

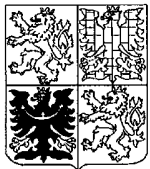
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3042

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.02.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.02.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/42335**
(33) Země priority: **JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/JP98/00767**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/38207**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:
C 07 J 73/00
A 61 K 31/58
A 61 P 13/08

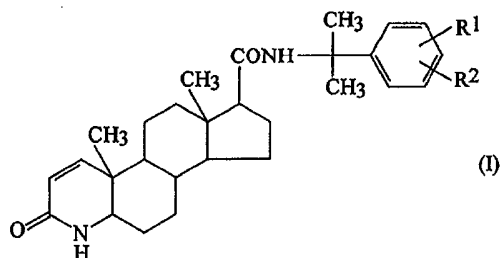
(71) Přihlašovatel:
SANKYO COMPANY, LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:
Kojima Koichi, Tokyo, JP;
Kobayashi Tomowo, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo
prevenci před rakovinou prostaty a jeho
použití**

(57) Anotace:
Sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 jsou buď vodíkový atom, hydroxylová skupina nebo nižší alkoxylová skupina, je užitečná jako nový prostředek, který má vliv při léčbě rakoviny prostaty nebo pro prevenci před rakovinou prostaty.



CZ 1999 - 3042 A3

Prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty a jeho použití

OBLAST TECHNIKY

Předkládaný vynález se vztahuje k novému prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty, použití sloučeniny pro výrobu farmaceutického přípravku pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci proti rakovině prostaty a způsob ^uléčby rakoviny prostaty nebo prevence proti rakovině prostaty podáváním účinného množství sloučeniny teplokrevným živočichům.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

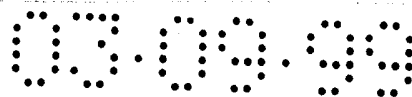
Inhibitor testosteron 5 α reduktázy je známý jako terapeutické činidlo pro benigní prostatickou hypertrofii, které redukuje velikost prostaty mechanismem takového působení, že inhibuje růst prostatických buněk vyvolávaný nadměrným množstvím mužských hormonů (a zejména pak dihydrotestosteronu). Navíc inhibitory testosteron 5 α reduktázy takové, jako je Finasterid, jsou prodávány jako terapeutická činidla pro benigní prostatickou hypertrofii ve Spojených státech amerických a v Evropě. Existuje několik inhibitorů testosteron 5 α reduktázy, na kterých byly provedeny klinické studie za účelem vyvinout z nich terapeutická činidla proti rakovině prostaty.

Reduktivní účinky na prostatu odpovídají síle inhibiční aktivity testosteron 5 α reduktázy. Odlišně od benigní prostatické hypertrofie, nicméně terapeutické účinky na rakovinu prostaty neodpovídají síle inhibiční aktivity testosteron 5 α reduktázy samotné, protože je zde zahrnuta řada dalších faktorů s ohledem na proliferaci rakoviny prostaty.

PODSTATA VYNÁLEZU

Ne všechny sloučeniny obsažené v předkládaném vynálezu jsou ^{na}známými sloučeninami; například N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamid je sloučeninou zahrnutou v Japanese Patent Application (Kokai) No. Hei 8-73492 a v Japanese Patent Publication (Kokoku) No. Hei 8-19151, a je inhibitorem testosteron 5 α reduktázy.

Přihlašovatelé předkládaného vynálezu provedli seriózní výzkum na syntéze derivátů, které mají zároveň inhibiční aktivitu pro testosteron 5 α reduktázu a farmakologickou aktivitu, před mnoha lety. Přihlašovatelé objevili, že sloučeniny, jako ty, které byly popsány výše, a které mají



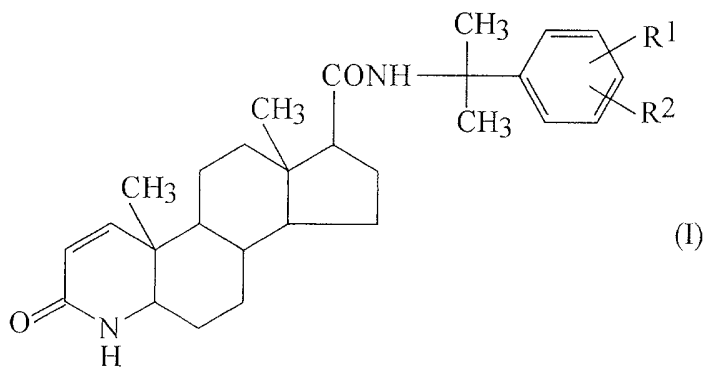
specifickou strukturu, mají excelentní terapeutický nebo preventivní vliv na rakovinu prostaty a tvoří předkládaný vynález.

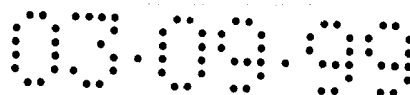
Předmětem předkládaného vynálezu je zajistit prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo pro prevenci před rakovinou prostaty. Kromě toho jiným předmětem předkládaného vynálezu je zajistit použití výše popsané sloučeniny pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty a způsob podáváním efektivního množství výše popsané sloučeniny teplokrevným živočichům.

Jmenovitě nový prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo pro prevenci před rakovinou prostaty podle předkládaného vynálezu obsahuje jako svou aktivní složku sloučeninu představovanou obecným vzorcem I níže, její farmakologicky akceptovatelnou sůl, nebo jiný její derivát, vhodněji obsahuje jako svou aktivní složku N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamid a nevhodněji je podáván orálně.

Kromě toho je zde nové použití sloučeniny, představované obecným vzorcem I níže, jejími farmakologicky akceptovatelnými solemi, nebo jiného jejího derivátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo pro prevenci před rakovinou prostaty, vhodněji použití N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamidu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo pro prevenci před rakovinou prostaty, nevhodněji je tento prostředek podáván orálně.

Kromě toho nová terapeutická nebo preventivní metoda podle předkládaného vynálezu je terapeutickou nebo preventivní metodou proti rakovině prostaty, která zahrnuje podávání efektivního množství sloučeniny, představované obecným vzorcem I níže, jejích farmakologicky akceptovatelných solí nebo jiného jejího derivátu teplokrevným živočichům, vhodněji terapeutickou nebo preventivní metodou proti rakovině prostaty, která zahrnuje podávání efektivního množství N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamidu teplokrevným živočichům a nevhodněji je podávána orálně.





kde R^1 a R^2 mohou být stejné nebo odlišné a představují vodíkový atom, hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu.

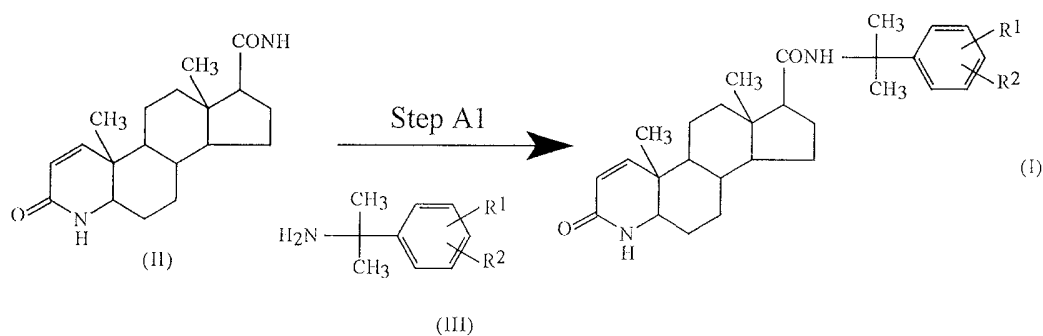
V obecném vzorci I znamená termín „nižší alkoxylová skupina“ přímý řetězec nebo větvený řetězec alkoxylové skupiny, která má od 1 do 6 uhlíkových atomů, takové, jako jsou methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, isopentoxy, 2-methylbutoxy, neopentoxy, n-hexyloxy, 4-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy a 2,3-dimethylbutoxy, vhodněji přímý řetězec nebo větvený řetězec alkoxylové skupiny, která má od 1 do 4 uhlíkových atomů, nevhodněji methoxylovou skupinu.

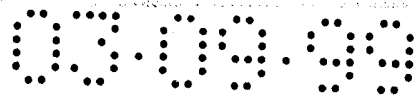
Termín „její farmakologicky akceptovatelné sole“ znamená sole sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu, která může být konvertována na své sole. Příklady takovýchto solí vhodněji zahrnují sole alkalických kovů takové, jako jsou sodné sole, draselné sole a lithné sole; sole alkalických zemin takové, jako jsou vápenaté sole a hořečnaté sole; a kovové sole takové, jako jsou hlinité sole, železité sole a zinečnaté sole.

Dále sloučenina obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu, pokud je ponechána v atmosféře, může absorbovat určité množství vlhkosti a výsledkem toho může být, že dojde k asociaci s absorbovanou vodou nebo může sloučenina konvertovat na odpovídající hydrát. Takové sloučeniny jsou také zahrnuty v předkládaném vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu může být připravena způsobem uvedeným níže.

[Proces A]





kde R^1 a R^2 mají stejný význam, jak byl definován výše.

Proces A je způsob přípravy požadované sloučeniny obecného vzorce I odpovídající derivátu karboxylové kyseliny podle vzorce II s aminovým derivátem obecného vzorce III.

Krok A1 je příprava sloučeniny obecného vzorce I reakcí sloučeniny vzorce II nebo jejích reaktivních derivátů se sloučeninou obecného vzorce III. Reakce je prováděna podle obvyklých metod peptidové syntézy, jako je například azidová metoda, metoda aktivního esteru, metoda míšeného kyselého anhydridu nebo kondenzační metoda.

Z výše popsanych metod je azidová metoda prováděna následujícím způsobem: sloučenina podle vzorce II nebo její ester reagují s hydrazinem v inertním rozpouštědle (například v dimethylformamidu) při přibližně pokojové teplotě tak, aby vznikl hydrazid aminokyseliny. Tento hydrazid aminokyseliny reaguje se sloučeninou kyseliny dusičné, aby poskytl azidový derivát, pak následuje úprava azidového derivátu aminovým derivátem obecného vzorce III.

Sloučenina kyseliny dusičné použitelná zde může zahrnovat, například dusitany alkalických kovů takové, jako je dusitan sodný, nebo alkyldusitany takové, jako je isoamylidusitan.

Reakce je vhodněji prováděna v inertním rozpouštědle, a rozpouštědlo použitelné zde může například zahrnovat amidy takové, jako jsou dimethylformamid a dimethylacetamid, sulfoxidy takové, jako je dimethylsulfoxid, a pyrrolidony takové, jako je N-methylpyrolidon. Dvoukrokové reakce (příprava azidového derivátu a příprava amidového derivátu obecného vzorce I) jsou obecně prováděny v jedné reakční nádobě. Reakční teplota $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro dřívější reakci a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro pozdější reakci, a reakční doba je 5 minut až 1 hodina pro dřívější reakci a 10 hodin až 5 dní pro pozdější reakci.

Metoda aktivního esteru je prováděna reakcí sloučeniny vzorce II s aktivním esterifikačním činidlem, aby byl získán aktivní ester, pak následuje reakce aktivního esteru s aminovým derivátem obecného vzorce III.

Obě reakce jsou vhodněji prováděny v inertním rozpouštědle, a rozpouštědlo použitelné zde může například zahrnovat halogenované uhlovodíky takové, jako jsou methylenchlorid a chloroform, ethery takové, jako jsou diethylether a tetrahydrofuran, amidy takové, jako jsou dimethylformamid a dimethylacetamid, a nitrily takové, jako je acetonitril.

Aktivní esterifikační činidlo použitelné zde může zahrnovat například N-hydroxylové sloučeniny takové, jako jsou N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a N-hydroxy-5-norbonen-2,3-dikarboximid nebo disulfidové sloučeniny takové, jako je dipyridyldisulfid, a aktivní esterifikační reakce je vhodněji prováděna v přítomnosti kondenzačního činidla takového, jako je dicyklohexylkarbodiimid, karbonyldiimidazol nebo trifenyfosfin.



V případě aktivní esterifikační reakce je reakční teplota $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přibližně pokojová teplota v případě reakce sloučeniny aktivního esteru s aminovým derivátem obecného vzorce III, reakční doba je od 30 minut do 80 hodin pro obě reakce.

Při reakci aktivního esteru s aminem může být do reakčního systému přidán 4-dimethylaminopyridin.

Metoda míšeného kyselého anhydridu je prováděna přípravou míšeného kyselého anhydridu sloučeniny podle vzorce II, kterou pak následuje reakce míšeného anhydridu s aminovým derivátem.

Reakce pro přípravu míšeného kyselého anhydridového derivátu je prováděna reakcí sloučeniny podle vzorce II s činidlem tvořícím míšený kyselý anhydridový derivát (například nižší (C_1 až C_4) alkylhalogenované kyseliny uhličitě takové, jako jsou ethylchloruhličitan a isobutylchloruhličitan, nižší alkanoylhalidy takové, jako je pivaloylchlorid, nižší alkyl nebo diarylkyanofosforečné kyseliny takové, jako jsou diethylkyanofosfát a difenylkyanofosfát, nebo sulfonylhalidy takové, jako jsou 2, 4, 6-triisopropylbenzensulfonylchlorid, para-toluensulfonylchlorid a methansulfonylchlorid) v inertním rozpouštědle (například v halogenovaných uhlovodících, amidech a etherech popsanych výše). Reakce je vhodněji prováděna v přítomnosti organických aminů takových, jako jsou triethylamin a N-methylmorfolin, reakční teplota je $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reakční doba je 30 minut až 20 hodin.

Reakce míšeného kyselého anhydridového derivátu s aminovým derivátem obecného vzorce III je vhodněji prováděna v inertním rozpouštědle (například v halogenovaných uhlovodících, amidech a etherech popsanych výše) v přítomnosti organických aminů. Reakční teplota je od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a doba nezbytná pro reakci je 1 hodina až 48 hodin.

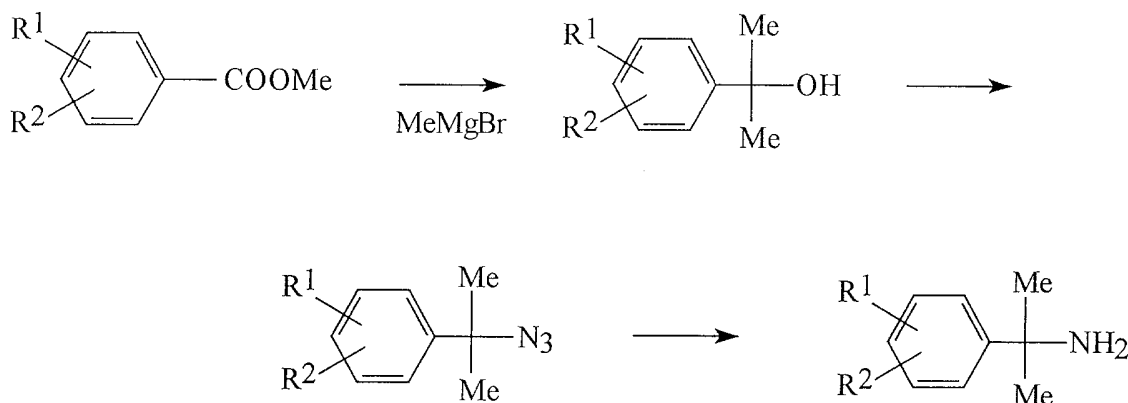
Reakce je prováděna v koexistenci sloučeniny podle vzorce II, sloučeniny obecného vzorce III a činidla tvořícího míšený kyselý anhydridový derivát bez izolace míšeného kyselého anhydridového derivátu.

Kondenzační metoda je prováděna reakcí sloučeniny podle vzorce II s aminovým derivátem obecného vzorce III přímo v přítomnosti kondenzačního činidla takového, jako jsou dicyklohexylkarbodiimid, karbonyldiimidazol nebo 2-chlor-1-methylpyridiniumjodid/triethylamin. Předkládaná reakce je prováděna podobným způsobem, jako v případě reakce popsané pro přípravu aktivního esteru.

V případě, kde chráněná hydroxylová skupina je přítomna v R^1 a R^2 , pak chránící skupina může být odstraněna podle obvyklých metod.

Surový materiál sloučeniny podle vzorce II nebo její aktivní ester jsou známy nebo jsou připravovány podle známých metod (například J. Med. Chem., 27, 1690 (1984); J. Med. Chem., 29, 2298 (1986)).

Dále sloučenina podle obecného vzorce III je známa nebo je připravována podle známých metod (například Synthesis, 593 (1976); J. Org. Chem., 36, 305 (1971); Angew. Chem., 82, 138 (1970); Synthesis, 24 (1978); Synthetic Commun., 18, 777 (1988); Synthetic Commun., 18, 783 (1988); Organic Reaction, 3, 337 (1946); Org. Synthesis, 51, 48 (1971); Tetrahedron. 30, 2151 (1974); a J. Org. Chem., 37, 188 (1972)) a například surový materiál sloučeniny podle předkládaného vynálezu, jejíž součástí je $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{Me})(\text{Me})-\text{Ph}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$, je připravována podle metody popsané v Synthesis, str. 24 (1978). Reakční schéma je ukázáno níže:



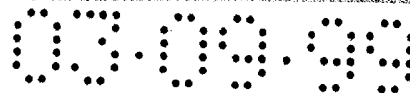
(kde R¹ a R² mají stejný význam jako je popsáno výše, Me představuje methylovou skupinu a Ph představuje fenylovou skupinu), a zahrnuje Grignardovu reakci, azidační reakci hydroxylové skupiny a redukční reakci.

V následující části bude předkládaný vynález popsán v dalších detailech s odkazy na příklady provedení vynálezu, ale rámec předkládaného vynálezu tímto není limitován.

PŘEHLED OBRÁZKŮ NA VÝKRESECH

Obrázek 1 ukazuje protinádorový vliv působící proti lidské rakovině prostaty v příkladu 1.

vertikální osa: relativní poměr velikosti nádoru (vyjádřeno logaritmičsky)



horizontální osa: počet dní po počátečním podání

křížkové body: kontrolní skupina

černé body: skupina již byl podáván Finasterid

kroužkové body: skupina již byla podávána sloučenina 1

sloučenina 1: N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamid

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

Příklad 1

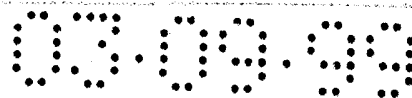
Test protinádorové aktivity 1 – pevný nádor, který se bezpečně ujal pod povrchem kůže, byl získán podkožní subkultivací kultivovaného buněčného systému kmene lidské rakoviny prostaty LNCaP, který byl získán od American Type Culture Collection (ATCC), pětkrát až šestkrát v samcích a samičkách nahých myši. Tento kmen lidské rakoviny prostaty byl použit v tomto testu. Fragment pevného rakovinného nádoru tohoto kmene o ploše 3 mm byl transplantován pod kůži podpažní oblasti BALB/cA Jc-1nu (Nippon Clea, samci staří 8 týdnů). Myši, u kterých se nádor bezpečně ujal po 20 dnech kultivace, byly každá náhodně vybrána ze skupiny 8 až 10 zvířat. N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamid (sloučenina 1, 100 mg/kg) nebo Finasterid (100 mg/kg) byl myším podáván orálně v poměru 0,1 ml/10 g tělesné hmotnosti jednou dně, vždy ráno po dobu 28 po sobě jdoucích dní. Průměr nádoru byl měřen dvakrát týdně a objem nádoru V ($V = ab^2/2$) byl vypočítáván z hlavní osy a a vedlejší osy b. Relativní objemový poměr pro každou myš byl představován vzorcem V_n/V_o . Inhibiční rychlost nádorového růstu (%) byla určena z relativního objemového poměru pro každou myš.

$$\text{Inhibiční rychlost nádorového růstu (\%)} = (1 - V_n/V_o) \times 100$$

V_n : objem nádoru v n-tý den

V_o : objem nádoru v první den podávání

Výsledky - údaje o relativním objemovém poměru jsou ukázány na obrázku 1. Finasterid je prodáván ve Spojených státech amerických a v Evropě jako lék pro léčbu benigní prostatické



hypertrofie a klinické studie použité pro tento lék, jako pro lék určený k léčbě rakoviny prostaty jsou v současné době prováděny.

Obrázek 1 ukazuje, že Finasterid nevykazuje v žádném případě jakoukoliv inhibiční aktivitu nádorového růstu. Nicméně sloučenina 1 vykazuje inhibiční aktivitu nádorového růstu, při které byla maximální nádorová inhibice po 28 dnech 30%.

Podle těchto výsledků sloučenina 1 je užitečná jako terapeutické činidlo proti rakovině prostaty.

N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamid - 1,0 g 3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxylové kyseliny, 1,6 g trifenyfosfinu a 1,4 g 2,2'-dipyridyldisulfidu byly úspěšně přidány do 30 ml suchého toluenu a směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs jako taková, byla přečištěna na kolonové chromatografii na 35 g silikagelu a pak byla eluována roztokem aceton/methylenchlorid (od 1 : 9 do 1 : 1), aby bylo získáno 1,11 g derivátu 2-pyridylthioesteru.

5,0 g derivátu 2-pyridylthioesteru syntetizovaných podobným způsobem, jako je popsáno výše a 5,0 g 1-(4-methoxyfenyl)-1-methylethylaminu bylo přidáno úspěšně do 30 ml suchého methylenchloridu a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 dnů. Reakční směs byla rozpuštěna v 100 ml methylenchloridu, a úspěšně omyta 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, vodným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného. Vrstva methylenchloridu byla sušena na síranu hořečnatém a pak zakoncentrována za podmínek redukovaného tlaku. Získaný zbytek byl přečištěn na kolonové chromatografii na 15 g silikagelu a byl eluován roztokem aceton/methylenchlorid (od 1 : 9 do 1 : 1), aby bylo získáno 5,2 g výsledné sloučeniny.

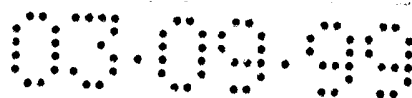
NMR spektra (CDCl₃) δ ppm: 0,68 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,90-2,20 (16H, m), 1,70 (3H, s), 1,72 (3H, s), 3,35 (1H, t, J = 9 Hz), 3,80 (3H, s), 5,48 (1H, br.), 5,76 (1H, br.), 5,83 (1H, d, J = 10 Hz), 6,82 (1H, d, J = 10 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 9 Hz)

IČ spektra ν_{\max} cm⁻¹ (Kbr): 2969, 2938, 1672, 1599, 1514, 1455, 1248, 1181, 1035, 825

Příklad 2

Test protinádorové aktivity 2 – samčí nahé myši (4 až 5 týdnů staré) bez žlázy brzlíku byly použity pro tento test. Nahé myši byly pěstovány v aseptickém prostředí.

Buňky lidské rakoviny prostaty LNCaP, které byly získány z American Type Culture Collection (ATCC). LNCaP buňky (5×10^6) byly podkožně transplantovány nahým myším, aby vznikl pevný nádor a potom mohl být použit pro tento test.



Spodní části břicha nahých myši byly naříznuty v délce okolo 2 cm za podmínek anestezie, aby se odhalila prostata. Membrána prostaty byla opatrně otevřena a fragment LNCaP nádoru byl vložen dovnitř. Otevřená membrána prostaty byla uzavřena pomocí absorbovatelných stehů. Prostata byla pak vrácena do abdominální dutiny a řez v dolní části břicha byl zašit za použití absorbovatelných stehů. Tito myši byly každá náhodně vybrány ze skupin po dvaceti zvířatech. Tyto skupiny byly označeny jako skupina sloučeniny 1 u těch, kterým byla sloučenina 1 (20 mg/kg) podávána, jako skupina Finasteridu, u těch kterým byl Finasterid (20 mg/kg) podáván a kontrolní skupina, které žádná látka nebyla podávána.

Transplantovaný nádor byl potvrzen, že se ujal v myším těle, v ten moment, když rostl do té doby, aby mohl být měřen z vnějšku myšního těla, a potom začalo podávání sloučeniny 1 a Finasteridu. Sloučenina 1 a Finasterid byly podávány denně a v dávkovacích úrovních tak, jak bylo popsáno výše. Objem transplantovaného nádoru byl vypočítán podle vzorce popsaného v příkladu 1. Kromě toho byly myši okamžitě podrobeny nekropsii, když zemřely z důvodu rakoviny a nádor byl zvážen. Přítomnost metastáze byla také potvrzena ve stejné době. Část tkáně, kde byla metastáze detekována, byla preparována implantací v parafínu, a potom zafixována v 10% formalínu. Části tkáně byly barveny hematoxynem a eosinem a následovala zkouška na metastáze.

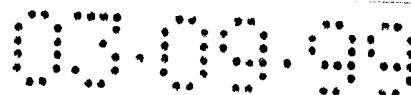
Studentův T-test byl proveden na hmotnostech transplantovaných nádorů pro všechny skupiny. Kromě toho Fischerův test byl proveden v případech metastáze v každé skupině. Mann-Whitney U-test a Studentův T-test byly provedeny na dvou použitých skupinách pro porovnání s ohledem na efekty, které prodlužují život. Chi kvadrát (χ^2) test podle Pearsona byl proveden pro podíl myši, které přežily do 63 dne po transplantaci, zvláště. Podíl náhody menší než 5 % byl vzat v úvahu jako signifikantní pro tyto testy.

Výsledky:

Tabulka 1

experimentální skupina	podíl, který přežil (%)
kontrolní skupina	0
sloučenina 1	56
Finasterid	22

Jak je zřejmé z tabulky 1, sloučenina 1 vykazuje mnohem lepší výsledky podílu přežití myši v porovnání se skupinou myši, kterým byl aplikován Finasterid.



Příklad 3

Kapsle

sloučenina odkazovaná v příkladu 1	20,0 mg
laktóza	158,7 mg
kukuřičný škrob	70,0 mg
stearát hořečnatý	<u>1,3 mg</u>
	250 mg

Prášky popsané výše byly mixovány a přesety přes síto s oky 60 a pak byly výsledné prášky kapsulovány v No. 3 želatinových kapslích, aby vznikaly kapsle po 250 mg.

Příklad 4

Tablety

sloučenina odkazovaná v příkladu 1	20,0 mg
laktóza	154 mg
kukuřičný škrob	25,0 mg
stearát hořečnatý	<u>1,0 mg</u>
	200 mg

Prášky popsané výše byly mixovány a formovány do tablet za použití stroje na výrobu tablet tak, aby byly získány tablety o hmotnosti 200 mg.

Tablety mohou být pokryty cukrem, pokud to je nezbytné.

PRŮMYSLOVÁ VYUŽITELNOST

Sloučenina obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu má excelentní protinádorovou aktivitu a její toxicita je redukována. Tedy je užitečná jako prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo jako prevence před rakovinou prostaty.

Sloučenina podle obecného vzorce I nebo její farmaceuticky akceptovatelné sole podle předkládaného vynálezu je používána jako prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo jako prevence proti rakovině prostaty. Samotná sloučenina podle obecného vzorce I nebo směsi sloučeniny podle obecného vzorce I s vhodnými farmakologicky akceptovatelnými pomocnými



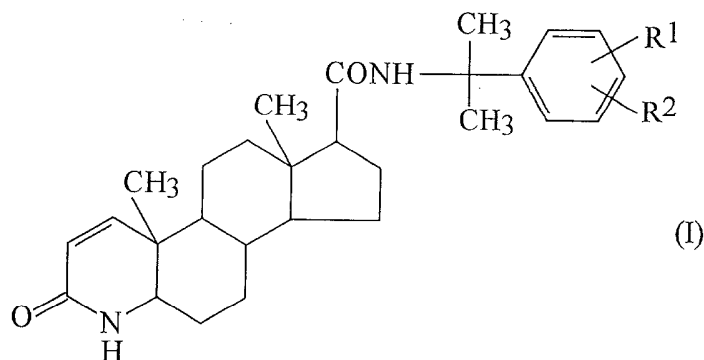
látkami, rozpouštědly a podobně může být podávána orálně jako tablety, kapsle, granule, prášky nebo jako sirupy.

Tyto farmaceutické prostředky jsou připravovány standardními technikami, které jsou známé těm, kteří se zabývají daným stavem techniky používání aditiv. Aditivy jsou pomocnými látkami (například organické pomocné látky takové, jako jsou cukerné deriváty, např.: laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a sorbitol; škrobové deriváty takové, jako jsou kukuřičný škrob, bramborový škrob, α -škrob, dextrin a karboxymethylškrob; celulosové deriváty takové, jako jsou krystalická celulóza, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethyl celulóza, karboxymethyl celulóza, vápenatá karboxymethyl celulóza a sodná karboxymethyl celulóza s vnitřními můstky; arabská guma; dextran a pululan a anorganické pomocné látky takové, jako deriváty křemičitanu, např.: anhydrid lehké kyseliny křemičité, syntetický křemičitan hlinitý a hlinitan hořečnatý meta-křemičité kyseliny; fosforečnany, např.: fosforečnan vápenatý; uhličitany, např.: uhličitan vápenatý a sírany, např.: síran vápenatý); lubrikanty (například kyselina stearová; kovové sole stearové kyseliny takové, jako stearát vápenatý a stearát hořečnatý; mastek; koloidní oxid křemičitý; vosky takové, jako je včelí vosk a spermacenty; kyselina boritá; kyselina adipová; sírany takové, jako je síran sodný; glykol; kyselina fumarová; benzoát sodný; DL leucin; sodné sole alifatických kyselin; laurylsírany takové, jako jsou laurylsíran sodný a laurylsíran hořečnatý; křemičité kyseliny takové, jako jsou anhydrát kyseliny křemičité a hydrát kyseliny křemičité; a výše popsané škrobové deriváty); vazebná činidla (například polyvinylpyrolidon, Macrogol a stejné sloučeniny, které jsou výše popsány jako pomocné látky) dezintegranty (například stejné sloučeniny, které jsou výše popsány jako pomocné látky a chemicky modifikované škroby a celulózy takové, jako sodná Crosscarmelose, sodný karboxymethyl škrob a polyvinylpyrolidon s můstky); stabilizátory (například para-oxybenzoáty takové, jako methylparaben a propylparaben; alkoholy takové, jako chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol; benzalkoniumchlorid; fenoly takové, jako fenol a kresol; thimerosal; dehydrooctová kyselina a kyselina sorbová); korekční činidla (například sladící činidla, okyselovací činidla a chemická aromatizační činidla, která jsou konvenčně používána) a rozpouštědla.

Odlišné dávky záleží na podmínkách a věku pacienta. Například vhodnou dávkou je 0,001 mg/kg tělesné hmotnosti (vhodněji 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) jako spodní limit a 20 mg/kg tělesné hmotnosti (vhodněji 1 mg/kg tělesné hmotnosti) jako horní limit od jedné dávky až po několik dávek denně v závislosti na symptomech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty vyznačující se tím, že obsahuje jako aktivní ingredienci sloučeninu podle obecného vzorce I:

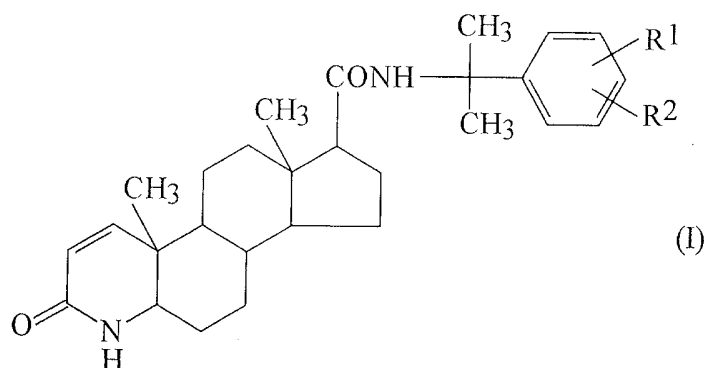


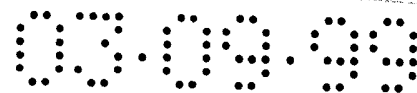
kde R^1 a R^2 mohou být stejné nebo odlišné a představují vodíkový atom, hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu nebo její farmakologicky akceptovatelné sole nebo jiné její deriváty.

2. Prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty podle nároku 1 vyznačující se tím, že aktivní ingrediencí je N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamid.

3. Prostředek pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty podle nároku 1 nebo nároku 2 vyznačující se tím, že prostředek je podáván orálně.

4. Použití prostředku podle obecného vzorce I,

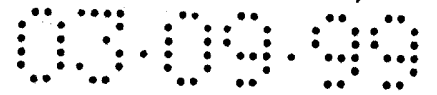




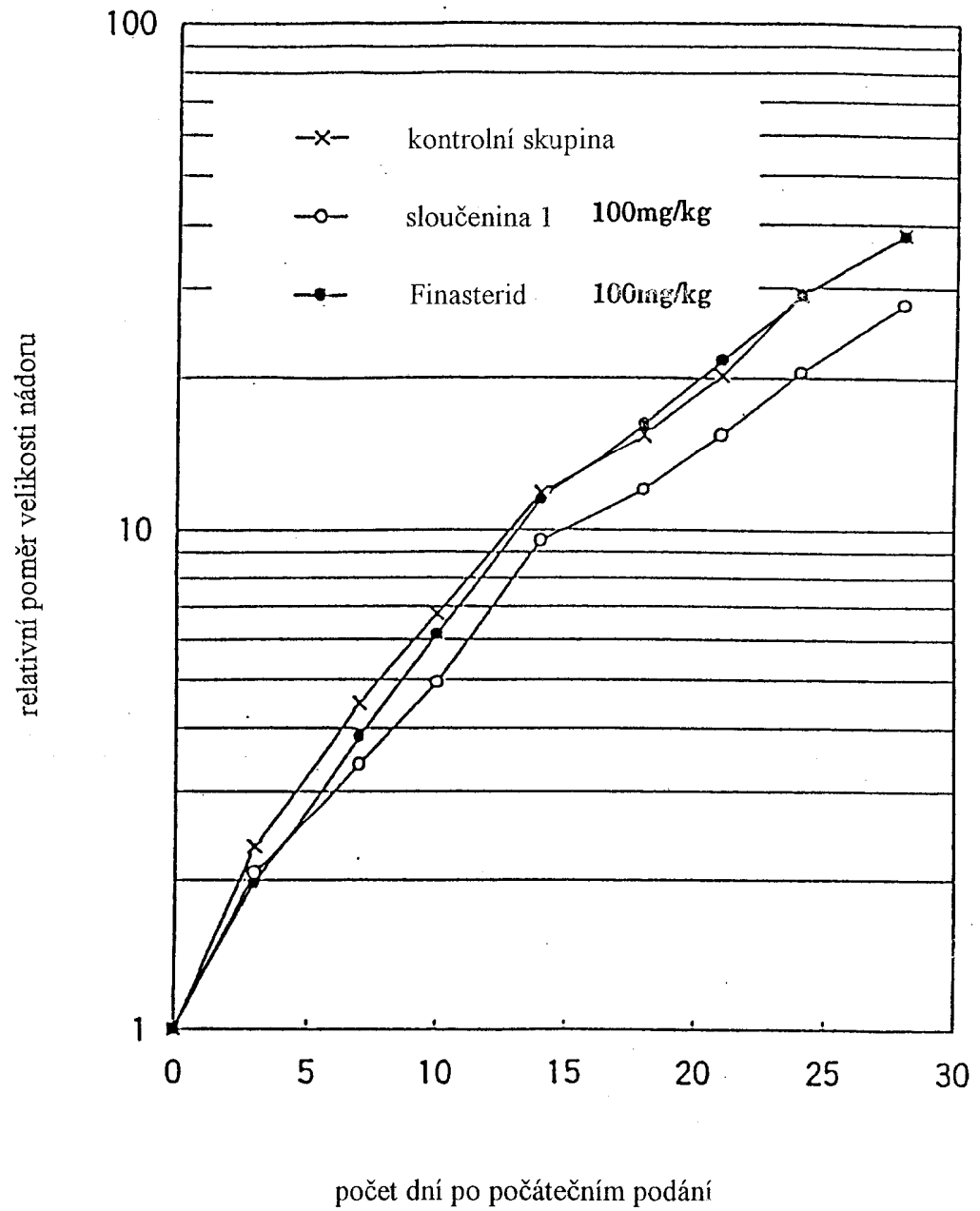
kde R^1 a R^2 mohou být stejné nebo odlišné a představují vodíkový atom, hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu nebo její farmakologicky akceptovatelné sole nebo jiné její deriváty vyznačující se tím, že tyto látky jsou vhodné pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty.

5. Použití N-[1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -karboxamidu podle nároku 4; tato látka je vhodná pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty.

6. Použití sloučeniny podle nároku 4 nebo nároku 5; tato látka je vhodná pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu rakoviny prostaty nebo prevenci před rakovinou prostaty, a kde je tato látka podávána orálně.



Obrázek 1 Protinádorový vliv působící proti lidské rakovině prostaty



7.8.99