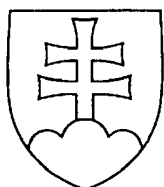


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 960-2001

- (22) Dátum podania prihlášky: 21. 12. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/116 647  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 21. 1. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 6. 2002  
Vestník ÚPV SR č.: 6/2002  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US99/30424  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/42849

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

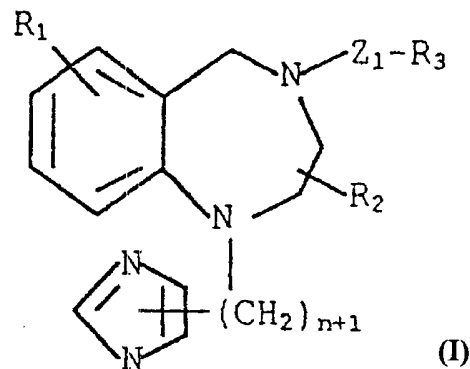
A01N 43/00,  
A61K 31/55

- (71) Prihlasovateľ: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, US;  
(72) Pôvodca: Raghavan Krishnaswamy S., Cranbury, NJ, US;  
Malloy Timothy M., Bridgeport, PA, US;  
Varia Sailesh A., Princeton Junction, NJ, US;  
(74) Zástupca: Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov Komplex inhibítora ras-farnezytransferázy a sulfobutyléter-7-β-cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrínu a spôsob jeho výroby

(57) Anotácia:

Je poskytovaný komplex inhibítora ras-farnezytransferázy tvorený inhibítorom ras-farnezytransferázy vzorca (I), kde n je 0 alebo 1, R<sub>1</sub> je vybraná z Cl, Br, fenylu, pyridylu alebo kyano-skupiny; R<sub>2</sub> je aralkyl; R<sub>3</sub> je vybraná z nižšieho alkylu, arylu, substituovaného arylu alebo heterocyklickej skupiny; Z<sub>1</sub> je vybraná z CO, SO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> je vybraná z vodíka, nižšieho alkylu alebo substituovaného alkylu, alebo jeho farmaceuticky prijateľnou soľou; a sulfobutyléter-7-β-cyklodextrínom alebo 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrínom. Komplex má neočakávane vysokú rozpustnosť inhibítora ras-farnezytransferázy vo vode a je vhodný na intravenózne podávanie ľuďom trpiacim rakovinou. Je tiež poskytnutý spôsob výroby tohto komplexu. Inhibítory ras-farnezytransferázy sú užitočné ako protirakovinové liečivá.



## KOMPLEX INHIBÍTORA RAS-FARNEZYLTRANSFERÁZY A SULFOBUTYLÉTER-7- $\beta$ -CYKLODEXTRÍNU ALEBO 2-HYDROXYPROPYL- $\beta$ - CYKLODEXTRÍNU A SPÔSOB

### Oblasť techniky

Tento vynález sa týka komplexu inhibítora ras-farnezylntransferázy majúceho zlepšenú rozpustnosť vo vode a stabilitu, ktorý je tvorený inhibítormi ras-farnezylntransferázy, ako je (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín a sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrín alebo (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín a 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrín a spôsob výroby tohto komplexu. Inhibítory ras-farnezylntransferázy sú užitočné ako protirakovinové liečivá. Komplex je tiež užitočný ako protirakovinové liečivo.

### Doterajší stav techniky

Cyklodextríny sú cyklické oligosacharidy získané zo škrobu, tvorené šiestimi glukózovými jednotkami ( $\alpha$ -cyklodextrín), siedmimi glukózovými jednotkami ( $\beta$ -cyklodextrín) alebo ôsmimi glukózovými jednotkami ( $\gamma$ -cyklodextrín). Je známe, že tvoria inklúzne zlúčeniny s menšími jednotkami, ktoré zapadajú úplne alebo aspoň čiastočne do 5-8 Å cyklodextrínovej priehlbiny, Saenger, W., „Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry,“ Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 344-362 (1980). Na strane 351 Saenger uvádza, že  $\alpha$ -cyklodextrín tvorí komplexy s vodou, metanolom, polyjodidom, jódom, kryptónom, n-propanolom, p-jódanilínom, dimetylsulfoxidom a metanolom, m-nitrofenolom, metyloranžou, prostaglandínom E, octanom draselným;  $\beta$ -cyklodextríny tvoria komplexy s vodou, n-propanolom, p-jódofenolom, 2,5-dijódbenzoovou kyselinou, p-nitroacetanilidom; a  $\gamma$ -cyklodextríny tvoria komplexy s propanolom/vodou a vodou.

Saenger ďalej na strane 357 uvádza, že  $\beta$ -cyklodextrín zvyšuje stabilizáciu benzokaínu, prokaínu, atropínu, acylpyrínu, nitroglycerínu, alicínu, fenylobutazónu, kyseliny salicylovej, askaridolu a éteresterov kyseliny chaulmoogrovej, kyseliny linolovej a indometacínu a cyklodextríny zvyšujú rozpustnosť vo vode mastných kyselín, amínov, ako je prokaín, lidokaín, meperidín, adiferín, steroidov, ako je kortizónacetát a testosterón, hydroxybenzoovej kyseliny, benzokaínu, acylpyrínu, p-aminobenzoovej kyseliny, tetracyklínu, sulfadiazínu, morfínu, vanilínu, efedrínu, kyseliny sorbovej, fenylsubstituovaných karbónových kyselín, ketoprofenu, iných antipyretických činidiel, vitamínu D<sub>3</sub>, kumarínových antikoagulantov, sulfónamidov a barbiturátov.

$\beta$ -Cyklodextrín však vykazuje nefrotoxicitu a vlastnosti destabilizujúce membránu. Z dôvodu bezpečnosti  $\beta$ -cyklodextrínov bolo vyrobených mnoho chemických modifikácií cyklodextrínov. Iným typom  $\beta$ -cyklodextrínov sú alkylované cyklodextríny, hydroxyalkylované cyklodextríny, karboxymetylcyklodextríny a sulfoalkylétercyklodextríny, ktoré zahrňujú sulfobutyléter (SBE)  $\beta$ -cyklodextrínov so stupňom substitúcie v pozíciách 4 a 7  $\beta$ -cyklodextrínu. Špecifický produkt naposledy menovanej skupiny zahrňuje captisol<sup>®</sup>, SBE 7- $\beta$ -cyklodextrín (SBE-CD). Špecifický produkt hydroxyalkylovaných cyklodextrínov zahrňuje 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrín (HPCD).

US patent č. 4 371 673, vydaný 1. februára 1983, opisuje dva typy vo vode rozpustných cyklodextrínových komplexov retinoid-polymérov a komplexy retinoidov s éterovým typom derivátov cyklodextrínov.

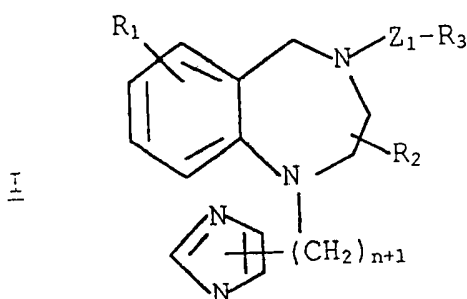
US patent č. 4 596 759, publikovaný 24. júna 1986, opisuje podávanie pohlavných hormónov, najmä testosterónu, progesterónu a estradiolu vo forme ich komplexov alebo inklúziou so špecifickými derivátmi cyklodextrínov sublinguálnou alebo bukálnou cestou, ktorá má za následok účinný prechod týchto hormónov do systemického obehu a potom iba postupnú elimináciu. Deriváty cyklodextrínov môžu niesť jeden alebo niekoľko substituentov, pričom každý obsahuje jednu alebo niekoľko hydroxyskupín. Najmä výhodné sú komplexy hydroxypropylbetacyklodextrínu a poly-beta-cyklodextrínu.

US patent č. 4 727 064, vydaný 23. februára 1988, je zameraný na spôsob konverzie liečivových kompozícií, ktoré sú kryštalické a majú malú rozpustnosť vo vode, do vnútorných amorfných komplexov, ktoré majú zlepšené farmaceutické vlastnosti. Táto konverzia je dosiahnutá inklúziou vyššie uvedených liečivových kompozícií do vo vode rozpustných viac zložkových zmesí cyklodextrínových derivátov. Deriváty cyklodextrínu, ktoré sú použité, sú hydroxypropyl-beta-cyklodextrín, dihydroxypropyl-beta-cyklodextrín, karboxymetyl-beta-cyklodextrín atď.

US patent č. 5 134 127, vydaný 28. júla 1992, opisuje sulfoalkylétercyklodextrínové deriváty a ich použitie ako solubilizačné činidlá pre vo vode nerozpustné liečivá na orálne, intranazálne alebo parenterálne podávanie. Tiež opisuje farmaceutické kompozície, kde liečivá sú uvedené do komplexu so sulfobutyléter- $\beta$ -cyklodextrínom. Liečivo je vyrábané zo skupiny pozostávajúcej z amobarbitalu, ampicilínu, acylpirínu, beclometazónu, benzokaínu, testosterónu atď.

US patent č. 5 376 645 vydaný 27. decembra 1994 tiež opisuje sulfoalkylétercyklodextrínové deriváty a ich použitie ako solubilizačné činidlá pre vo vode nerozpustné liečivá na orálne, intranazálne alebo parenterálne podávanie. Tiež opisuje kompozíciu, kde liečivo je uvedené do komplexu so sulfobutyléter- $\beta$ -cyklodextrínom. Tu použité liečivá sú identické, ako liečivá opísané v US patente č. 5 134 127.

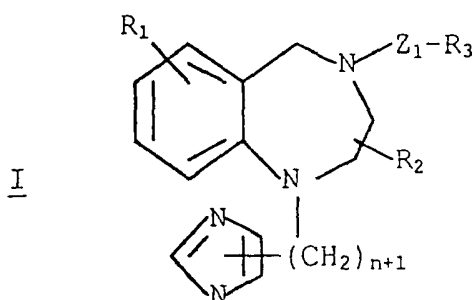
#### Inhibitory ras-farnezytransferázy vzorca I



sú potenciálne protirakovinové liečivá majúce slabú rozpustnosť vo vode a stabilitu. V súlade s tým inhibitory ras-farnezytransferázy, ktoré majú zlepšenú rozpustnosť vo vode a stabilitu, by mohli byť žiadaným úspechom na poli boja proti rakovine.

## Podstata vynálezu

V súlade s týmto vynálezom je poskytovaný nový komplex alebo inklúzna zlúčenina inhibítora ras-farnezyltransferázy, ktorá je tvorená inhibítorom ras-farnezyltransferázy vzorca I



alebo jeho farmaceuticky prijateľnými soľami a sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínom alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínom. Vo vzorci I je  $n$  0 alebo 1,  $R_1$  je Cl, Br, fenyľ, pyridyl alebo kyanoskupina;  $R_2$  je aralkyl;  $R_3$  je nižší alkyl, aryl, substituovaný aryl alebo heterocyklická skupina;  $Z_1$  je CO, SO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>, kde R<sub>5</sub> je vodík, nižší alkyl alebo substituovaný alkyl.

Pojem „alkyl“ označuje priamy alebo rozvetvený reťazec nesubstituovaných uhľovodíkových skupín s 1 až 20 atómami uhlíka, výhodne s 1 až 7 atómami uhlíka. Výraz „nižší alkyl“ označuje nesubstituované alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka.

Pojem „substituovaný alkyl“ označuje alkylovú skupinu substituovanú napríklad jedným až štyrmi substituentami, ako sú halogén, trifluórmetyl, trifluórmetyoxyskupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, cykloalkoxyskupina, heterocyklooxyskupina, oxoskupina, alkanoyl, aryloxyskupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, disubstituované amíny v ktorých 2 aminové substituenty sú vybrané z alkylu, arylu alebo aralkylu; alkanoylaminoskupina, aroylaminoskupina, aralkanoylaminoskupina, substituovaná alkanoylaminoskupina, substituovaná arylaminoskupina, substituovaná aralkanoylaminoskupina, tiol, alkyltioskupina, aryltioskupina, aralkyltioskupina,

cykloalkyltioskupina, heterocyklotioskupina, alkyltioskupina, aryltioskupina, aralkyltioskupina, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aralkylsulfonyl, sulfonamidorskupina, napríklad  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  substituovaná sulfónamidorskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxyskupina, karbanyl, napríklad  $\text{CONH}_2$ , substituovaný karbanyl, napríklad  $\text{CONH}$  alkyl,  $\text{CONH}$  aryl,  $\text{CONH}$  aralkyl alebo prípady, kde sú dva substituenty na dusíku vybrané z alkylu, arylu alebo aralkylu; alkoxykarbonyl, aryl, substituovaný aryl, guanidinskupina a heterocykly, ako sú indolyl, imidazol, furyl, tienyl, tiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl a podobne. Kde je vyššie uvedené, že substituenty sú ďalej substituované, bude to halogénom, alkylom, alkoxykupinou, arylom alebo aralkylom.

Pojem „aryl“ označuje monocyklické alebo bicyklické aromatické uhlíkové skupiny majúce 6 až 12 atómov uhlíka v kruhovej časti, ako sú fenyl, naftyl, bifenyl a difenylvé skupiny, pričom každá z nich môže byť substituovaná.

Pojem „aralkyl“ označuje arylóvú skupinu naviazanú priamo cez alkylóvú skupinu, ako je benzyl.

Pojem „substituovaný aryl“ označuje arylóvú skupinu substituovanú napríklad jedným až štyrmi substituentami, ako je alkyl, substituovaný alkyl, halogén, trifluórmetyoxyskupina, trifluórmetyl, hydroxyskupina, alkoxykupina, cykloalkyloxyskupina, heterocyklooxyskupina, alkanoyl, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkanoylaminoskupina, tiol, alkyltioskupina, cykloalkyltioskupina, heterocyklotioskupina, ureidorskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxyskupina, karboxyalkyl, karbanyl, alkoxykarbonyl, alkyltioskupina, aryltioskupina, alkylsulfonyl, sulfónamidorskupina, aryloxyskupina a podobne. Substituenty môžu byť ďalej substituované halogénom, hydroxyskupinou, alkylom, alkoxykupinou, arylom, substituovaným arylom, substituovaným alkylom alebo aralkylom.

Pojem „heterocyklus“ označuje prípadne substituovanú, úplne nasýtenú alebo nenasýtenú aromatickú alebo nearomatickú cyklickú skupinu, napríklad ktorá má 4 až 7 členný monocyklický, 7 až 11 členný bicyklický alebo 10 až 15 členný tricyklický kruhový systém, ktorá má aspoň jeden heteroatóm na aspoň jednom kruhu obsahujúcom atómy uhlíka. Každý kruh heterocyklickej skupiny obsahujúcej

heteroatóm môže mať 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané z atómov dusíka, atómov kyslíka a atómov síry, kde atómy dusíka a síry môžu byť tiež prípadne oxidované a atómy dusíka môžu byť tiež prípadne kvarternizované. Heterocyklická skupina môže byť pripojená na akomkoľvek heteroatóme alebo atóme uhlíka.

Inhibítory vzorca I môžu tvoriť soli s rôznymi organickými a anorganickými kyselinami. Tieto soli zahŕňujú tie, ktoré sú tvorené s chlorovodíkom, kyselinou hydroxymetánsulfónovou, bromovodíkom, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou sírovou, kyselinou octovou, kyselinou trifluóroctovou, kyselinou maleínovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou a rôznymi inými, napríklad nitráty, fosfáty, boráty, vlny, citráty, šťavelany, benzoáty, askorbáty, salicyláty a podobne. Tieto soli môžu byť tvorené reakciou inhibítora I so zodpovedajúcim množstvom kyseliny v médiu, v ktorom sa soľ zráža alebo vo vodnom médiu s následným odparením. Výhodné sú farmaceuticky a fyziologicky prijateľné netoxické soli, i keď iné soli sú tiež užitočné, napríklad pri izolácii alebo prečistení inhibítorov podľa tohto vynálezu (zlúčenina 1) alebo ich soli.

Špecifické inhibítory predstavujú

(R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín; (zlúčenina 1) alebo jeho soľ;

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-4-(fenylsulfonyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepín-7 karbonitril alebo jeho soľ;

(R)-7-bróm-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-4-(metylsulfonyl)-3-(fenylmetyl)-1H-benzodiazepín alebo jeho soľ;

(R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín alebo jeho soľ;

(R)-7-kyano-4-[(4-fluórfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepín alebo jeho soľ.

Okrem toho je v súlade s týmto vynálezom poskytovaná nová, vo vode rozpustná stabilná forma inhibítorov ras-farnezyltransferázy vzorca I, ktorá zahŕňa komplex alebo inklúziu zlúčeninu sulfobutyléter-7-β-cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrínu s inhibítorom ras-farnezyltransferázy vzorca I. Zistilo

sa, že komplex inhibitor ras-farnezytransferázy - sulfobutyléter-7-β-cyklodextrín alebo 2-hydroxypropyl-β-cyklodextrín má rozpustnosť vo vode a stabilitu, ktoré sú podstatne väčšie, ako u iných kompozícií inhibitorov ras-farnezytransferázy.

Boli vytvorené i iné parenterálne kompozície ras-farnezytransferázového inhibitora (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu (zlučénina 1) s prídavnými rozpúšťadlami a povrchovo aktívnymi látkami. Inhibitor (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín vykazuje dobrú rozpustnosť väčšiu ako 10 miligramov na mililiter vo vodnej kompozícii obsahujúcej 10 % etanolu a 10 % Cremophor alebo samotný 10 % Tween 80. Tieto kompozície však majú množstvo nevýhod, ktorými sú: neschopnosť byť pufrovaný v dôsledku zvýšenej citlivosti na ióny, ktorá má za následok vyžrážanie ras-farnezytransferázového inhibitora, neschopnosť zriedenia, ktoré sa požaduje na intravenózne podávanie a ktoré spôsobuje zmeny pH a zrážanie inhibitora a toxicitu povrchovo aktívnych látok, ktoré vyžaduje premedikáciu v klinickej praxi. Premedikačný problém je často spojený s použitím povrchovo aktívnych látok, ako je Tween 80 a Cremophor.

Príklady iných inhibitorov ras-farnezytransferázy sú

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-4-fenylsulfonyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepín-7-karbonitril;

(R)-7-bróm-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-4-(metylsulfonyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepín;

(R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín; a

(R)-7-kyano-4-[(4-fluórfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepín; alebo ich soli.

Inhibitory ras-farnezytransferázy vzorca I i iné špecifické inhibitory sú syntetizované spôsobmi opísanými vo WO 97/30992. Sulfobutyléter-7-β-cyklodextrín (Captisol®) bol získaný u Cydex Corporation, USA. 2-Hydroxypropyl-β-cyklodextrín je možné získať od American Maize Company, USA.

Všeobecne bude komplex podľa vynálezu zahrňovať molárny pomer inhibítora ras-farnezytransferázy vzorca I ku cyklodextrínu 1 : 2 alebo vyšší pri hodnote pH 3 až 9.

Komplex inhibítora ras-farnezytransferázy a sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu môže byť vytvorený vo vodnom roztoku sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu pridaním voľnej bázy alebo rôznych solí inhibítora ras-farnezytransferázy miešaním a úpravou pH vhodnou kyselinou alebo dobre známymi vodnými puframi na požadovanú hodnotu.

Vo výhodnom uskutočnení je v súlade s týmto vynálezom komplex podľa vynálezu tvorený vo vodnom roztoku 5 gramov sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu v 15 mililitroch deionizovanej vody za miešania počas 30 minút pri izbovej teplote. Hodnota pH roztoku sa upravuje kyselinou chlorovodíkovou na 2 alebo 3. K tomuto miešanému roztoku sa pridá 500 miligramov inhibítora ras-farnezytransferázy (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu a po prídavku inhibítora sa roztok ďalej mieša, pričom pH je upravené na 4 až 4,5 prídavkom zriedenej kyseliny chlorovodíkovej alebo hydroxidu sodného. Potom sa roztok prefiltruje použitím 0,22 mikrónového filtra a získa sa filtrovaný roztok komplexu.

Bolo zistené, že výhodný komplex inhibítora ras-farnezytransferázy (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu (zlúčenina 1) a sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu má zlepšenú rozpustnosť vo vode a vyššiu stabilitu ako iné kompozície uvedené vyššie. Tak napríklad rozpustnosť inhibítora (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu vo vode je prekvapivo zvýšená v prítomnosti sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu. Rozpustnosť tohto inhibítora je zvýšená od < 5  $\mu$ g/ml vo vode do 1,2 mg/ml v 5 % hmotn./obj. SBE-CD a ~8 mg/ml v 40 % hmotn./obj. roztoku SBE-CD pri pH 8. Podobne pri pH 4,5 sa rozpustnosť tohto inhibítora zvyšuje od 0,2 mg/ml vo vode do ~6 mg/ml v 5 %

hmotn./obj. roztoku SBE-CD a ~45 mg/ml v 40 % hmotn./obj. roztoku SBE-CD. Podobne je rozpustnosť inhibítora (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu podstatne vyššia v prítomnosti 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu. Rozpustnosť zlučieniny 1 je ~0,2 mg/ml pri pH 8 a 2,7 mg/ml pri pH 4,2 v 2,5 % hmotn./obj. roztoku HPCD. Bolo tak zistené, že v závislosti od pH a koncentrácie SBE-CD alebo HPCD prítomných v roztoku sa zvyšuje rozpustnosť tohto inhibítora vo vode 40 až 1600 násobne.

Okrem toho je prekvapivo vyššia stabilita výhodného komplexu v prítomnosti svetla. Výsledky ukazujú, že za vysokej intenzity svetla asi 1000 kandel na stopu sa rýchlosť degradácie komplexu inhibítora ras-farnezytransferázy (zlučienina 1) znižuje viac ako 10 krát v roztoku obsahujúcom 20 % hmotn./obj. SBE-CD.

Zvýšená rozpustnosť vo vode rovnako ako jeho stabilita v prítomnosti svetla robí výhodný komplex vhodný na intravenózne podávanie, lebo prekonáva nevýhody iných kompozícií s pomocnými rozpúšťadlami a povrchovo aktívnymi látkami. Výhodný komplex podľa vynálezu prekonáva iónové efekty, čo umožňuje použitie pufov na riadenie pH a je úplne riediteľný z dôvodu lineárneho zvyšovania rozpustnosti inhibítora ako funkcie SBE-CD. Tiež ponúka výber riedidiel, ak sú elektrolyty a neelektrolyty a je úplne vodný.

Tento komplex je vhodný na intravenózne podávanie inhibítora ras-farnezytransferázy na ošetrovanie rakoviny u ľudí.

Vynález tiež poskytuje farmaceutickú kompozíciu zahrnujúcu komplex inhibítora ras-farnezytransferázy vzorca I so sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínom alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínom spolu s jeho farmaceuticky prijateľným nosičom a prípadne inými terapeutickými alebo profylaktickými zložkami. Nosiče musia byť prijateľné v tom zmysle, že musia byť kompatibilné s ostatnými zložkami kompozície a nesmú byť na škodu príjemcu.

Farmaceutickou kompozíciou môže byť akákoľvek kompozícia, v ktorej komplex môže byť podávaný a zahrnuje kompozície vhodné na orálne, intranazálne, intraokulárne alebo parenterálne podávanie vrátane intramuskulárneho a intravenózneho podávania.

Nosičové zložky pre farmaceutické kompozície môžu zahrňovať, pokiaľ je to vhodné, riedidlá, pufry, ochucovacie zložky, plnivá, zahusťovadlá, mazadlá, konzervačné činidlá a podobne.

Výhodný spôsob podávania komplexu podľa tohto vynálezu je parenterálne, ktoré zahŕňa subkutánne injekcie, intravenózne, intramuskulárne, intrasternálne injekcie alebo infúzne techniky. Okrem ošetrovania teplokrvných zvierat, ako sú myši, krysy, psi, mačky atď., je komplex podľa vynálezu účinný pri ošetrovaní ľudí trpiacich rakovinou.

Nasledujúce príklady predstavujú výhodné vyhotovenie tohto vynálezu. Všetky teploty sú vyjadrené v stupňoch Celzia, pokiaľ nie je uvedené inak.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### **Príklad 1**

Komplex tvorený sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínom a inhibítorom ras-farnezyltransferázy (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínom (zlúčenina I) podľa tohto vynálezu bol pripravený ďalej uvedeným spôsobom.

Do odmernej banky sa odvážilo 5,0 g sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu (SBE-CD). K nemu sa pridalo za miešania pri izbovej teplote 15 ml deionizovanej vody za miešania ultrazvukom dokiaľ sa nezískal číry roztok. Roztok sa miešal počas tridsiatich (30) minút a potom sa pridalo za miešania zriedený roztok kyseliny chlorovodíkovej, dokiaľ nebolo pH roztoku 2 až 3. Potom sa pridalo k roztoku 500 mg zlúčeniny I a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny pri izbovej teplote za miešania ultrazvukom, dokiaľ sa zlúčenina I úplne nerozpustila. Hodnota pH výsledného roztoku sa upravila na 5 až 4,5 zriedenou kyselinou chlorovodíkovou alebo hydroxidom sodným. Potom sa objem roztoku upravil na 25 ml deionizovanou vodou. Roztok sa dôkladne premiešal niekoľkonásobným prevrátením banky a prefiltraval cez filter 0,22  $\mu\text{m}$ . Číry filtrát obsahoval komplex 20 mg/ml zlúčeniny I (ekvivalent voľnej bázy) v 20 % hmotn./obj. roztoku SBE-CD.

## Príklad 2

Príprava komplexu SBE-CD a voľnej bázy zlúčeniny 1 v pufri obsahujúcom kyselinu citrónovú

K zmesi 1,6 g monohydrátu kyseliny citrónovej, 0,6 g dihydrátu citrátu sodného a 40 g SBE-CD v odmernej banke sa pridalo za miešania pri izbovej teplote 170 ml deionizovanej vody. Zmes sa miešala počas 30 minút ultrazvukom, dokiaľ sa nezískal číry roztok. Potom sa pridali 4,0 g zlúčeniny I. Zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny, dokiaľ sa nezískal číry roztok. Potom sa objem roztoku upravil na 200 ml deionizovanou vodou a výsledný roztok sa dôkladne premiešal a prefiltroval cez 0,22  $\mu\text{m}$  filter. Číry filtrát obsahoval komplex 20 mg/ml zlúčeniny I (ekvivalent voľnej bázy) v 20 % hmotn./obj. roztoku SBE-CD.

## Príklad 3

Príprava komplexu HPCD a voľnej bázy zlúčeniny I v pufri obsahujúcom kyselinu citrónovú

Komplex HPCD a voľná báza zlúčeniny I môže byť pripravený náhradou HPCD za SBE-CE v spôsobe uvedenom vyššie v príklade 2.

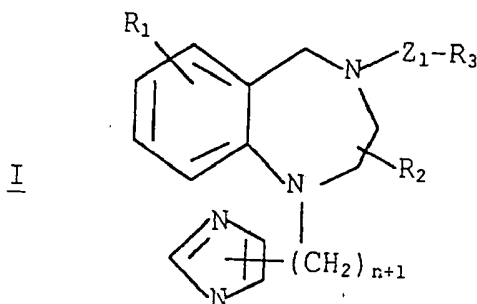
## Príklad 4

Príprava komplexu SBE-CD a mesylátovej soli zlúčeniny I v pufri obsahujúcom kyselinu citrónovú

K zmesi 1,2 g monohydrátu kyseliny citrónovej, 1,2 g dihydrátu citrátu sodného a 40 g SBE-CD sa pridalo za miešania pri izbovej teplote 170 ml deionizovanej vody. Zmes sa miešala počas 30 minút ultrazvukom, dokiaľ sa nezískal číry roztok. Potom sa k roztoku pridalo 4 - 8 g mesylátovej soli zlúčeniny I a zmes sa miešala ďalšie 2 hodiny, dokiaľ sa nezískal roztok. Potom sa objem roztoku upravil na 200 ml deionizovanou vodou a výsledný roztok sa dôkladne premiešal a prefiltroval cez 0,22  $\mu\text{m}$  filter. Číry filtrát obsahoval komplex 20 mg/ml zlúčeniny I (ekvivalent voľnej bázy) v 20 % hmotn./obj. roztoku SBE-CD.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Komplex inhibítora ras-farnezytransferázy majúci zlepšenú rozpustnosť vo vode a stabilitu zahrnujúci inhibítora ras-farnezytransferázy alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ



kde  $n$  je 0 alebo 1,  $R_1$  je vybraná z Cl, Br, fenylu, pyridylu alebo kyanoskupiny;  $R_2$  je aralkyl;  $R_3$  je vybraná z nižšieho alkylu, arylu, substituovaného arylu alebo heterocyklickej skupiny;  $Z_1$  je vybraná z CO, SO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> je vybraná z vodíka, nižšieho alkylu alebo substituovaného alkylu; a sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrín alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrín v molárnom pomere inhibítora k sulfobutyléter-7- $\beta$ -cyklodextrínu alebo 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrínu v rozmedzí od asi 1 do 2 alebo vyššom.

2. Komplex podľa nároku 1, kde inhibítora je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

(R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu;

(R)-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-4-fenylsulfonyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepín-7-karbonitrilu;

(R)-7-bróm-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-4-(metylsulfonyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepínu;

(R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(propylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepínu; a

(R)-7-kyano-4-[(4-fluórfenyl)sulfonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepínu.

3. Komplex podľa nároku 2, kde inhibítor je (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín.
4. Kompozícia inhibítora ras-farnezytransferázy, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje účinné množstvá komplexu podľa nároku 1 a jeho farmaceuticky prijateľný nosič.
5. Kompozícia podľa nároku 4, **vyznačujúca sa tým**, že uvedená kompozícia je v kvapalnej forme.
6. Kompozícia podľa nároku 4, **vyznačujúca sa tým**, že nosič je pufor obsahujúci kyselinu citrónovú.
7. Kompozícia podľa nároku 4, **vyznačujúca sa tým**, že ďalej obsahuje elektrolytové alebo neelektrolytové riedidlá.
8. Kompozícia podľa nároku 4, **vyznačujúca sa tým**, že inhibítor je (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.
9. Farmaceutická kompozícia na parenterálne podávanie, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje farmaceuticky prijateľný nosič a komplex podľa nároku 1.
10. Kompozícia podľa nároku 9, **vyznačujúca sa tým**, že inhibítor je (R)-7-kyano-2,3,4,5-tetrahydro-1-(1H-imidazol-4-ylmetyl)-3-(fenylmetyl)-4-(2-tienylsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.