



HU000229095B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**

Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

(11) Lajstromszám: **229 095**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 00872**(22) A bejelentés napja: **2001. 06. 13.**(40) A közzététel napja: **2003. 07. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2013. 07. 29.**(51) Int. Cl.: **C07D 487/04** (2006.01)**A61K 315/19** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 01/06747

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0198302

(30) Elsőbbségi adatok:

00202181.4**2000. 06. 22.****EP**

(73) Jogosult(ak):

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

(72) Feltaláló(k):

Venet, Marc Gaston, Issy-les-Moulineaux (FR)**Angibaud, Patrick René, Issy-les-Moulineaux (FR)****End, David William, Titusville, Kalifornia (US)**

(74) Képviselő:

dr. Valyon Józsefné, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest(54) **Farnezil-transzferáz-gátló 1,2-anellált kinazolin enantiomert tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány (-)-5-(3-klórfeńil)- α -(4-klórfeńil)- α -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-a]kinazolin-7-metánaminra, valamint annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóira, és ezen vegyületek orvoslás területén, különösen rákbetegségek kezelésében való alkalmazásra vonatkozik. A találmány szerinti vegyület ráksejtekre (növekedésben lévő ráksejtekre) kifejtett hatása a farnezil-transzferáz-gátló hatásán alapul. A találmány szerinti vegyületet (a vegyület tiszta enantiomer formáját) úgy állítják elő, hogy a

($\pm$)-5-(3-klórfeńil)- α -(4-klórfeńil)- α -(1-metil-1H-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-a]kinazolin-7-metánamint vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját kezelve előállítják a (+)- és (-)-enantiomert, majd a (-)-enantiomert, vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját izolálják.

**FARNEZIL-TRANSZFERÁZ-GÁTLÓ 1,2-ANELLÁLT
KINAZOLIN ENANTIOMERT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNYEK**

A találmány tárgya 1,2-anellált kinazolin enantiomer; ennek előállítása; a vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények; e gyógyászati készítmények alkalmazása gyógyszerként; valamint a gyógyászati készítmények adagolásával végzett kezelési módszerek.

Onkogének gyakran kódolják azoknak a szignál-átviteli utaknak a proteín komponenseit, amelyek a sejtszaporodás és mitogenezis stimulálását eredményezik. Tenyésztett sejtekben az onkogének expressziója a sejt átalakulását (transzformációját) idézi elő, amelyre jellemző a sejteknek az a képessége, hogy lágyagarban szaporodnak sűrű fókuszokban, amelyek nem rendelkeznek az át nem alakult (nem transzformált) sejtek által kifejezett kontakt gátlókkal. Az emberi rákbetegséggel gyakran együttjár a mutáció és/vagy bizonyos onkogének túlzott expressziója (kifejezése). Az onkogének egy különleges csoportja „ras” néven ismeretes: ezeket az onkogéneket emlősállatokban, madarakban, rovarokban, lágytestű állatokban, növényekben, gombákban és élesztőkben azonosították. Az emlős ras onkogének családjá három fő tagból áll („izoformák”): ezek a H-ras-, K-ras- és N-ras-onkogének. Ezek a ras onkogének igen közeli rokonságban álló proteineket kódolnak, amelyek $p21^{ras}$ néven ismertek. A plazmamembránokon végbe menő kötődése után a $p21^{ras}$ mutánsa vagy onkogén formái egy szignált bocsátanak ki a rosszindulatú daganatsejtek transzformációja és nem ellenőrzött szaporodása céljából. A transzformálódó potenciál elérése céljából a $p21^{ras}$ onkoprotein prekursorának a karboxil-terminális tetrapeptiden elhelyezkedő ciszteinmaradék enzimesen katalizált farnezilezésén kell átesnie. Ennélfogva azoknak az enzimeknek az inhibitorai, amelyek ezt a módosu-



lást katalizálják – ez a farnezil-transzferáz enzim – a gátló anyagai megakadályozzák a p21^{ras} membránra kötődését, és így blokkolják (megszüntetik) a ras-transzformált daganatok aberráns (normálistól eltérő) szaporodását. Ennek alapján általánosan elfogadják a szakterületen, hogy a farnezil-protein-transzferáz enzim inhibitorai igen hasznos rákellenes szerek lehetnek olyan tumorok esetében, ahol a ras a transzformáció részese.

Mivel a ras mutált onkogén formái gyakran megtalálhatók sokféle emberi rákbetegségben, legjelentősebben a vastagbél- és hasnyálmirigy-karcinómáknak több, mint 50 %-ában [Kohl és munkatársai: *Science* **260**, 1834-1837 (1993)], valószínűnek tartják, hogy farnezil-protein-transzferáz-gátlók a rák ilyen típusaival szemben igen hasznosak lehetnek.

A WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 és WO 98/49157 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésekben olyan 2-kinolon-származékokat írnak le, amelyek farnezil-transzferáz-gátló aktivitással rendelkeznek. További farnezil-transzferáz-gátló aktivitással rendelkező vegyületeket írnak le a WO 00/12498, WO 00/12499 és WO 00/47574 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésekben. A WO 00/39082 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben új 1,2-anellált kinolin- és kinolizinszármazékok vegyületosztályát ismertetik, amelyek nitrogénatom vagy szénatom útján kötődő imidazolegséget tartalmaznak; ezek a vegyületek farnezil-protein-transzferáz-gátló aktivitást mutatnak. Az utóbbi szabadalmi leírásban közölt vegyületek egyike a $(\pm)$ -5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamin, amelyet enantiomerkeverék alakjában állítottak elő. Vizsgálatainkban a keverékeket elválasztottuk, és azt találtuk, hogy az (-)-enantiomer az enantiomerkeverékkel összehasonlítva különösen előnyös farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik.

A fentiek alapján a találmány tárgya gyógyászati készítmények, ame-

lyek $(-)-5-(3\text{-klórfenil})-\alpha-(4\text{-klórfenil})-\alpha-(1\text{-metil-}1H\text{-imidazol-}5\text{-il})\text{-tetrazolo}[1,5\text{-a}]\text{kinazolin-}7\text{-metánamint}$ vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazzák 50, 100, 300, 400 vagy 600 mg mennyiségben, valamint tartalmaznak egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot.

A fenti $(-)$ -enantiomert a továbbiakban találmány szerinti vegyületnek nevezzük.

A találmány szerinti vegyület általában lényegileg tiszta formában, azaz az ellentétes $(+)$ -enantiomertől mentes formában van jelen, amely például 5 tömeg%-nál kevesebb, előnyösen 2 tömeg%-nál kevesebb, és előnyösen 1 tömeg%-nál is kevesebb mennyiségű utóbbi enantiomert tartalmaz.

A fentebb említett, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sókon értjük azokat a terápiásan hatásos, nemtoxikus savaddíciós sóformákat, amelyek képzésére a vegyület alkalmas. Ezt az utóbbi vegyületet úgy alakítjuk gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóvá, hogy a bázisformát megfelelő savval kezeljük. A megfelelő savak például szervetlen savak, így a halogénhidrogénsavak, például a sósav és a brómhidrogénsav; kénsav, salétromsav, foszforsav és hasonló savak; vagy szerves savak, például ecetsav, propánsav, hidroxiecetsav, tejsav, piroszőlősav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav (azaz butándisav), maleinsav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, ciklaminsav, szalicilsav, p-aminoszalicilsav és a pamoesav, valamint ezekhez hasonló más savak.

A „savaddíciós sók” elnevezés magában foglalja azokat a hidrátokat és oldószer-addíciós sóformákat is, amelyeket a találmány szerinti vegyület kialakítani képes. Ilyen formák például a hidrátok és az alkoholátok.

Ha a „találmány szerinti vegyület” megnevezést alkalmazzuk, akkor ebbe mindig beleértjük a gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sókat is.

A találmány szerinti (-)-enantiomer a fenti WO 00/39082 számon köz-
 zétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt eredeti enantiomerkeverék
 elválasztásával állítható elő. Ezt az elkülönülést a szokásos módon végez-
 hetjük, például úgy, hogy egy alkalmas királis savval reakciót végzünk;
 megfelelő királis savak például: (+)-6-aminopenicillánsav, D- vagy L-asz-
 paragínsav, (1*S*,3*R*) vagy (1*R*,3*S*)-kámforsav, (1*S*) vagy (1*R*)-10-kámfor-
 szulfonsav, karbobenziloxi-L-prolin, kolsav, dehidrokolsav, dezoxikolsav,
 (2*S*,3*S*) vagy (2*R*,3*R*)-dibenzoilborkősav, (2*S*,3*S*) vagy (2*R*,3*R*)-diacetilbor-
 kősav, (2*S*,3*S*) vagy (2*R*,3*R*)-borkősav, (2*S*,3*S*) vagy (2*R*,3*R*)-ditoluoilbor-
 kősav; 2,3:4,6-di-O-izopropilidén-2-keto-*R*-gulonsav, (+)-3,4-dihidro-2*H*-
 -1-benzopirán-2-karboxilsav, (*R*) vagy (*S*)-4-(2-klórfenil)-2-hidroxi-5,5-di-
 metil-1,3,2-dioxafoszforilán-2-oxid, D-glükonsav, D vagy L-glutaminsav,
 D-izoaszkorbinsav, (*S*) vagy (*R*)-2-hidroxi-propánsav, laktobionsav, D- vagy
 L-almasav, (*R*) vagy (*S*)-mandulasav, L-2-[(4-metoxifenil)szulfonil]amino-
 pentándisav, L-2-[(4-metilfenil)szulfonil]aminopentándisav, (*S*)-6-metoxi-
 - α -metil-2-naftalinecetsav, (*S*)-2-(fenilkarbamoiloxi)propánsav, (-)-3-pinán-
 karboxilsav, (*R*) vagy (*S*)-2-pirrolidon-5-karboxilsav vagy az (*R*)-tiazolidin-
 -4-karboxilsav. Ezt követően az így kapott sóformákat például szelektív
 vagy frakcionált kristályosítással elkülönítjük, és az így kapott termékből al-
 kálival a kívánt enantiomert felszabadítjuk.

A kívánt enantiomer alak eredeti keverékből való elválasztásának egy
 alternatív módja a folyadékkromatográfiás módszer, királis nyugvó (stacio-
 ner) fázis alkalmazásával. A tiszta enantiomer alak leszármaztatható továb-
 bá a megfelelő kiinduló anyagok megfelelő, tiszta enantiomer formájából is,
 azzal a feltétellel, hogy a reakció sztereospecifikusan megy végbe. A tiszta
 enantiomer forma megkapható továbbá megfelelő racém kiinduló anyag al-
 kalmazásával is, azzal a feltétellel, hogy a reakció enantiospecifikusan megy
 végbe. A tiszta enantiomer forma úgy állítható elő, hogy az eredeti enantio-

merkeveréket bizonyos királis reagensek, így savak vagy savkloridok egyik enantiomerjével reagáltatva diasztereoizomer keverékeket alakítunk ki, ezt elválasztjuk - például szelektív vagy frakcionált kristályosítással vagy folyadékkromatográfia alkalmazásával -, és így a tiszta diasztereoizomerekhez jutunk. A megfelelő diasztereoizomer ezt követően a kívánt enantiomerre hasítható. Az eredeti enantiomerkeverék előállítható a fenti WO 00/39082 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt eljárásokkal vagy még pontosabban, ezen leírásunkban közölt eljárással.

A találmány szerinti vegyület és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mivel olyan farnezil-protein-transzferáz (FPTáz) gátló hatásuk van, amely az eredeti enantiomerkeverékkel összehasonlítva meglepően hatásos. Így például az utóbbi keverék IC_{50} FPTáz gátló aktivitása 1,1 nM, míg a (-)-enantiomer megfelelő aktivitása 0,7 nM.

A találmány módszert nyújt abnormális sejtszaporodás gátlására, beleértve transzformált sejteket is: ez a módszer abban áll, hogy a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk egy olyan gyógyászati készítmény formájában, amely 50, 100, 300, 400 vagy 600 mg találmány szerinti vegyületet, valamint egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz. A sejtek rendellenes szaporodása olyan sejtszaporodást jelent, amely a normális szabályzó mechanizmusoktól független (például kontakt gátlással nem rendelkezik). Ez azt jelenti, hogy abnormálisan szaporodnak: (1) daganatsejtek, amelyek egy aktivált ras onkogént fejeznek ki; (2) daganatsejtek, amelyekben a ras protein egy másik gén onkogén mutációja eredményeként aktiválódik; (3) más proliferatív betegség jóindulatú és rosszindulatú sejtjei, amelyekben az aberráns ras aktiválódása megy végbe. Továbbá, az irodalom szerint valószínűsítették, hogy a ras onkogének a daganatok növekedéséhez *in vivo* körülmények között nemcsak a daganatsejtek szaporodására kifejtett

közvetlen hatással vesznek részt, hanem indirekt úton is, azaz a daganat által indukált angiogenézis könnyítésével is hozzájárulnak [J. Rak és munkatársai: Cancer Research, 55, 4575-4580 (1995)]. Ennek alapján a farmakológiaiailag megcélzott mutáns ras onkogének feltehetőleg megakadályozhatják a szilárd tumor növekedését *in vivo* körülmények között részben a tumorrall indukált angiogenézis gátlásával is.

A találmány továbbá eljárást biztosít daganat növekedésének a gátlására olyan módon, hogy egy ilyen kezelésre szoruló emlősnek (közelebbről egy ember számára) a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk adagoljuk egy olyan gyógyászati készítmény formájában, amely 50, 100, 300, 400 vagy 600 mg találmány szerinti vegyületet, valamint egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz. Konkrétabban, a találmány eljárást nyújt aktivált ras onkogént kifejező tumorok növekedésének a gátlására a találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségének az adagolásával egy olyan gyógyászati készítmény formájában, amely 50, 100, 300, 400 vagy 600 mg találmány szerinti vegyületet, valamint egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz. Ilyen úton gátolható tumorok például (azonban korlátozás nélkül): tüdőrák (például adenokarcinóma, beleértve a nem-kissejtes tüdőrákot is), hasnyálmirigy-rákbetegségek [például a hasnyálmirigy-karcinóma, amely például a hasnyálmirigy-karcinóma exokrin (külső elválasztású) részét érinti], vastagbélrákok (például vastagbél-végbélrákok, így a vastagbél-adenokarcinóma, és a vastagbél-adenóma), a limfoid rendszer vérképzéssel kapcsolatos daganatai (például akut limfocitás leukémia, B-sejtes limfóma, Burkitt-limfóma), mieloid leukémiák (így például a heveny mielogén leukémia, AML), a pajzsmirigy tüszőrákja, a mielodiszplastikus tünetcsoport (MDS), mezenhimás eredetű daganatok (például fibroszarkómák és rhabdomioszarkómák), melanómák, teratokarcinómák, neuroblasztómák, gliomák, a bőr jóindulatú daganatai (például keratoakantó-

mok), emlőkarcinóma (például előrehaladott emlőrák), vesekarcinóma, petefészek-karcinóma, húgyhólyag karcinóma és epidermális karcinóma.

A találmány továbbá módszert bocsáthat rendelkezésre mind jóindulatú, mind rosszindulatú proliferatív (burjánzással járó) betegségek gátlására olyan esetekben, amikor a ras proteinek a génekben végbemenő onkogén mutáció eredményeként a normálistól eltérő (aberráns) módon aktiválódnak. A módszer abban áll, hogy a gátlást az igénypontok szerinti gyógyászati készítmény adagolásával váltjuk ki egy ilyen kezelésre szoruló egyénen. Így például a neurofibromatózis, mint jóindulatú burjánzós betegség, vagy olyan tumorok, amelyekben a ras mutáció következtében vagy tirozin-kináz onkogének túlzott expressziója következtében aktiválódik, az igénypontok szerinti gyógyászati készítménnyel gátolhatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények további terápiás célokra is alkalmazhatók, például ilyenek a következők:

- a) daganatok érzékenyítése sugárterápiával szemben a találmány szerinti vegyület alkalmazásával (adagolásával) a daganat besugárzása előtt, alatt vagy után, rákbetegség kezelése céljából, például a WO 00/01411 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírtak szerint;
- b) athropátiák, így például reumatoid ízületi gyulladás, csontízületi gyulladás, serdülőkori ízületi gyulladás, köszvény, sokízületi gyulladás (poliartritisz), pszoriázisos ízületi gyulladás, izommerevséggel járó csigolyabántalom és szisztémás lupus erythematosus, például a WO 00/01386 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés szerint;
- c) simaizomsejtszaporodás gátlása, beleértve az ateroszklerózist és az újraszűkülést, például a WO 98/55124 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés szerint;
- d) gyulladásos kóros állapotok kezelése, például a fekélyes vastagbél-

gyulladás, Crohn-betegség, allergiás ornyálkahártyagyulladás, a gazdaszervezet és a befogadott szervezet szembenállásának következményei, kötőhártyagyulladás, asztma, ARDS, Behcet-betegség, beültetett szövetek kivetése (transzplantátum rejekciója), csalánkiütés, allergiás bőrgyulladás, foltos kopaszság, bőrszarusodás, exantéma, excéma, bőrmióma, akne, cukorbetegség, szisztémás lupus erythematosus, Kawasaki-betegség, sclerosis multiplex, tüdőtágulás, cisztás fibrózis és krónikus bronchitisz kezelése;

- e) méhnyálkahártyagyulladás, méhfibrózis, menstruáción kívüli méhvérezések, és a méh belső nyálkahártyája burjánzásának a kezelése;
- f) a szem ereződésének a kezelése, beleértve a retina és koroid véredényeket érintő érbántalmak kezelését is;
- g) olyan kóros állapotok kezelése, amelyek heterotrimer G protein membránon való rögzüléséből erednek, beleértve az alábbi biológiai funkciókkal vagy betegségekkel kapcsolatos kóros állapotokat: szaglás, íz, fény, érzékszervi észrevétel, neurotranszmisszió, idegsorvadás, belső elválasztású és külső elválasztású mirigyek működése, autokrin és parakrin szabályzás, vérnyomás, embrióképződés, vírusfertőzések, immunológiai funkciók, cukorbetegség, elhízás kezelése;
- h) a vírus alakképződésének (morfogenézisének) a gátlása, például egy vírusfehérje, így a hepatitis D vírus delta antigénjének prenilézési vagy poszt-prenilezési reakcióinak a gátlása; HIV fertőzések kezelése;
- i) policisztás vesebetegség kezelése;
- j) az indukálható nitrogén-oxid indukciójának a megakadályozása, beleértve a nitrogén-oxid vagy citokin által közvetített betegségeket, szep-tikus sokkot, apoptózis gátlását és a nitrogén-oxid sejttotoxicitásának a gátlását;
- k) malária kezelése.

A fentiek alapján a találmány gyógyászati készítményekre vonatkozik egy vagy több, fentebb említett kóros állapot kezelésében való alkalmazásra.

A fenti betegségek és kóros állapotok kezelésére a találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen használhatók egy vagy több, más rák-ellenes hatóanyaggal kombinálva, amelyet például a következők közül választhatunk: platina koordinációs vegyületei, például a ciszplatín és karboplatin; taxánvegyületek, például a paklitaxel vagy docetaxel; kamptotecinvegyületek, például az irinotekán vagy tokotekán; daganatellenes vinca alkaloidok, így például a vinblasztin, vinkrisztin vagy vinorelbin; daganatellenes nukleozidszármazékok, például az 5-fluoruracil, gemcitabin vagy capecitabin, nitrogénmustár vagy nitrozokarbamid típusú alkilezőszerek, mint a ciklofoszfamid, klorambucil, karmusztin vagy lomusztun; daganatellenes antraciklinszármazékok, például a daunorubicin, doxorubicin és idarubicin; HER2 antitestek, például a trastzumab; és daganatellenes podofillotoxinszármazékok, például az etopozid vagy a tenipozid; valamint antiösztrogén hatóanyagok, ezek között az ösztrogén receptorantagonisták vagy a szelektív ösztrogén-receptormodulátorok, előnyösen a tamoxifen vagy alternatív módon toremifen, droloxifen, faslodex és a raloxifen; vagy aromatózsgátlók, így az exemestan, anastrozol, letrozol és volozol.

Hasznos farmakológiai sajátásaikra való tekintettel a találmány szerinti gyógyászati készítmények adagolás céljára különféle gyógyszerformákban alkalmazhatók.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítására a vegyület megadott mennyiségét bázis vagy savaddíciós sók alakjában, mint hatásos komponenst benső keverékké alakítjuk egy gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal, amely sokféle formában lehet az adagolni kívánt készítmény alakjától függően. Ezek a gyógyászati készítmények kívánt módon

az adagolási egység alakjában vannak, előnyösen orális, rektális, perkután vagy parenterális injekció adagolására. Így például, ha a készítményt orális adagolás céljára alakítjuk ki, akkor a szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható bármilyen közeget alkalmazhatunk; például a víz, glikolok, olajok, alkoholok, valamint hasonló anyagok orálisan alkalmazhatók folyékony készítmények, például szuszpenziók, szirupok, elixírek és oldatok esetében; vagy szilárd vivőanyagok, például keményítők, cukrok, kaolin, kenőanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő szerek, porok esetében, valamint pilulák, kapszulák és tabletták esetében. Az adagolás könnyedsége alapján a tabletták és kapszulák képviselik a legelőnyösebb orális adagolási egységet, amelyek céljára nyilvánvalóan szilárd gyógyszerészeti vivőanyagokat alkalmazunk. Parenterális készítmények esetén a vivőanyag általában steril víz – legalábbis nagy részében – bár más komponensek is beépíthetők, például az oldékonyság elősegítésére. Injekciós oldatok például előállíthatók olyan módon, hogy a vivőanyag konyhasóoldat, glükózoldat, vagy konyhasó- és glükózoldat keveréke. Létesíthetők továbbá befecskendezhető szuszpenziók, ebben az esetben a megfelelő folyékony vivőanyagok, szuszpendálószeres és hasonló komponensek alkalmazhatók. Perkután adagolás céljára megfelelő készítményekben a vivőanyag adott esetben áthatolást (penetrációt) fokozó szer és/vagy megfelelő nedvesítőszer, adott esetben célszerű adalékokkal kombinálva, amelyek kisebb mennyiségekben bármilyen jellegűek lehetnek, és a bőrön jelentős károsodást nem okoznak. A fenti adalékok elősegíthetik a bőrön végzett adagolást és/vagy hasznosak lehetnek a kívánt készítmények előállítása szempontjából. Ezek a készítmények különböző utakon, például transzdermális tapasz, bőrre helyezett folt vagy kenőcs alakjában adagolhatók.

Különösen előnyös a fentebb említett gyógyászati készítmények formulálása adagolási egység alakjában, egyrészt az adagolás könnyedsége,

másrészt az adag egyenletessége szempontjából. Az adagolási egységforma – amint azt a leírásunkban és az igénypontokban használjuk – fizikai szempontból (fizikailag) különálló egységet jelent, amelyek dózisegységekként alkalmazhatók, mivel minden ilyen egység a hatásos komponens előre meghatározott olyan mennyiségét tartalmazza, amely számítás alapján a kívánt gyógyszerészeti vivőanyaggal együttesen a kívánt terápiás hatást biztosítja. Ilyen adagolási egységformák például a tabletták (beleértve az osztóvonallal ellátott, vagy bevonatos tablettákat is), kapszulák, pilulák, porokat tartalmazó zacskók, ostyák, injekciós oldatok vagy szuszpenziók; teáskanálnyi mennyiségek, valamint ezek egész számú többszörösei.

A szakterületen jártas egyének a hatásos mennyiséget könnyen meghatározhatják a fentebb közölt teszteredmények alapján. Általában úgy véljük, hogy a hatásos mennyiség 1 kg testtömegre vonatkoztatva 0,01-100 mg tartományban, különösen 0,05-10 mg tartományban van. Általában előnyös felnőtt beteg számára 10-600 mg, még előnyösebben 50-500 mg, és különösen előnyösen 100-400 mg hatóanyag adagolása; különösen előnyös adag 200 vagy 300 mg. Célszerű lehet a kívánt adag adagolása az egész napon át két, három, négy vagy több részdózis formájában. Ezek a részdózisok adagolási egységformákká is alakíthatók; különösen előnyösek azok az adagolási egységek, amelyek 50 mg, 100 mg, vagy 300 mg hatóanyagot tartalmaznak.

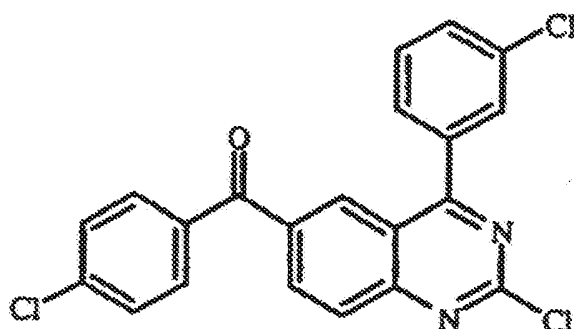
Az alábbi példákat szemléltetés céljára közöljük.

Kísérleti rész

Az alábbiakban „THF” jelentése tetrahidrofurán, „DIPE” jelentése diizopropil-éter.

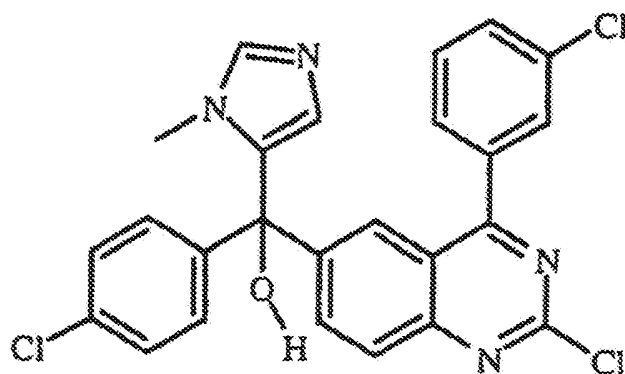
Példa

a) A (2) képletű közbelső termék előállítás



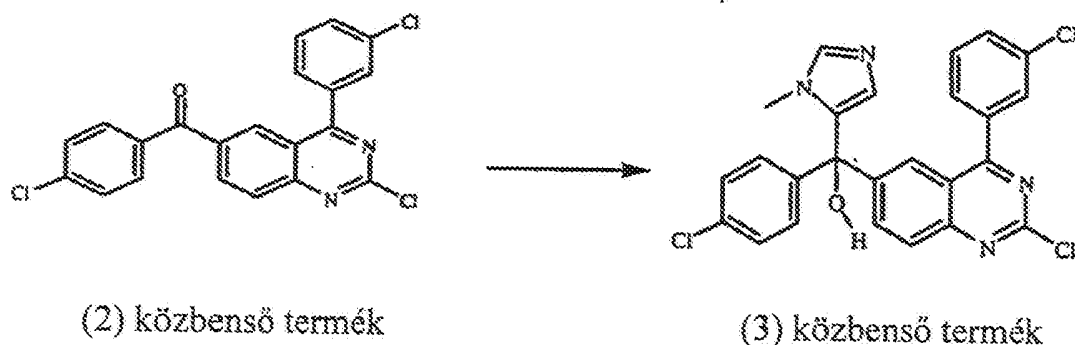
0,0506 mól 6-(4-klórbenzoil)-4-(3-klórfenil)-2(1H)-kinazolinon (1. közbelső termék; előállítása a WO 98/59157 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírtak szerint) és 100 ml POCl₃ elegyét 1 órán át visszafolyató hűtő alatt keverés közben forraltuk, utána az oldószert szárazra pároltuk. A maradékot többször felvettük diklórmétánban, majd az oldószert szárazra pároltuk. A 24,2 g tömegű maradékot acetonitrilből átkristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk és így 19,8 g (94 %) (2) képletű közbelső terméket kaptunk.

b) A (3) képletű közbelső termék előállítása



90 ml 1,6 M hexános (*n*-butil)-lítium oldatot -70 °C hőmérsékleten nitrogénáramlással védve 0,144 mól 1-metilimidazol és 120 ml THF keverékéhez csepegtettünk, és az így kapott keveréket -70 °C hőmérsékleten 15 percig kevertük. Utána 0,148 mól klór-trietilszilánt csepegtettünk hozzá -70 °C hőmérsékleten, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 15 percig ke-

vertük. Ezt követően 80 ml 1,6 M hexános (*n*-butil)-lítium-oldatot csepegtettünk hozzá. Az elegyet -70 °C-on 15 percig kevertük, majd az elegyhez 0,0822 mól (2) képletű közbenső termék és 300 ml THF oldatát csepegtettük. Az elegyet 1 órán át -70 °C-on kevertük, majd hidrolizáltuk, etil-acetáttal extraháltuk és dekantáltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítottuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, az oldószert lepároltuk, és így 24,9 g (61 %) (3) képletű közbenső terméket nyertünk. Ezt a reakciót az 1. reakcióvázlat szemlélteti.



c) 0,0061 mól (3) közbenső termék, 0,0079 mól nátrium-azid és 20 ml *N,N*-dimetilacetamid (DMA) elegyét 50 °C hőmérsékleten 18 órán át kevertük, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, és jégvizbe öntöttük. A csapadékot szűrtük, alaposan átmostuk vízzel, és diklórmétánban felvettük. A szerves oldatot szárítottuk, szűrtük, és az oldószert lepároltuk. A maradékot acetonitril és DIPE keverékéből átkristályosítottuk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk, és így 2,3 g (75 %) ($\pm$)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metanolt kaptunk [(4) képletű közbenső termék], olvadáspont: 232-233 °C.

d) 0,0573 mmól (4) képletű közbenső termék és 300 mg szulfonil-karbamid keverékét 5 órán át 160 °C hőmérsékleten kevertük, majd lehűtöttük. Előbb jégvizet, majd utána metilén-kloridot (diklórmétánt) adtunk hozzá, és az elegyet celiten szűrtük. A szerves fázist elkülönítettük, magnézi-

um-szulfáton szárítottuk, és az oldószert szárazra pároltuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A tiszta frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepároltuk. Így 7,5 g (26 %) hozammal jutottunk a $(\pm)$ -5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánaminhoz [(5) képletű közbenső termék].

e) Az (5) közbenső terméket enantiomerjeire különítettük, és Chiralpack AD[®] oszlopon végzett kromatográfiával (eluálószer: hexán/etanol 50 : 50, 15-35 μ m) tisztítottuk. A tiszta (A) első frakciókat egyesítettük, és az oldószert lepárolva 3,3 g maradékot kaptunk, amelyet acetonitril és DIPE elegyből kristályosítottunk. A csapadékot szűrtük, és szárítottuk; így 2,55 g (-)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint kaptunk (1. vegyület) $[\alpha]_D^{20} = -7,16^\circ$ ($c = 5$ mg/ml metanol); olvadáspont: 178-180 °C.

¹H-NMR spektrum (DMSO, 400 MHz, δ ppm): 8,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (s, széles, 2H);

Tömegspektrum: (electrospray, mode pos. OR = 50 V) m/z : 501-505 ($M+H$)⁺; 473-477, 391-395, 83.

Elemanalízis a $C_{25}H_{18}Cl_2N_8$ összegképletre:

számított: C % = 59,89, H % = 3,62, N % = 22,35;

talált: C % = 59,71, H % = 3,52, N % = 22,17.

Ez a vegyület 0,5 tömeg%-nál kevesebb (+)-enantiomert tartalmaz HPLC alapján (Chiralpack AD[®] 10 μ m, eluens: hexán/etanol 50/50).

A második (B) frakciókat egyesítettük, bepároltuk, és így 3,3 g maradékot kaptunk, amelyet acetonitril és DIPE elegyből kristályosítottunk. A csapadékot szűrtük, szárítottuk, és így 2,6 g (+)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint

kaptunk (2. vegyület) $[\alpha]_D^{20} = +5,9^\circ$ ($c = 5$ mg/ml metanol). Ez a vegyület 4 tömeg% (-)-enantiomert tartalmaz HPLC mérés alapján (Chiralpack AD[®] 10 μ m, eluálószer: hexán/etanol 50/50).

C. Farmakológiai példa

C.1. példa: „Farnesil-protein-transzferáz gátlásának mérése *in vitro*”

A farnesil-protein-transzferáz gátlásának *in vitro* mérését lényegében a WO 98/40383 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 33-34. oldalain leírtak szerint végeztük.

C.2. példa: „Ras-transzformált sejt-fenotípus reverzió mérése”

A ras-transzformált sejt-fenotípus reverziós mérését lényegében a WO 98/40383 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 34-36. oldalain leírtak szerint végeztük.

C.3. példa: „Farnesil-protein-transzferáz-gátló (gátlási) szekunder daganatmodell”

A farnesil-protein-transzferáz-gátlási szekunder (másodlagos) daganatmodellt a WO 98/40383 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 37. oldalán leírtak szerint végeztük.

D. Példa készítményre: filmbevonatos tabletták szemléltetés céljából, de nem tartoznak a találmányhoz

Tablettamag előállítás

100 g találmány szerinti vegyület, 570 g laktóz és 200 g keményítő keverékét alaposan átkevertük, majd 5 g nátrium-dodecil-szulfát és 10 g polivinilpirrolidon körülbelül 200 ml vízzel készült oldatával nedvesítettük. A nedves porkeveréket szitáltuk, szárítottuk, majd ismét szitáltuk. Ezt követően 100 g mikrokristályos cellulózt és 15 g hidrogénezett növényi olajat adtunk hozzá. Az egész anyagtömeget alaposan összekevertük, és tablettákká préseltük. Így 10 000 tablettát kaptunk, minden egyes tablettá 10 mg (I) képletű vegyületet tartalmazott.

Bevonat előállítása

10 g metilcellulóz és 75 ml denaturált etanol oldatához 150 ml diklórmetánban oldott 5 g etil-cellulózt adtunk, majd hozzáadtunk 75 ml diklórmetánt és 2,5 ml 1,2,3-propántriolt. 10 g polietilénlikolt megolvasztottunk, és 75 ml diklórmetánban oldottuk. Ezt az utóbbi oldatot az első oldathoz adtuk, majd hozzátettünk még 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g polivinilpirrolidont és 30 ml tömény cukorszuszpenziót, és az egész anyagtömeget homogenizáltuk. A tablettamagvakat bevonóberendezésben vontuk be az így kapott keverékkel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény, amely tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot és hatóanyagként 600 mg (-)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját.
2. Gyógyászati készítmény, amely tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot és hatóanyagként 400 mg (-)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját.
3. Gyógyászati készítmény, amely tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot és hatóanyagként 300 mg (-)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját.
4. Gyógyászati készítmény, amely tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot és hatóanyagként 100 mg (-)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját.
5. Gyógyászati készítmény, amely tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot és hatóanyagként 50 mg (-)-5-(3-klórfenil)- α -(4-klórfenil)- α -(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-tetrazolo[1,5-*a*]kinazolin-7-metánamint vagy annak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját.
6. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a hatóanyag megadott

menyiségét gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal alaposan összekeverjük.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény abnormális sejtek növekedésének gátlására való alkalmazásra.
8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény tumornövekedés gátlására való alkalmazásra.
9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény aktivált *ras* onkogént kifejező tumorok növekedésének gátlására való alkalmazásra.
10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a tumor tüdőrák, hasnyálmirigy-rák, vastagbélrák, a limfoid rendszer vérképzéssel kapcsolatos daganatai, mieloid leukémiák, a pajzsmirigy tüszőrákja, a mielodiszplastikus tünetcsoport (MDS), mezenhimás eredetű daganatok, melanómák, teratokarcinómák, neuroblasztómák, gliomák, a bőr jóindulatú daganatai, emlőkarcinóma, vesekarcinóma, petefészek-karcinóma, húgyhólyag karcinóma és epidermális karcinóma.

hozzelátva
13.10.12
GP