(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 243 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 01676
(22) A bejelentés napja: 1994. 06. 03.
(30) Elsőbbségi adatok:
08/072,629 1993. 06. 04. US

(51) Int. Cl.[7]

A 61 K 31/439
A 61 K 31/435
A 61 P 1/08

(40) A közzététel napja: 1995. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2003. 05. 28.

(72) Feltalálók:
Desai, Manoj C., Mystic, Connecticut (US)
Lowe, John A. III., Stonington, Connecticut (US)
Watson, John W., Ledyard, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:
Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:
ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás hányás kezelésére alkalmas piperidin- vagy aza-biciklooktán-származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás nagy hatékonyságú gyógyászati készítmények előállítására, melyek emlősök – elsősorban ember – hányásának kezelésére és megelőzésére alkalmasak. A találmány során alkalmazott gyógyászatilag aktív piperidin- és aza-biciklooktán-származékok a P-anyag receptorantagonistái.

A találmány szerint hatóanyagként (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-piperidint, (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amint, (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amint vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat alkalmazzák.

HU 222 243 B1

A találmány tárgya eljárás nagy hatékonyságú gyógyászati készítmények előállítására, melyek emlősök – elsősorban ember – hányásának kezelésére és megelőzésére alkalmasak. A találmány során alkalmazott gyógyászatilag aktív piperidin- és aza-biciklooktán-származékok a P-anyag receptorantagonistái.

A találmány eljárást nyújt emlősök és az ember hányásának kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. A találmányban alkalmazott gyógyászatilag aktív vegyületek a P-anyag receptorantagonistái.

A kinuklidin-, piperidin-, aza-norbornán-származékokkal és ezek rokon vegyületeivel mint P-anyag-receptorantagonistákkal az alábbi szabadalmak foglalkoznak: 5 162 339 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (közzétéve: 1992. november 11-én), 724 268 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (benyújtva 1991. július 1-jén), PCT/US91/02853 számú PCT szabadalmi bejelentés (benyújtva 1991. április 25-én), PCT/US91/03369 számú PCT szabadalmi bejelentés (benyújtva 1991. május 14-én), PCT/US91/05776 számú PCT szabadalmi bejelentés (benyújtva 1991. augusztus 20-án), PCT/US92/00113 számú szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. január 17-én), PCT/US92/03571 számú szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. május 5-én), PCT/US92/03317 számú PCT szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. április 28-án), PCT/US92/04697 számú PCT szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. június 11-én), 766 488 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (benyújtva 1991. szeptember 26-án), 790 934 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (benyújtva 1991. november 12-én), PCT/US92/04002 számú PCT szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. május 19-én), 066337/92 számú japán szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. március 23-án), 932 392 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (benyújtva 1992. augusztus 19-én) és 988 653 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés (benyújtva 1993. március 4-én).

Az 533280A1 számú európai szabadalmi bejelentés (közzétéve 1993. március 24-én) beszámol P-anyag antagonistáinak hányás kezelésére történő felhasználásáról.

A találmány tárgya eljárás emlősök és az ember hányásának kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítása. A hatóanyagok az alábbi vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik:

- (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-piperidin
- (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amin
- (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amin.

A fenti vegyületek találmány szerint alkalmazott hatása legalább 30-szorosa a korábban már ismertetett vegyületek legmagasabb ismertetett, hányást megelőző hatásának.

A fenti vegyületek királis centrumot tartalmaznak, így különböző enantiomerekben léteznek. A fenti meghatározások magukban foglalják valamennyi optikai izomert, e vegyületek valamennyi sztereoizomerjét és ezek keverékét.

A hányás kezelése magában foglalja az émelygés, hányinger és öklendezés kezelését is. A hányásfogalom magában foglalja az akut hányást, anticipációs hányást és a késleltetett hányást is. A P-anyag receptorának antagonistái alkalmasak a kiváltott hányás kezelésére. A hányást kiválthatják gyógyszerek, például a rákkezelés kemoterápiás ágensei (például ciklofoszfamid, karmusztin, lomusztin, klórambucil), citotoxikus antibiotikumok (például daktinomicin, doxorubicin, mitomicin-C és bleomicin), ópiumos fájdalomcsillapítók (például morfin), antimetabolitok (például citarabin, metotrexát vagy 5-fluor-uracil), a télizöld alkaloida (például etopozid, vinblasztin, vinkrisztin) és más gyógyszerek, például a cisz-platin, dakarbazinprokarbazin és hidrazinkarbamid. Hányást válthat ki sugárzás okozta megbetegedés, besugárzásos gyógykezelés, mérgek, toxinok, például amelyek metabolitikus megbetegedésből vagy fertőzésből (például gyomorhurut) származnak, terhesség, vesztibuláris bántalmak, például mozgási hányinger, operáció utáni émelygés, gasztrointesztinális elzáródás, csökkent gasztrointesztinális mozgás, zsigeri fájdalom (például miokardinális infarktus, hashártyagyulladás) migrén, fokozott vagy csökkent interkraniális nyomás (például magassági rosszullét).

A találmány szerinti készítmények alkalmasak az ipekakuána-gyógyszerek okozta hányás kezelésére és megelőzésére is.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a PCT/US92/03751 számú PCT bejelentés alapján (benyújtva 1992 május 5-én).

A találmány szerinti vegyületek kiindulási anyagai az 5 162 339 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés és a PCT/US91/02853 számú PCT bejelentés (benyújtva 1991. április 25-én) alapján állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületek (a továbbiakban „terápiás hatóanyagok") és a gyógyászati szempontból alkalmazható sóik P-anyag-receptorantagonisták, azaz antagonizálni képesek az emlősök P-anyag-receptorhelyén a tachikininek hatását, és ezáltal alkalmasak, mint terápiás hatóanyagok, a megbetegedett emlősök hányásának kezelésére és megelőzésére.

A bázikus jellegű terápiás hatóanyagok képesek a szervetlen és a szerves savak széles változatával különféle sókat képezni. A gyógyászati szempontból alkalmazható sók azok a nem toxikus savaddíciós sók, melyek gyógyászati szempontból elfogadható aminokat tartalmaznak; ilyenek a hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, nitrátok, szulfátok, hidrogén-szulfátok, foszfátok, savas foszfátok, acetátok, laktátok, citrátok, savas citrátok, tartarátok, hidrogén-tartarátok, szukcinátok, maleátok, fumarátok, glükonátok, szacharátok, benzoátok, metánszulfonátok, etánszulfonátok, benzolszulfonátok, p-toluolszulfonátok és pamoátok (azaz az 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoátok).

Noha ezeknek a sóknak gyógyászatilag alkalmazhatóknak kell legyenek, hogy az emlősöknek beadhassuk őket, a gyakorlatban gyakran szükség van arra, hogy a hatóanyagot az elegyből egy gyógyászati szempontból

alkalmazhatatlan só alakjában nyerjük ki, majd alkalikus reagenssel kezelve egyszerűen átalakíthatjuk a szabad bázissá, és ebből képezünk egy gyógyászati szempontból alkalmazható sót. A találmány szerinti bázikus hatóanyagok savaddíciós sói könnyen előállíthatók, ha a bázist vizes vagy alkalmas szerves közegben (például metanolban vagy etanolban) az ásványi vagy szerves sav lényegében egyenértéksúlynyi mennyiségével reagáltatjuk. Az oldószer óvatos elpárlásával megkapjuk a kívánt sót szilárd alakban.

A terápiás hatóanyagok és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik meggátolják a P-anyag receptorhoz való kötődését, és ezáltal alkalmasak az emlősök és az ember hányásának kezelésére és megelőzésére.

A terápiás hatóanyagok és a gyógyászati szempontból alkalmazható sóik alkalmazhatók szájon át, helyileg, végbélen keresztül vagy parenterálisan. Ezeket a vegyületeket általában napi 5,0–1500 mg mennyiségben alkalmazzuk, noha ettől való eltérés szükséges lehet a kezelendő szervezet súlyától és állapotától, valamint a bevitel választott módjától függően. A leggyakoribb napi dózismennyiség 0,07–21 mg testsúlykilogrammonként. Az eltérések függnek a kezelendő állat fajától, a gyógyszerre adott egyéni válaszreakciótól, a bevitel időbeli gyakoriságától. Bizonyos esetekben a fenti alsó dózisszint alatti adag alkalmazása tanácsos, más esetekben még nagyobb adagot alkalmazhatunk káros mellékhatások nélkül, feltéve, hogy ezt a megemelt dózist napi több adagba elosztva juttatjuk a szervezetbe.

A terápiás hatóanyag és gyógyászati szempontból alkalmazható sója beadható önmagában vagy gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyag vagy hígítóanyag kíséretében, az adagolás a megnevezett utakon keresztül történhet egy adagban vagy osztott adagokban. A találmány szerinti hatóanyagok tehát különböző kivitelezési formában adagolhatók, úgymint tabletta, kapszula, lózeng, pirula, cukorral bevont készítmény, kúp, vizes szuszpenzió, injektálható oldat, elixír, szirup stb. alakjában. A vivőanyag lehet szilárd hígító- vagy töltelékanyag, steril vizes közeg, különféle, nem toxikus szerves oldószer stb. A szájon át adagolandó készítmény megfelelően édesített és/vagy aromásított lehet. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények általában 5,0–70 tömeg%-ban tartalmazzák a hatóanyagot.

Orális adagolásra szánt tabletták különféle adalék anyagokat tartalmaznak, például mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalciumfoszfátot és glicint, emellett szétesést elősegítő anyagokat, például keményítőt (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tapiókakeményítőt), algininsavat és bizonyos összetett szilikátokat; kötőanyagként poli(vinil-pirrolidon)-t, szacharózt, zselatint vagy akáciamézgát. A tablettáknál gyakran alkalmaznak síkosítóanyagot, ami lehet magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát vagy talkum. Hasonló szilárd anyagokat alkalmazunk töltelékanyagként a zselatinkapszulákban; előnyös ilyen anyag a laktóz vagy tejcukor, valamint a nagy molekulasúlyú polietilénglikolok. Ha a szájon át történő adagoláshoz szuszpenziót és/vagy elixírt használunk, a hatóanyagot gyakran különféle édesítő- és aromásítóanyagok, színezőanyagok és festékek kísérik alkalmas hígítóközegben, ami lehet víz, etanol, propilénglikol, glicerin vagy ezek elegye.

Parenterális bevitelhez a hatóanyag szezám- vagy földimogyoró-olajban vagy vizes propilénglikolban készült oldata használható. A vizes oldatot, ha szükséges, kellő módon pufferoljuk és az oldat izotóniás voltát biztosítjuk. Az ilyen vizes oldatok alkalmasak az intravénás injektálásra. Az olajos oldatok intraartikuláris, intramuszkuláris, szubkután injektálásra alkalmazhatók. Az ilyen oldatok steril körülmények között történő elkészítésének módszere a szakemberek előtt jól ismert.

A terápiás hatóanyagok aktivitása meghatározható annak alapján, hogy milyen mértékben képesek gátolni a P-anyag borjú farokszövetében lévő receptorokon való kötődését. Az eljáráshoz radioaktív ligandokat használunk, hogy a tachikininreceptorokat láthatóvá tegyük autoradiográfiával. Az itt leírt vegyületek P-anyag-antagonizáló aktivitását M. A Cacieri és munkatársai által leírt standard vizsgálati módszerrel határozhatjuk meg [J. Biol., Chem., 258:5158 (1983)]. A módszer lényegében meghatározza az egyes vegyületeknek azt a koncentrációját, ami a radioaktív P-anyag-ligandok receptoron való megkötődését 50%-ban megakadályozza, ezáltal megadva az egyes vegyületek IC_{50}-értékét.

Az eljárásban a –70 °C hőmérsékleten tartott borjúfarokszövetet 50 térfogatnyi (tömeg/térfogat) jéghideg 50 mM Trisz-hidroklorid-pufferben (2-amino-2-hidroxi-etil-1,3-propán-diol), pH 7,7, homogenizáljuk. A homogenizátumot 30 000 G értéken centrifugáljuk 20 percen át. Az üledéket 50 térfogatnyi Trisz-pufferben szuszpendáljuk, újra homogenizáljuk és 30 000 G értéken centrifugáljuk ismét 20 percen át. Az üledéket 40 térfogatnyi jéghideg 50 mM Trisz-pufferben (pH 7,7) szuszpendáljuk, ami 2 mM kalcium-kloridot, 2 mM magnézium-kloridot, 4 μg/ml bacitracint, 4 μg/ml leupeptint, 2 μg kimosztatint és 200 mg/ml borjúszérumalbumint tartalmaz. Ezzel a lépéssel a szövetpreparátum elkészítése teljes.

A radioligand kötési eljárása az alábbi. 1 ml reakcióelegyet állítunk össze a vizsgálati anyag oldatának 100 μl-éből, koncentráció 1 μM, 100 μl radioaktív ligandból, a koncentráció 0,5 mM és végül 800 μl, a fentiek szerint előállított szöveti preparátumból. A reakcióelegyet összekeverjük és szobahőmérsékleten (kb. 20 °C) inkubáljuk 20 percen át. Az elegyet leszűrjük egy sejtszűrőn, az üvegszálas szűrőt (Whatman GF/B) előzetesen 2 órán át áztatjuk 50 mM Trisz-pufferben (pH 7,7) és a kiszűrt anyagot ugyanezzel a pufferrel négyszer mossuk. A radioaktivitást β-számlálóval határozzuk meg 53%-os számlálási hatékonyságnál. Az IC_{50}-értéket a szokásos statisztikai módszerekkel számoljuk ki.

A terápiás hatóanyagok P-anyag-gátlásának aktivitását in vivo az alábbi módszerekkel határozhatjuk meg [Nagahisa (1992)].

a) Plazmaszivárgás a bőrben

A plazmaszivárgást a P-anyag (50 μl, 0,01% BASA-sóoldat) intradermális bevitelével váltjuk ki a 450–500 g súlyú, pentobarbitollal elaltatott (25 mg/kg, ip.) hím Hartley-tengerimalacok dorzális bőrén. A vizsgálandó

vegyületet 0,1%-os metil-cellulóz vizes oldatban (MC) oldjuk és szájon át adjuk be egy órával a P-anyagggal történő reagáltatást (3 pmol/hely) megelőzően. A P-anyaggal való reagáltatást megelőzően 5 perccel kék festéket (30 mg/kg) juttatunk be intravénásan. 10 perc elteltével az állatokat elpusztítjuk, a dorzális bőrt eltávolítjuk, és a kék foltokat dugófúróval kiszaggatjuk.

A szövetet egy éjszakán át formamidban extrahálva, 600 nm-en meghatározzuk a festéktartalmukat.

b) Kapszaicin indukálta plazmaszivárgás

Kapszaicininjektálással (10 ml, 30 mM oldat 0,1%-os BSA/sóoldat közegben) kiváltjuk a plazmaszivárgást a pentobarbitállal (25 mg/kg, ip.) elaltatott tengerimalacoknál. A vizsgálandó vegyületet 0,1%-os MC-ben oldjuk, és egy órával a kapszaicines reagáltatás előtt szájon át beadjuk. A kapszaicines reagáltatást megelőzően 5 perccel intravénásan kék festéket (30 mg/kg) adunk be az állatoknak. 10 perc elmúltával az állatokat leöljük és eltávolítjuk a jobb és bal oldali húgyvezetéket. A szövet festékanyagát az a) eljárásban leírtak szerint határozzuk meg.

c) Ecetsavval kiváltott hasfeszítés

14–18 g súlyú, hím ddY egeret (SLC, Japán) egy éjszakán át rögzítünk. A vizsgálandó vegyületet 0,1%-os MC-ben oldjuk, és az ecetsavas injekció (0,7%, 0,16 ml/10 g testsúly) beadása előtt fél órával szájon át adagoljuk. Az állatokat tiszta edényekbe tesszük (egy edénybe egyet) és az ecetsav beinjektálását követő 10. és 20. perc között megszámoljuk a hasfeszítéseket.

A P-anyag-receptorantagonisták hányás elleni hatását meghatározhatjuk görényeknél annak alapján, hogy mennyire csökkentik a cisz-platinum (10 mg/kg ip.) kiváltotta hányást.

A (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amin gátolja a cisz-platinum által kiváltott hányást a vadászgörénynél, amikor 1 mg/kg dózisban adjuk be szubkután, 30 perccel a cisz-platinummal való reagáltatás előtt. A (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-2-fenil-piperidin gátolja a cisz-platinum által kiváltott hányást, ha 30 perccel az ingerlés előtt szubkután adjuk be 1 mg/kg dózisban.

Kísérleteink során úgy találtuk, hogy a CP-99,994 vegyület orális, hányás elleni aktivitása ugyanolyan vizsgálati körülmények között 32-szer, illetve 48-szor gyengébb, mint a CJ-11,974, illetve a CP-122,721 vegyületek által vadászgörényeknél cisz-platinum által kiváltott hányásinhibitorként kifejtett hatása.

Cisz-platinum által kiváltott hányás inhibíciója vadászgörényeknél

Vegyület	Beadási út	Adagolási idő	ED_{50} (hányás)
CP-99,994	po.	30 perccel a cisz-platinum után	3,56
CP-122,721	po.	30 perccel a cisz-platinum után	0,074
CJ-11,974	po.	30 perccel a cisz-platinum után	0,11

CP-99,994: az EP 533280 szerinti cisz-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin

CP-122,721: a találmány szerinti (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-piperidin

CJ-11,974: a találmány szerinti (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amin

További összehasonlító vizsgálataink során a CJ-11,792, a CJ-11,974, illetve a CP-122,721 vegyület orális, hányás elleni aktivitását teszteltük ugyanolyan vizsgálati körülmények között. A vizsgálatok során az alábbi eredményeket kapták (ED_{50} helyett ED_{90}-et mértek):

Vegyület	Mérték	Adagolási idő	ED_{90} (hányás) (mg/kg) (öklendezés/hányás+émelygés)
CP-122,721	azonos mennyiség	30 perccel a cisz-platinum után	(0,06/0,09)
CJ-11,974	azonos mennyiség	30 perccel a cisz-platinum után	(1,0/2,1)
CJ-11,972	azonos mennyiség	30 perccel a cisz-platinum után	(0,4/0,6)

Vegyület	Mérték	Adagolási idő	A teljes gátláshoz szükséges mennyiség (mg/kg) (öklendezés/hányás+émelygés)
CP-122,721	azonos mennyiség	30 perccel a cisz-platinum után	(0,3/>0,3)
CJ-11,974	azonos mennyiség	30 perccel a cisz-platinum után	(>3,0/3,0)
CJ-11,972	azonos mennyiség	30 perccel a cisz-platinum után	(1,0/1,0)

CJ-11,972: a találmány szerinti (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amin

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-piperidint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az ismert módon előállított (2S,3S)-2-fenil-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-piperidint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját legalább egy, gyógyászatilag elfogadható hordozóval elkeverve hányás kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

2. Eljárás hatóanyagként (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az ismert módon előállított (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját legalább egy, gyógyászatilag elfogadható hordozóval elkeverve hányás kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

3. Eljárás hatóanyagként (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az ismert módon előállított (2S,3S)-N-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-amint vagy gyógyászatilag elfogadható sóját legalább egy, gyógyászatilag elfogadható hordozóval elkeverve hányás kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.