPIÁTOVEJ ANALGÉZIE*



* EKVIVALENTY MORFÍNU (mg)

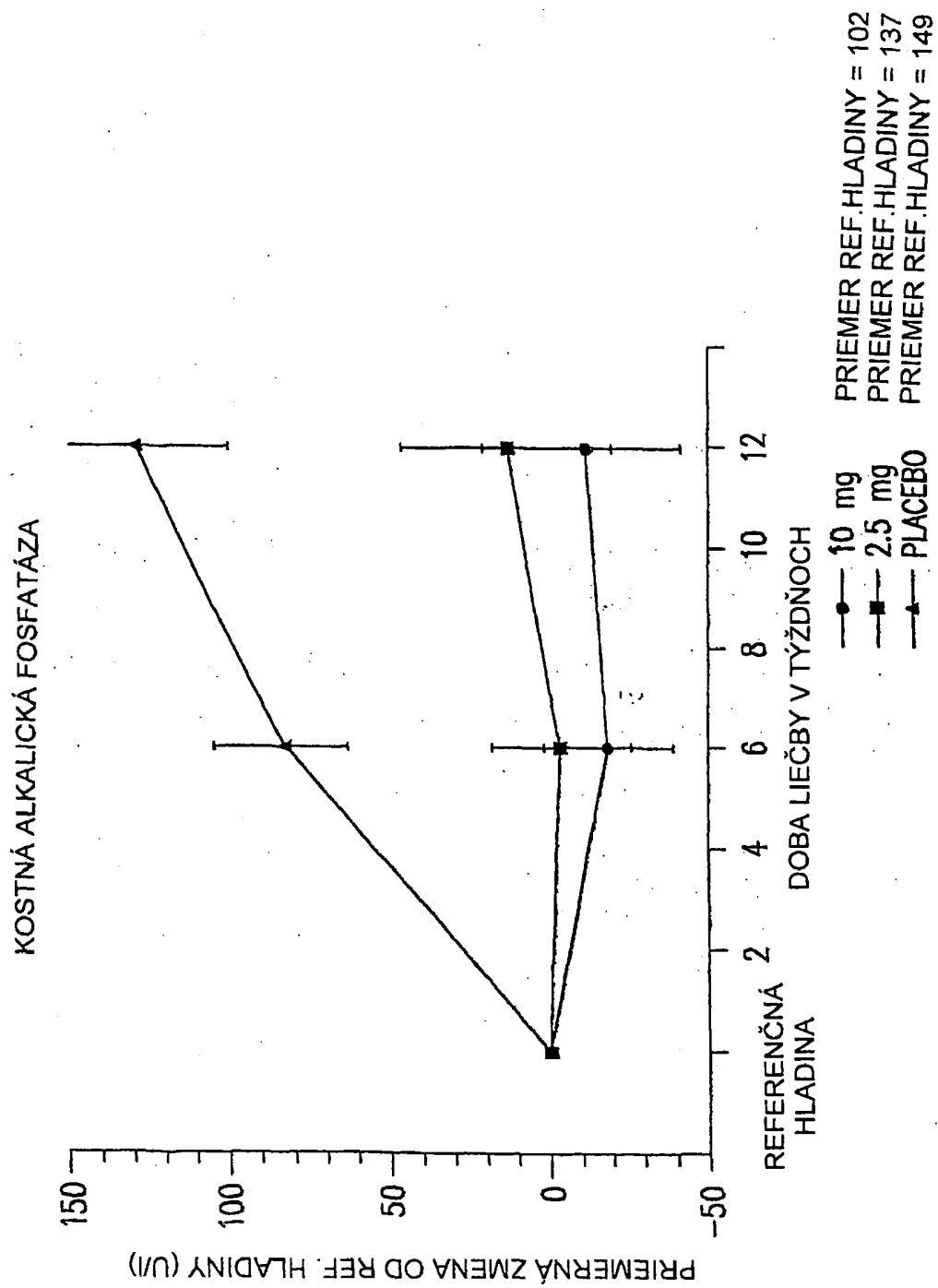
OBR.3

4/7



OBR.4

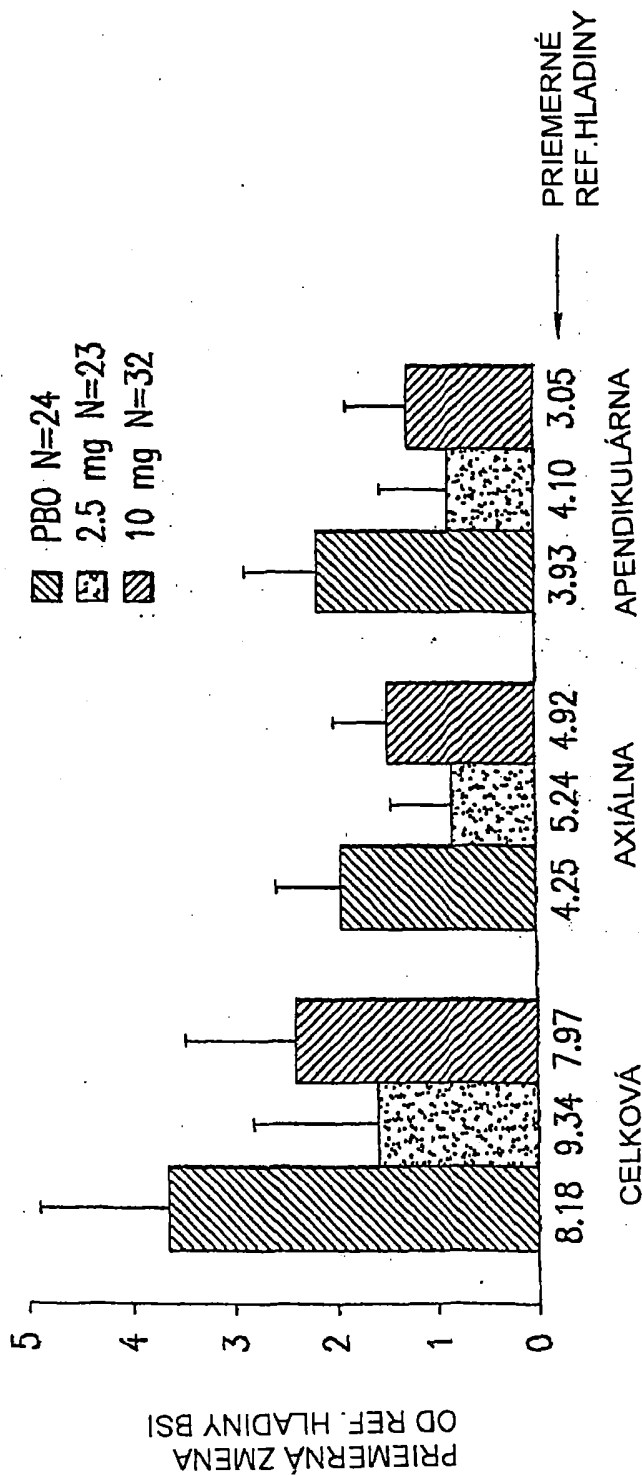
5/7



OBR.5

6/7

BSI ("BONE SCAN INDEX")



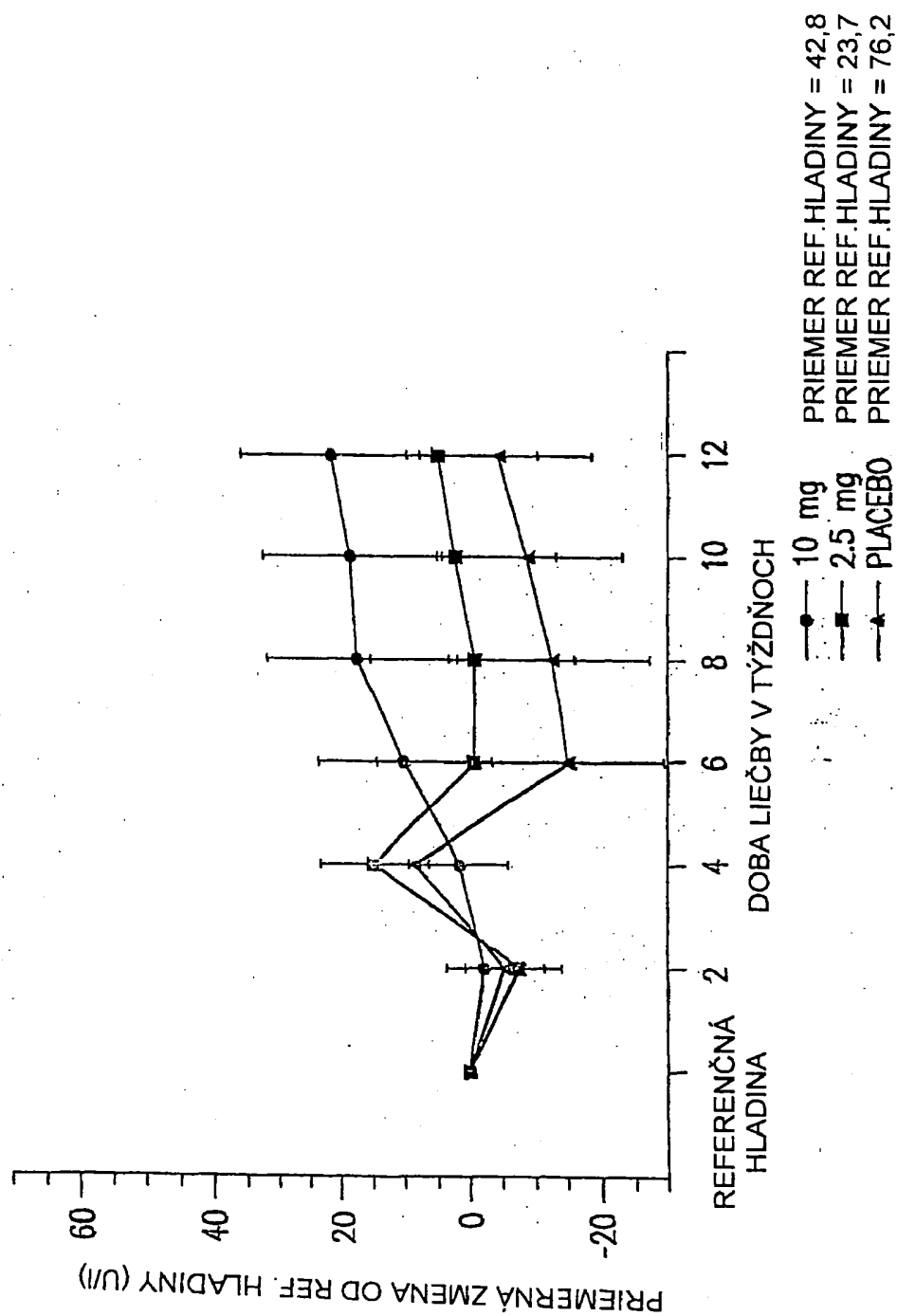
* SUBJEKTY, U KTORÝCH BOLA DOSTUPNÁ
REF. HLADINA I FINÁLNE SKENY.

BSI REPREZENTUJE % POSTIHNUTIA KOSTI.

OBR.6

7/7

KYSLÁ FOSFATÁZA



OBR. 7