

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65170 B1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/137 (2007.01)

A 61 P 3/04 (2007.01)



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

- (21) Регистров № 105996
(22) Заявено на 10.10.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 17.03.2000

Приоритетни данни

- (31) 60/125,150 (32) 17.03.1999 (33) US

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 28.06.2002
(45) Отпечатано на 31.05.2007
(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 31.05.2007
(56) Информационни източници:
GB 2098602; WO1988/006444;
US 4939175; WO1990/006110;
EP 0230742; WO1995/020949

- (62) Разделена заявка от рег. №

- (73) Патентоприитежател(и):
ABBOTT GMBH & CO. KG, 65205 WIES-
BADEN, MAX-PLANCK-RING 2 (DE)

- (72) Изобретател(и):
Carl M. Mendel
07078 Short Hills, New Jersey
Timothy B. Seaton
07931 Far Hills, New Jersey
Steve P. Weinstein
10530 Hartsdale, New York (US)

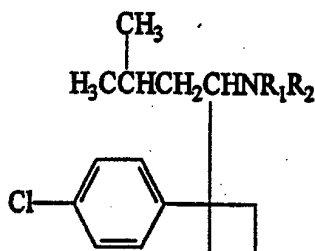
- (74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

- (86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US2000/007115, 17.03.2000

- (87) № и дата на РСТ публикация:
WO2000/054765, 21.09.2000

(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА N-ЗАМЕСТЕНИ ПРОИЗВОДНИ НА 1-[1-(4-ХЛОРОФЕНИЛ)ЦИКЛОБУТИЛ]-3-МЕТИЛБУТИЛАМИН ЗА ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКАРСТВО ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗСТРОЙСТВА ПРИ ХРАНЕНОТО

(57) Изобретението се отнася до използване на съединение с формула



или негови фармацевтично приемливи соли, където R_1 и R_2 са независимо един от друг Н или метил, за лечение на разстройства при храненето, например анорексия нервоза, булимия нервоза, напълняване след отказване от пушене, недостатъчно хранене и прехранване.

10 претенции

BG 65170 B1

**(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА N-ЗАМЕСТЕНИ
ПРОИЗВОДНИ НА 1-[1-(4-ХЛОРОФЕНИЛ)-
ЦИКЛОБУТИЛ]-3-МЕТИЛБУТИЛАМИН ЗА
ПРОИЗВОДСТВО НА ЛЕКАРСТВО ЗА ЛЕ-
ЧЕНИЕ НА РАЗСТРОЙСТВА ПРИ ХРАНЕНОТО**

Област на техниката

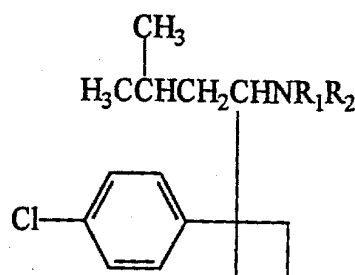
Изобретението се отнася до използване на N-заместени производни на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин за производство на лекарство за лечение на разстройства при храненето.

Предшестващо състояние на техниката

Получаването и използването на съединения с формула I като N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин и негови соли в лечението на депресии е описано в GB 2098602. Използването на съединения с формула I като N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин и негови соли при лечението на болест на Паркинсон е описано в WO 1988/006444. Използването на N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин и негови соли при лечението на функционални разстройства на главния мозък е описано в US 4,939,175. Използването на N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин хидрохлорид при лечението на затлъстяване е известно от WO 1990/006110. Особено предпочитана форма на това съединение е N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин хидрохлорид монохидрат (сIBUTРАМИН хидрохлорид), описан в EP 230742. Използването на N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин и негови соли за подобряване глюкозната поносимост на хора с влошена глюкозна поносимост или инсулиннезависим диабет е описано в WO 1995/020949.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до използването за лечение на разстройства при храненето, което се състои в прилагане при човек, нуждаещ се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I



I

включително от негови енантиомери и фармацевтично приемливи соли, в която формула R_1 и R_2 са независимо един от друг H или метил, заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

Разстройства при храненето, които могат да се третират благоприятно със съединение с формула I, включват анорексия нервоза, булимия нервоза, недостатъчно хранене, прехранване и други подобни разстройства, известни на специалистите в областта.

За специалиста в областта ще е понятно, че съединенията с формула I притежават хирален център. Когато съединение с формула I съдържа един хирален център, то може да съществува в две енантиомерни форми. Настоящото изобретение включва използването на отделните енантиомери и на смеси от енантиомерите. Енантиомерите могат да се разделят чрез методи, известни на специалиста, например чрез образуване на диастереоизомерни соли или комплекси, които могат да бъдат разделени, например чрез кристализация; чрез образуване на диастереоизомерни производни, които могат да бъдат разделени, например чрез кристализация, газовотечна хроматография или течна хроматография; селективна реакция на единия енантиомер с енантиомерноспецифичен реактив, например ензимно окисление или редукция, след което модифицираните и немодифицираните енантиомери се разделят; или газовотечна или течна хроматография в хирална среда, например върху хирален носител, например силикагел със свързан хирален лиганд или в присъствие на хирален разтворител. Понятно е, че когато желаният енантиомер е превърнат в друг химичен обект чрез един от методите за разделяне, описани по-горе, ще е необходим допълнителен етап - за освобождаване на желаната енантиомерна форма. Алтернативно специфични енантиомери

могат да се синтезират чрез асиметричен синтез, като се използват оптично активни реагенти, субстрати, катализатори или разтворители, или чрез превръщане на един енантиомер в друг чрез асиметрична трансформация.

Предпочитани съединения с формула I са N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин, N-{1-[1-(4-хлорофенил)-циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин и 1-[1-(4-хлорофенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин, включително рацемати, отделни енантиомери и техни смеси и техни фармацевтично приемливи соли.

Отделните енантиомери могат да се получат чрез енантиселективен синтез от оптично активни прекурсори или чрез разделяне на рацемичното съединение, което може да се получи, както е описано по-горе. Енантиомери на вторични амини с формула I могат също да се получат чрез получаване на рацемата на съответния първичен амин, разделяне на последния на отделните енантиомери и след това превръщане на оптично чистия енантиомер първичен амин в искания вторичен амин чрез методи, описани в GB 2098602.

Специфични примери на съединения с формула I са:

(+)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин;

(-)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин;

(+)-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин;

(-)-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин;

(+)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламин;

(-)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламин.

Хидрохлоридните соли са предпочитани във всеки случай, но също така са подходящи свободните бази и други фармацевтично приемливи соли.

Съединението с формула I може да се дава във всяка от известните фармацевтични дозирани форми. Количеството от съединението, което ще се дава, ще зависи от няколко фактора, включително възрастта на пациента, степента на заболяването и историята на заболяването на пациента и винаги ще зависи от правилната преценка на лекуващия лекар, като се има предвид,

че дозата на съединението, което ще се дава, е от 0.1 до 50 mg, предимно 1 до 30 mg на ден, еднократно или на няколко дози.

Оралните дозирани лекарствени форми са

- 5 предпочитаните за използване в настоящото изобретение и това са известните фармацевтични форми за такова приложение, например таблетки, капсули, гранули, сиропи и водни или маслени суспензии. Експципиентите, използвани при приготвянето на тези състави, са експципиентите, известни в областта на фармацевтията. Таблетки могат да се приготвят от смес на активното съединение и пълнители, например калциев фосфат; дезинтегратори, например царевично нишесте;
- 10 лубриканти, например магнезиев стеарат; свързващи вещества, например микрокристална целулоза или поливинилпирилодон и евентуално други добавки, известни в областта, които позволяват таблетиранието на сместа чрез известните методи. Ако е необходимо, върху таблетките може да се нанесе покритие, като се използват известни методи и експципиенти, които могат да включват ентросолвентно покритие, като се използва например хидрокси-пропилметилцелулозен фталат. Таблетките могат да бъдат формулирани по такъв начин, известен на специалиста в областта, че да дават продължително освобождаване на съединението на настоящото изобретение. Върху такива таблетки, ако е необходимо,
- 15 могат да се нанесат ентросолвентни покрития чрез известни методи, например като се използва целулозен ацетатфталат. По подобен начин капсули, например капсули от твърда или мека желатина, съдържащи активното вещество със или без експципиенти, могат да се приготвят чрез известни методи и ако е необходимо, да им се нанесе по известен начин ентросолвентно покритие. Съдържанието на капсулите може да се формулира, като се използват известни методи,
- 20 така че да се получи продължително освобождаване на активното съединение. Таблетките и капсулите могат да съдържат от 1 до 50 mg активно съединение, предимно от 10 до 15 mg.

- 45 Други дозирани форми за орално приложение включват, например, водни суспензии, съдържащи активното съединение във водна среда в присъствието на нетоксично суспендиращо средство като натриева карбоксиметилцелулоза, и маслени суспензии, съдържащи съединение на
- 50 настоящото изобретение в подходящо растител-

но масло, например арахисово масло. Активното вещество може да бъде формулирано в гранули със или без допълнителни ексципиенти. Гранулиите могат да се приемат директно от пациента или те могат да се прибавят към подходящ течен носител (например вода) преди да се погълнат. Гранулиите могат да съдържат дезинтегратори, например ефервесцентна двойка от киселина и карбонат или бикарбонат, за да се улесни дисперсията в течната среда.

Терапевтично активното съединение с формула I може да се формулира в състав, който пациентът да държи в устата си, така че активното вещество да се приема чрез лигавицата на устата.

Дозирани лекарствени форми за ректално приложение са известните фармацевтични форми за такова приложение, например свещички с какаово масло или полиетиленгликол.

Дозирани лекарствени форми за парентерално приложение са известните фармацевтични форми за такова приложение, например стерилни суспензии или стерилни разтвори в подходящ разтворител.

Лекарствени форми за локално приложение могат да включват матрица, в която са диспергирани фармацевтично активните съединения на настоящото изобретение, така че съединенията да са в контакт с кожата и да се прилагат трансдермално. Подходящ трансдермален състав може да се приготви чрез смесване на фармацевтично активното съединение с локален носител, като например, минерално масло, вазелин и/или восък, например парафинов восък или пчелен восък, заедно със силен трансдермален ускорител като диметилсулфоксид или пропиленгликол. Алтернативно активните вещества могат да бъдат диспергирани във фармацевтично приемлив крем, гел или мехлем. Количеството активно съединение, съдържащо се в локален състав би трябвало да бъде такова, че да се освобождава терапевтично ефективно количество от съединението в продължение на периода от време, за което съставът ще бъде върху кожата.

Терапевтичното активно съединение с формула I може да се формулира в състав, който се диспергира като аерозол в устната или носната кухина. Такива аерозоли могат да се прилагат чрез опаковка с помпа или опаковка под налягане, съдържаща летлив носител.

Терапевтично активното съединение с формула I,

използвано в метода на настоящото изобретение, може да се прилага и чрез непрекъснатата инфузия както от външен източник, например чрез интравенозна инфузия, така и от източник на съединението, поставен в тялото. Вътрешни източници включват имплантирани резервоари, съдържащи съединението, което ще се влива и което непрекъснато се освобождава, например чрез осмоза, и имплантанти, които могат да бъдат (а) течни, например маслена суспензия на съединението, което ще се влива, например под формата на слабо водоразтворими производни като додеканоатова сол или липофилен естер, или (б) твърдо вещество под формата на имплантирана подложка, например от синтетична смола или восъчен материал, за съединението, което ще се влива. Подложката може да представлява единично тяло, съдържащо цялото вещество, или серии от няколко тела, всяко от които съдържа част от съединението, което ще се освобождава. Количеството активно съединение във вътрешен източник би трябвало да е такова, че да се освобождава терапевтично ефективно количество от съединението за продължителен период от време.

В някои лекарствени форми може да е полезно съединенията на настоящото изобретение да се използват под формата на частици с много малки размери, например каквито се получават чрез флуидно смилане.

В съставите на настоящото изобретение активното съединение може да бъде, ако е необходимо, заедно с други съвместими фармакологично активни компоненти.

Изобретението предвижда още използването на съединения с формула I в производството на лекарства за лечение на разстройства при храненето, например анорексия нервоза, булимия нервоза, недостатъчно хранене, прехранване и други сродни заболявания, известни на специалистите в областта.

В друг аспект изобретението осигурява още фармацевтичен състав за лечение на анорексия нервоза, булимия нервоза, недостатъчно хранене, прехранване и други сродни заболявания, известни на специалистите в областта, включващ съединение с формула I заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

Ефикасността на съединенията с формула I при лечение на апнея по време на сън се

демонстрира чрез данните, дадени по-долу, и клинично изпитание с подходяща група хора.

За лечение на някои от разстройствата, описани в настоящото изобретение, са били използвани инхибитори на повторното усвояване на моноамини. Известно е обаче, че тези съединения имат някои недостатъци. Първо, такива съединения не са ефективни при всички пациенти. Второ, там, където съединенията са ефективни, те не могат да осигурят цялостно лечение на разстройството. Трето, съществуват много нежелани странични ефекти, известни за този тип съединения. Такива странични ефекти включват гадене, сексуални нарушения, лек световъртеж, сомнолентност, изпотяване, тремор, сухота в устата, астения, инсомния, диария, главоболие, повръщане, потиснатост, сънливост, виене на свят, треска, зачервяване или алергични реакции, артралгия, миалгия, конвулсии, хипомания и мания.

Примери за изпълнение на изобретението

Сред инхибиторите на повторно усвоява-

Таблица I

Сравнение на *in vitro* профили на инхибиране от пример 1 и 2 на повторно усвояване на моноамин и различни цитирани инхибитори на повторно усвояване на моноамин в тъкан от плъши мозък

	Ki(nM)		
	[³ H]норадреналин	[³ H]5-НТ	[³ H]допамин
Пример 1	3	18	24
Пример 2	5	26	31
Бупропион	2590	18312	409
Дезипрамин	2	200	4853
Флуоксетин	320	11	2025
Венлафаксин	196	26	2594

Резултатите са средни стойности от ≥ 3 определяния

не на монамин, сибутрамин (формула I, $R_1=CH_3$, $R_2=CH_3$) има уникален фармакологичен профил. Чрез фармакологично активните си метаболити (метаболит 1, $R_1=H$, $R_2=CH_3$ във формула I и метаболит 2, $R_1=H$, $R_2=H$ във формула I) сибутрамин инхибира повторното усвояване на всички три моноамини, с което се различава от селективните инхибитори на серотонин (5-НТ), например флуоксетин, селективни инхибитори на повторно усвояване на норадреналин, например дезипрамин, селективни инхибитори на повторно усвояване на допамин, например бупропион и инхибитори на повторно усвояване на серотонин-норадреналин, например венлафаксин (таблица 1).

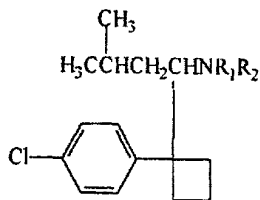
Тази уникална комбинация от фармакологични действия нарежда сибутрамин и другите съединения с формула I като ефективни при лечение на анорексия нервоза, булимия нервоза, недостатъчно хранене и прехранване.

Анализите по-долу са проведени по начина, описан в WO 1998/041528.

Пример 1. $R_1=H$, $R_2=CH_3$ във формула I
Пример 2. $R_1=H$, $R_2=H$ във формула I

Патентни претенции

1. Използване на N-заместени производни на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин с формула I



включително на негови енантиомери и фармацевтично приемливи соли, в която формула R_1 и R_2 са независимо един от друг H или метил, при производството на лекарство за лечение на разстройства при храненето.

2. Използване съгласно претенция 1, при което разстройството на хранене е анорексия нервоза, булимия нервоза, недостатъчно хранене, прехранване и други подобни разстройства, известни на специалиста в областта.

3. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което съединението с формула I е N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин хидрохлорид.

4. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което съединението с формула I е N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин хидрохлорид монохидрат.

5. Използване съгласно претенция 1 или 2, при което съединението е:

(+)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин;

(-)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин;

(+)-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин;

(-)-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин;

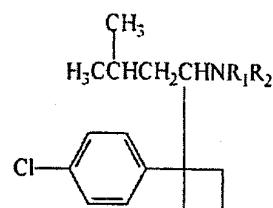
(+)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламин;

(-)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламин;

или тяхна фармацевтично приемлива сол.

6. Фармацевтичен състав за лечение на разстройства при храненето, характеризиращ се

с това, че включва терапевтично ефективно количество от съединение с формула I



включително на негови енантиомери и фармацевтично приемливи соли, в която формула R_1 и R_2 са независимо един от друг H или метил, заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

7. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че разстройството на хранене е анорексия нервоза, булимия нервоза, недостатъчно хранене, прехранване и други подобни разстройства, известни на специалиста в областта.

8. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че съединението с формула I е N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)-циклобутил]-3-метилбутиламин хидрохлорид.

9. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че съединението с формула I е N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин хидрохлорид монохидрат.

10. Фармацевтичен състав съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че съединението е избрано от:

(+)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин;

(-)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламин;

(+)-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин;

(-)-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутиламин;

(+)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламин;

(-)-N-{1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламин;

или тяхна фармацевтично приемлива сол.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: Е. Синкова