

**CIKLIKUS KVATERNER AMMÓNIUMVEGYÜLETEK**  
**ALKALMAZÁSA KÖHÖGÉS ELLENT GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK**  
**ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

K i v o n a t

A találmány tárgya a (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, geometriai izomerje, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására – a képletben

n jelentése 0-4 értékű egész szám,  $R_1$  és E jelentése – többek között –  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$  általános képletű csoport, ahol a képletben  $R_2-R_6$  és  $R_{16}$  jelentése – többek között – hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxilcsoport, p jelentése 0-8 értékű egész szám és q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a ~~konjugált aromás~~ (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ~~ahol~~ <sup>amely</sup> ~~szubsztituálva lehet.~~

~~$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluor-, carboxil-, hidrogén-, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos~~

~~alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-,  
1-6 szénatomos tioalkil-, aril- vagy  $N(R_{13}-R_{14})$ -csoport, ahol  
 $R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,  
acetil-, metánszulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és  
Z jelentése  $CH$ -,  $CH_2$ -csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z  
közvetlenül kapcsolódhat X-csoporthoz, amikor Z jelentése  $CH$ -  
csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoporthoz, amikor Z  
jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat  $R_{15}$ -cso-  
porthoz, amikor Z jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen  
kötés Z-csoporthoz,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos  
alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport,  
és X jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor Z jelentése A-  
csoportban nitrogénatom és X jelentése egy közvetlen kötés Z-  
csoporthoz;~~

Y jelentése a (I) általános képletű nitrogéntartalmú hete-  
rociklusos gyűrű bármely szénatomján egy csoport és jelentése -  
többek között - hidrogénatom vagy  $-CH_2-R_{16}$ -csoport, ahol

$R_{16}$  jelentése - többek között - hidrogénatom vagy  
hidroxilcsoport,

$An^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savad-  
dációs sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható só anionja, az-  
zal a feltétellel, hogy amikor Y jelentése nem a (II) általános  
képletű csoport, akkor  $R_1$  és E nem lehet egyszerre  $-CH_2-R_{16}$ -  
csoport.

A találmány tárgya továbbá a (I) általános képletű vegyület  
- a képletben n értéke 2,  $R_1$  és E jelentése egyaránt  $-CH_2-R_{16}$ -  
csoport, ahol  $R_{16}$  jelentése függetlenül hidrogénatom, hidroxil-,  
1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos

alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport és  $An^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion – vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, metabolikus prekursora vagy elővegyülete alkalmazása.

A találmány tárgyát képezik továbbá az itt ismertetett vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és ezek alkalmazásai.

PR

jelölő szim (I), (II) ill. képlek

AL

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

## KÖZZÉTÉTELI RÉLDÁNY

CIKLIKUS KVATERNER AMMÓNIUMVEGYÜLETEK ALKALMAZÁSA  
KÖHÖGÉS ELLENI GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Egy hatásos köhögés elleni hatóanyagot, így például kodeint tartalmazó, hagyományos köhögés elleni készítményeket régóta alkalmaznak a köhögések tüneti enyhítésére. Azonban a kodein számos nemkívánatos mellékhatással rendelkezik.

Ennek megfelelően a találmány köhögés elleni aktivitással rendelkező vegyületekre és gyógyászati készítményekre vonatkozik, és a találmány szerinti vegyületek vagy gyógyászati készítmények hatásos mennyisége adagolásával eljárást tesz lehetővé köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére ilyen kezelésre vagy megelőzésre szoruló melegvérű állatokban.

Találmányunk megoldja a technika jelenlegi állása mellett fennálló problémákat, mivel köhögés elleni aktivitással rendelkező vegyületeket és gyógyászati készítményeket ismertet, és eljárást tesz lehetővé ezeknek melegvérű állatoknak, ezen belül embereknek történő adagolására. A találmány olyan kvaterner ammóniumvegyületekre vonatkozik, amelyekről úgy találtuk, hogy alkalmazhatók köhögés kezelésében és/vagy megelőzésében.

Egyrészről a találmány bizonyos kvaterner ammóniumvegyületek hatóanyagként köhögés kezelésében és/vagy megelőzésében történő alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmény előállítá-

állításában való alkalmazására vonatkozik melegvérű állatokban, ezen belül emberekben.

A találmány másrésztől eljárást tesz lehetővé köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére melegvérű állatokban, ezen belül emberekben, amely eljárás szerint egy arra szoruló melegvérű állatnak bizonyos kvaterner ammóniumvegyületeket adagolunk.

A találmány továbbá bizonyos, melegvérű állatokban, ezen belül emberekben köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazható új kvaterner ammóniumvegyületekre vonatkozik.

A találmány továbbá gyógyászati készítményt ismertet köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére; az említett gyógyászati készítmény bizonyos új kvaterner ammóniumvegyületek hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot, hígítószeret vagy segédanyagot tartalmaz.

A következőkben röviden ismertetjük az ábrákat:

az 1. ábra a köhögés meghatározására alkalmazott kísérleti készülék felépítését bemutató folyamatábra; és

a 2A és 2B ábrák differenciális nyomásátalakítóból származó nyomásváltozások kiterjesztett tartományú felvételei citromsav aeroszollal történő kezelés során tengerimalacok által mutatott karakterisztikus válaszreakciók alatt.

A következőkben részletesen ismertetjük találmányunkat.

A jelen leírásban alkalmazva a következő szakkifejezések az alábbiakban ismertetett jelentésekkel rendelkeznek.

Az „alkil” kifejezés jelentése elágazó vagy elágazás nélküli szénhidrogén-töredék, amely meghatározott számú szénatomot tartalmaz, és egy kapcsolódási pontja van. A példák körébe tartozik az n-propil- (3 szénatomos alkil-), az izopropil-(szintén

3 szénatomos alkil-) és a terc-butil-csoport (1-4 szénatomos alkilcsoport).

Az „alkoxialkil” kifejezés jelentése egy alkoxicssoporttal helyettesített alkiléncsoport. Például a metoxietil- $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-)$  és az etoximetil-csoport  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-)$  csoport egyaránt 3 szénatomos alkoxialkil-csoportok.

Az „alkilén” kifejezés jelentése olyan kétvegyértékű csoport, amely egy elágazó vagy elágazás nélküli szénhidrogéntöredék, amely meghatározott számú szénatomot tartalmaz és két kapcsolódási ponttal rendelkezik. Egy példa a propilén-csoport  $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$  csoport, amely egy 3 szénatomos alkilén-csoport.

Az „aralkil” kifejezés jelentése olyan alkiléncsoport, ahol a kapcsolódási pontok egyike egy arilcsoportéhoz kapcsolódik. Egy példa a benzilcsoport  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-)$  csoport, amely egy 7 szénatomos aralkilcsoport.

Az „alkanoiloxi” kifejezés jelentése egy olyan észter-szubsztituens, ahol a kapcsolódási pont a molekulához az éteroxigénatom. A példák körébe tartozik a propanoiloxi- $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-)$  csoport, egy 3 szénatomos alkanoiloxi-csoport és az etanoiloxi-csoport  $(\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-)$  csoport, egy 2 szénatomos alkanoiloxi-csoport.

Az „alkoxi” kifejezés jelentése egy alkilcsoporttal helyettesített O-atom, például a metoxicssoport  $(\text{OCH}_3-)$  csoport, amely egy 1 szénatomos alkoxicssoport.

Az „alkoxikarbonil” kifejezés jelentése egy észter-szubsztituens, ahol a molekulához a kapcsolódási pont a karbonilcsoport szénatomja. A példák körébe tartozik az etoxi-

karbonil- ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ -csoport), amely egy 3 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport és a metoxikarbonil-csoport ( $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$ -csoport), egy két szénatomos alkoxikarbonil-csoport.

Az „aril” kifejezés jelentése olyan aromás csoport, amely legalább egy konjugált pi-elektronrendszerrel rendelkező gyűrűből áll és ennek körébe tartoznak a karbociklusos aril-, a heterociklusos aril- (amelyek heteroaril-csoportokként is ismertek) és a biaril-csoportok, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített lehet. A karbociklusos arilcsoportok általában előnyösek a találmány szerinti olyan vegyületekben, ahol a fenil- és a naftilcsoportok előnyös karbociklusos arilcsoportok.

A „cikloalkil” kifejezés jelentése egy teljesen szénatomokból álló gyűrű, amely lehet telített vagy telítetlen és monociklusos, biciklusos vagy triciklusos. Egy példa a ciklopentenil-csoport ( $\text{C}_5\text{H}_7$ -csoport), amely egy 5 szénatomos telítetlen cikloalkilcsoport.

A „karbociklusos” kifejezés jelentése egy gyűrű, amely lehet akár egy aril-, akár egy cikloalkil-gyűrű, mindkettő a fent meghatározottak szerint.

A „tioalkil” kifejezés jelentése egy alkilcsoport által helyettesített kénatom, például tiometil-csoport ( $\text{CH}_3\text{S}$ -csoport), amely egy 1 szénatomos tioalkil-csoport.

A találmány által kezelendő köhögés eredete nincs konkrétan korlátozva, és ennek körébe tartozhat lényegében bármely légúti rendellenesség, így például krónikus elzáródásos tüdőbetegség, tuberkulózis, bronchitis, légúti rosszindulatú betegségek, asztma, allergia, tüdőfibrózis, légúti gyulladás,

emphysema, pneumónia, tüdőrák, idegen testek jelenléte, kiszáradt torok, közönséges nátha, influenza, légúti fertőzés, bronchoconstrictio (hörgőelzáródás), irritáló anyagok belégzése, dohányos köhögés, krónikus nem-produktív köhögés, neoplasztikus köhögés, angiotenzin-átalakító enzim (ACE) inhibitor-terápia miatti köhögés stb. A köhögés előfordulhat ismert ok nélkül is.

A találmány bizonyos kvaterner ammóniumvegyületeket és azok köhögés elleni hatóanyagokkénti alkalmazását ismerteti. A találmány azon a felismerésen alapul, hogy a (I) általános képletű kvaterner ammóniumvegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sói, észterei, amidjai, komplexei, kelátjai, szolvátjai, sztereoizomerjei, sztereoizomer-elegyei, geometriai izomerjei, kristályos vagy amorf formái, bomlástermékei, bomlási prekursorai vagy elővegyületei alkalmazhatók köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére melegvérű állatokban, ezen belül emberekben.

Ennélfogva egyrészről a találmány eljárást tesz lehetővé köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére melegvérű állatokban; az eljárás szerint egy arra szoruló melegvérű állatnak a (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, geometriai izomerje, kristályos vagy amorf formája, bomlásterméke, bomlási prekursora vagy elővegyülete gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk, ahol a képletben

n jelentése 0-4 értékű egész szám,  $R_1$  és E jelentése függetlenül  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}-$  vagy a (II) általános képletű csoport, ahol a képletben

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

p jelentése 0-8 értékű egész szám és

q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil-, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos tioalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril- vagy  $\text{N}(\text{R}_{13}-\text{R}_{14})$ -csoport, ahol

$R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetil-, metánszulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

Z jelentése  $\text{CH}-$ ,  $\text{CH}_2$ -csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z közvetlenül kapcsolódhat X-csoportához, amikor Z jelentése  $\text{CH}$ -csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoportához, amikor Z jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat  $\text{R}_{15}$ -csoportához, amikor Z jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen kötés Z-csoportához,  $\text{R}_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzil-

csoport, és X jelentése N-R<sub>6</sub>-csoport, kivéve amikor Z jelentése A-csoportban nitrogénatom és X jelentése egy közvetlen kötés Z-csoportához;

Y jelentése a (I) általános képletű nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű bármely szénatomján egy csoport és jelentése függetlenül hidrogénatom, -CH<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>- vagy a (II) általános képletű csoport, ahol

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> és R<sub>16</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

p jelentése 0-8 értékű egész szám és

q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> és R<sub>12</sub> jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil-, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril vagy N(R<sub>13</sub>,R<sub>14</sub>)-csoport, ahol R<sub>13</sub> és R<sub>14</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-, metánszulfonil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Z jelentése CH-, CH<sub>2</sub>-csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z közvetlenül kapcsolódhat X-csoportához, amikor Z jelentése CH-csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoportához, amikor Z jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat R<sub>15</sub>-csoportához, amikor Z

jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport, és X jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor Z jelentése A-csoportban nitrogénatom és X jelentése egy közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $An^-$  jelentése egy gyógyászati lag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászati lag elfogadható só anionja, azzal a feltétellel, hogy amikor Y jelentése nem a (II) általános képletű csoport, akkor  $R_1$  és E nem lehet egyszerre  $-CH_2-R_{16}-$  csoport.

Egy előnyös kiviteli alakban a találmány tárgya fent, az első vonatkozásban ismertetett alkalmazás, ahol n értéke 1 vagy 2 a (I) általános képletű molekulában.

Egy további előnyös kiviteli alakban a találmány tárgya fent, az első vonatkozásban ismertetett alkalmazás, ahol Y jelentése a (II) általános képletű csoport.

Egy további előnyös kiviteli alakban a találmány tárgya fent, az első vonatkozásban ismertetett alkalmazás, ahol p értéke 0, és q értéke 0.

Egy további előnyös kiviteli alakban a találmány tárgya fent, az első vonatkozásban ismertetett alkalmazás, ahol A jelentése a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) vagy (X) általános képletű csoport.

Egy további előnyös kiviteli alakban a találmány tárgya fent, az első vonatkozásban ismertetett alkalmazás, ahol  $R_1$  és E jelentése egyaránt  $-CH_2-R_{16}-$  csoport.

Egy további előnyös kiviteli alakban a találmány tárgya fent, az első vonatkozásban vagy bármely előző előnyös vonatko-

zásban ismertetett alkalmazás, ahol A jelentése a (III), (IV) vagy (V) általános képletű csoport.

A találmány eljárást is lehetővé tesz köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére melegvérű állatokban, az eljárás szerint az arra szoruló melegvérű állatnak a (I/A) általános képletű vegyület, annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, bomlásterméke, bomlási prekursora vagy elővegyülete gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk, ahol a képletben  $n$  értéke 2,  $R_1$  és E jelentése egyaránt  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$ -csoport, ahol  $\text{R}_{16}$  jelentése függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport, és  $\text{An}^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion.

A találmány továbbá eljárást tesz lehetővé egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére, az eljárás szerint egy arra szoruló melegvérű állatnak a (I/A) általános képletű, (I/A) szerkezeti képletű, N-metil-bupivakain-klorid kémiai nevű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk - a képletben  $n$  értéke 2,  $R_1$  jelentése  $\text{CH}_3$ -csoport, E jelentése  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ -csoport és  $\text{An}^-$  jelentése klorid-anion.

A találmány továbbá eljárást tesz lehetővé egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére, az eljárás szerint egy arra szoruló melegvérű állatnak a (I) általános képletű, (I/A) szerkezeti képletű, N-metil-mepivakain-klorid kémiai nevű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk - a képletben

n értéke 2, R<sub>1</sub> jelentése CH<sub>3</sub>-csoport, E jelentése CH<sub>3</sub>-csoport és An<sup>-</sup> jelentése klorid-anion.

A találmány továbbá eljárást tesz lehetővé egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére, az eljárás szerint egy arra szoruló melegvérű állatnak a (I) általános képletű, (I/B) szerkezeti képletű, N-metil-vadokain-klorid kémiai nevű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk - a képletben

An<sup>-</sup> jelentése klorid-anion.

A találmány tárgya továbbá a (I) általános képletű, az első vonatkozásban meghatározott vegyület hatóanyagkénti alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

A találmány tárgya továbbá a (I/A) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereo-

izomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete - a képletben  $n$  értéke 2,  $R_1$  és  $E$  jelentése egyaránt  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$  csoport, ahol  $\text{R}_{16}$  jelentése függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport, és  $\text{An}^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion - alkalmazása hatóanyagként egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

A találmány tárgya továbbá a N-metil-bupivakain-klorid, az N-metil-mepivakain-klorid és N-metil-vadokain-klorid közül kiválasztott vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása hatóanyagként egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (I) általános képletű új, ciklikus kvaterner ammóniumvegyületek, és azok gyógyászatilag elfogadható sói, észterei, amidjai, komplexei, kelátjai, szolvátjai, sztereoizomerjei, sztereoizomer-elegyei, geometriai izomerjei, kristályos vagy amorf formái, metabolitjai, bomlási prekursorai vagy elővegyületei - a képletben  $n$  jelentése 0-4 értékű egész szám,  $R_1$  és  $E$  jelentése egymástól függetlenül  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$ -csoport vagy a (II) általános képletű csoport,

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

$p$  jelentése 0-8 értékű egész szám és

$q$  jelentése 0-8 értékű egész szám,

$A$  jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril- vagy  $N(R_{13}, R_{14})$ -csoport, ahol

$R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetil-, metánszulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$Z$  jelentése  $CH$ -,  $CH_2$ -csoport,  $O$ -,  $N$ - vagy  $S$ -atom, ahol  $Z$  közvetlenül kapcsolódhat  $X$ -csoporthoz, amikor  $Z$  jelentése  $CH$ -csoport vagy  $X$  lehet egy közvetlen kötés  $Z$ -csoporthoz, amikor  $Z$  jelentése  $N$ -atom, vagy  $Z$  közvetlenül kapcsolódhat  $R_{15}$ -csoporthoz, amikor  $Z$  jelentése  $N$ -atom és  $X$  jelentése nem közvetlen kötés  $Z$ -csoporthoz,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzil-csoport, és  $X$  jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor  $Z$  jelentése  $A$ -csoportban nitrogénatom és  $X$  jelentése egy közvetlen kötés  $Z$ -csoporthoz;

Y jelentése a (I) általános képletű nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű bármely szénatomján egy csoport és jelentése függetlenül hidrogénatom,  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}-$  vagy a (II) általános képletű csoport, ahol

$\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  és  $\text{R}_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

p jelentése 0-8 értékű egész szám, és

q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$  és  $\text{R}_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril vagy  $\text{N}(\text{R}_{13}, \text{R}_{14})$ -csoport, ahol  $\text{R}_{13}$  és  $\text{R}_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-, metánszulfonil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Z jelentése  $\text{CH}-$ ,  $\text{CH}_2$ -csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z közvetlenül kapcsolódhat X-csoporthoz, amikor Z jelentése  $\text{CH}$ -csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat  $\text{R}_{15}$ -csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $\text{R}_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport, és X je-

lentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor  $Z$  jelentése A-csoportban nitrogénatom és  $X$  jelentése egy közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $An^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion, azzal a feltétellel, hogy

(a) amikor  $Y$  jelentése nem a (II) általános képletű csoport, akkor  $R_1$  és  $E$  nem lehet egyszerre  $-CH_2-R_{16}$ -csoport és

(b) amikor  $n$  értéke 0, 1 vagy 2, és  $p$  értéke 0 vagy 1, és  $q$  értéke 0 vagy 1, akkor  $A$  jelentése a (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport.

A találmány továbbá gyógyászati készítményt ismertet köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére; az említett készítmény egy új, (I) általános képletű kvaterner ammóniumvegyületet, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját, észterét, amidját, komplexét, kelátját, szolvátját, sztereoizomerjét, sztereoizomer-elegyét, geometriai izomerjét, kristályos vagy amorf formáját, metabolitját, bomlási prekursorát vagy elővegyületét és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot, hígítószeret vagy segédanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a megfelelő amino-prekursorok közvetlen kvaternerizációjával egy megfelelő alkilhalogeniddel. Például N-metil-bupivakain-kloridot bupivakain (kereskedelmi forgalomban például a Sigma-Aldrich vállalatától kapható) metil-kloriddal történő kezelésével szintetizálhatunk. Hasonlóan, N-metil-bupivakain-jodidot bupivakain (a kereskedelmi forgalomban például a Sigma-Aldrich vállalatától kapható) metil-jodiddal történő kezelésével szintetizálhatunk. Kvaterner mepivakain, így például N-metil-mepivakain-klorid és

N-metil-mepivakain-jodid hasonlóan előállítható mepivakainból és metil-kloridból vagy metil-bromidból. Analóg módon kvaterner vadokain szintetizálható vadokain (e vegyület és más, közeli rokonságban álló vegyületek előállítási eljárásait a 4,353,914 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik) a megfelelő alkil-halogeniddal történő kezelésével. N-metil-vadokain-klorid ezért szintetizálható vadokain metil-kloriddal történő reagáltatásával.

Alternatív eljárásként a találmány szerinti vegyületek előállíthatók ismert szintézis-eljárásokkal analóg módon (lásd: például a 614,154 számú belga szabadalmi leírást, amely a 1779/71 számú svéd szabadalomról származik, amely tartalmára ezúton referenciaként hivatkozunk). Egy hagyományos szintézis-eljárás három lépésből áll és a következők szerint ismertethető (amint az előbb említett szabadalmi leírásban, lásd még: T. Takahashi, J. Okada, M. Hori, A. Kato, K. Kanematsu és Y. Yamamoto, *J. Pharm. Soc. Japan*, 76, 1180-6 (1956.))

Az első lépésben egy aromás amint klóracetil-kloriddal egy megfelelő oldószerben, így például diklórmétánban és trietilamin jelenlétében reagáltatunk. A reakciót alacsony hőmérsékleten ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) hajtjuk végre, és a kívánt terméket hagyományos szerves kémiai eljárásokkal nyerjük ki a reakcióelegyből, és azt szükség esetén kromatográfiás eljárásokkal tisztíthatjuk. A második lépésben a fenti klórozott származékot egy megfelelő ciklikus terciér aminnal egy oldószerben, így például metanolban, egy katalizátorral (például kálium-jodiddal) reagáltathatjuk, így a kvaterner ammóniumsót kapjuk. A klórozott intermedier reagálhat egy szekunder aminnal is, így a megfelelő

tercier amint kapjuk, amelyet azután tovább reagáltatunk egy klórozott származékkal, így kvaterner ammóniumsót kapunk.

Az itt ismertetett szintézis-eljárások, különösen együtt a szakterületen meglévő általános tudással, elegendő útmutatást biztosítanak a szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára a találmány szerinti vegyületek szintézise, izolációja és tisztítása végrehajtásához.

Felismerhető, hogy legalább egy királis centrum van a találmány körén belül alkalmazott vegyületekben, és ennél fogva az ilyen vegyületek különböző sztereoizomer-formákban léteznek. Célunk a különböző sztereoizomerek a találmány körébe foglalása. Bár a vegyületek előállíthatók racemátokként és megfelelően alkalmazhatók ilyenekként, kívánt esetben ismert eljárásokkal az egyes enantiomerek is izolálhatók vagy kedvezményezetten szintetizálhatók. Célunk az ilyen racemátok és egyedi izomerek és azok elegyeinek a találmány körébe foglalása. Képződésük esetén a tiszta enantiomer-formák preparatív királis HPLC alkalmazásával izolálhatók. Kívánt esetben a szabad bázis ismert eljárásokkal monohidroklorid-sóvá, azután kívánt esetben szervetlen vagy szerves savakkal történő reagáltatással más savaddíciós sókká alakítható. Savaddíciós sók előállíthatók áttelelesen is egy savaddíciós sónak a kezdeti só anionjánál erősebb savval történő reagáltatásával.

A találmány magában foglalja a (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit, észtereit, amidjait, komplexeit, kelátjait, szolvátjait, kristályos vagy amorf formáit, metabolitjait, bomlási prekursorait vagy elővegyületeit is. Gyógyászatilag elfogadható észterek és amidok előállíthatók

sorrendben egy hidroxil- vagy amino-funkciós csoport egy gyógyászatilag elfogadható szerves savval, például az alábbiakban ismertetett savval történő reagáltatásával. Az elővegyület kémiaailag módosított hatóanyag, és lehet biológiailag inaktív annak hatáshelyén, de amelyet egy vagy több enzimatis és más *in vivo* folyamat az alap-bioaktív formává bont vagy módosít. Általában az elővegyület eltérő farmakokinetikai profillal rendelkezik, mint az alapvegyület, úgy, hogy például az könnyebben szívódik fel a nyálka-epitheliumon keresztül, jobb sóképzési vagy oldhatósági tulajdonságai vannak és/vagy jobb szerkezeti stabilitással (például megnövekedett plazma-felezési idővel) rendelkezik.

A szakember felismeri, hogy egy alapvegyület kémiai módosításai egy elővegyületet eredményezve a következőket foglalják magukban: (1) terminális észter- vagy amidszármazékok, amelyek érzékenyek észterázok vagy lipázok általi hasításra, (2) terminális peptidek, amelyek specifikus vagy nem specifikus proteázok által felismerhetők, vagy (3) azon származékok, amelyek az elővegyület hatáshelyen membrán-szelekción keresztüli felhalmozódását okozzák, és ezen eljárások kombinációi. Hagyományos eljárásokat ismertet elővegyület-származékok kiválasztására és előállítására a H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985.) szakirodalmi hivatkozás. A szakember jártas elővegyületek előállításában és ismeri a fogalom jelentését.

Egy további kiviteli alakban a találmány készítményeket ismertet, amelyek a fent ismertetett, találmány szerinti vegyület keverékként vagy másként kapcsolatba hozva egy több közömbös vivőanyaggal, segédanyaggal és hígítószerrel, továbbá ki-

vánt esetben adott esetben alkalmazott összetevőkkel együtt tartalmazza. A közömbös vivőanyagok körébe tartozik bármely anyag, amely nem bomlik le vagy a találmány szerinti vegyülettel kovalens kötés útján egyébként nem reagál. Ennélfogva a találmány a fent ismertetett, találmány szerinti vegyületet egy gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal, segédanyaggal vagy hígítószerrel keverékként tartalmazó gyógyászati vagy állatorvosi készítményre (a továbbiakban egyszerűen gyógyászati készítményre) vonatkozik. A találmány továbbá a fent ismertetett, találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét egy gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal együtt tartalmazó gyógyászati készítményre vonatkozik.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek bármely formában, amely lehetővé teszi a készítménynek a páciens részére történő beadását. Például a készítmény lehet szilárd, folyékony vagy gáz (aeroszol) formában. Tipikus adagolási módok körébe tartoznak – korlátozás nélkül – az orális, a helyi, a parenterális, a szublingvális, a rektális, a vaginális és az intranazális adagolások. A „parenterális” kifejezés a jelen leírásban alkalmazva magában foglalja a szubkután injekciókat, az intravénás, az intramuszkuláris, az epidurális, az intraster-nális (szegycsonti) injekciós vagy infúziós technikákat. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket úgy formuláljuk, hogy lehetővé tegye az abban lévő hatóanyagok a páciensnek történő adagolása utáni biológiai hozzáférhetőségét. A páciensnek adagolandó készítmények lehetnek egy vagy több dózisegységformájúak, ahol például egy tabletta, kapszula vagy kapszulaszerű ostya lehet egy egyszeres dózisegység és aeroszol-for-

mában a találmány szerinti tároló több dózisegységet tartalmazhat.

A gyógyászati készítmények előállításában alkalmazott anyagoknak gyógyszerészetileg tisztának és az alkalmazott mennyiségekben nem-toxikusnak kell lenniük. A találmány szerinti készítmények egy konkrét kívánt hatásra ismert egy vagy több vegyületet (hatóanyagot) tartalmazhatnak. Az átlagos szakember számára nyilvánvaló, hogy a készítményben a hatóanyag(ok) optimális dózisa különböző tényezőktől függ. A lényeges tényezők körébe tartoznak – korlátozás nélkül – az alany (például ember) típusa, a hatóanyag konkrét formája, az adagolás módja és az alkalmazott készítmény.

Általában a gyógyászati készítmény egy itt ismertetett találmány szerinti vegyületet egy vagy több vivőanyaggal keverten tartalmaz. A vivőanyag(ok) lehet(nek) szemcsések, úgy, hogy a készítmények például tabletta vagy por formájában vannak. A vivőanyag(ok) lehet(nek) folyékonyak, például orális szirup vagy injektálható folyadék-készítmények esetében. Továbbá, a vivőanyag(ok) lehet(nek) gázok, például belégzéses alkalmazásra szolgáló aeroszol-készítmény előállítása érdekében.

Amikor orális adagolás a cél, a készítmény előnyösen vagy szilárd vagy folyékony formában van, ahol a félszilárd, fél-folyadék, szuszpenzió és gél-formák itt a szilárdnak vagy folyékonnak tekintett formák körébe tartoznak.

Orális adagolásra szilárd készítményként a készítmény formulálható porrá, granulátummá, préselt tablettává, pirulává, kapszulává, kapszulaszerű ostyává, rágógumivá, ostyává, rombusztablettává vagy hasonló formává. Az ilyen szilárd készítmény

mény tipikusan egy vagy több közömbös hígítóanyagot vagy ehető vivőanyagot tartalmaz. Továbbá, a következő egy vagy több segédanyag lehet jelen: kötőanyagok, így például szirupok, arab-mézga, szorbitol, polivinil-pirrolidon, karboximetil-cellulóz, etil-cellulóz, mikrokristályos cellulóz, tragakant gumi vagy zselatin és ezek elegyei; segédanyagok, így például keményítő, laktóz vagy dextrinek, szétesést elősegítő szerek, így például alginsav, nátrium-alginát, Primogél, kukoricakeményítő és hasonlók; kenőanyagok, így például magnézium-sztearát vagy Sterotex; töltőanyagok, így például laktóz, mannitolok, keményítő, kalcium-foszfát, szorbitol, metil-cellulóz és ezek elegyei; kenőanyagok, így például magnézium-sztearát; nagy molekulatömegű polimerek, így például polietilén-glikol, nagy molekulatömegű zsírsavak, így például sztearinsav, szilika, nedvesítőszer, így például nátrium-lauril-szulfát; pergetőszer, így például kolloidális szilícium-dioxid; édesítőszer, így például szacharóz vagy szacharin; egy ízesítőszer, így például borsmenta, metil-szalicilát vagy narancs ízesítés és egy színezőanyag.

Amikor a készítmény kapszula formájában, így például zselatin kapszula formájában van, az a fenti típusú anyagokon kívül egy folyékony vivőanyagot, így például polietilén-glikolt vagy zsírolajat tartalmaz.

A készítmény lehet folyadék, így például elixír, szirup, oldat, vizes vagy olajos emulzió vagy szuszpenzió formájában, vagy akár száraz porok formájában, amelyek vízzel és/vagy más folyékony közeggel alkalmazás előtt ismételten összeállíthatók. A folyadék szolgálhat például orális adagolásra vagy injekció

útján történő eljuttatásra. Amikor a cél az orális adagolás, az előnyös készítmények a találmány szerinti vegyületeken kívül egy vagy több édesítőszert, sűrítő anyagot, tartósítószert (például alkil-p-hidroxibenziátot), festéket/színanyagot és ízfokozó szert (ízanyagot) tartalmaznak. Injekciós adagolásra szánt készítménybe egy vagy több felületaktív anyagot, tartósítószert (például alkil-p-hidroxibenzoátot), nedvesítőszert, diszpergálószert, szuszpendáló szert (például szorbitolt, glükózt vagy más cukorszirupokat), puffert, stabilizátort vagy izotón anyagot foglalhatunk. Az emulgeálószer lehet lecitin vagy szorbitol-monooleát.

A találmány szerinti folyékony gyógyászati készítmények, legyenek akár oldatok, szuszpenziók vagy más hasonló formájúak, tartalmazhatnak egy vagy több további adjuvánst a következőkből: steril hígító anyagok, így például injektálásra szolgáló víz, sóoldat, előnyösen fiziológiás sóoldat, Ringer-féle oldat, izotóniás nátrium-klorid, rögzített olajak, így például szintetikus mono- vagy digliceridek, amelyek oldószerként vagy szuszpendáló közegként szolgálhatnak, polietilén-glikolok, glicerin, propilén-glikol vagy más oldószerek, baktériumellenes anyagok, például benzil-alkohol vagy metil-paraben, antioxidánsok, így például aszkorbinsav vagy nátrium-biszulfit, kelátképző szerek, így például etiléndiamin-tetraecetsav, pufferek, így például acetátok, citrátok vagy foszfátok és a tónus beállítására szolgáló szerek, így például nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítmény zárható ampullákba, tárolható fecskendőkben vagy sokdózisos, üvegből vagy műanyagból készült üve-

gecskébe zárható. A fiziológiás sóoldat előnyös adjuváns. Egy injektálható gyógyászati készítmény előnyösen steril.

Akár a parenterális, akár az orális adagolásra szánt folyékony készítményeknek a találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét kell tartalmazniuk, hogy megfelelő dózist kapjunk. Tipikusan ez a mennyiség a készítményben a találmány szerinti vegyület legalább 0,01%-a. Amikor orális adagolásra szánjuk, ez a mennyiség a készítmény tömegének 0,1%-a és 70%-a között változhat. Előnyös orális készítmények a találmány szerinti hatóanyagból körülbelül 4-50%-ot tartalmaznak. A találmány szerinti előnyös készítmények és preparátumok előállítására úgy történik, hogy egy parenterális dózisegység a hatóanyagból 0,01-10 tömeg% mennyiséget tartalmaz.

A gyógyászati készítmény szolgálhat helyi adagolásra, amely esetben a vivőanyag megfelelően egy oldat, emulzió, kenőcs, krém vagy gél bázis. A bázis például tartalmazhat a következők közül egyet vagy többet: petrolátum, lanolin, polietilén-glikolok, méhviasz, ásványi olaj, hígító anyagok, így például víz és alkohol és emulgeáló szerek és stabilizáló szerek. Egy helyi adagolásra szolgáló gyógyászati készítményben sűrítő anyagok lehetnek jelen. Ha azt transzdermális adagolásra szánjuk, a készítmény lehet egy transzdermális tapasz vagy egy iontoforézis-eszköz. A helyi készítmények tartalmazhatnak a találmány szerinti vegyületből körülbelül 0,1-25 vegyes%-ot (tömeg/térfogat%).

A készítmény szolgálhat rektális adagolásra, például kúp formájában, amely a végbélben megolvad és felszabadítja a hatóanyagot. A rektális adagolásra szolgáló készítmény megfelelő,

nem irritáló segédanyagként olajos bázist tartalmazhat. Ilyen bázisok körébe tartozik – korlátozás nélkül – a lanolin, a kakaóvaj és a polietlén-glikol. Az alacsony olvadáspontú viaszok előnyösek egy kúp előállítására, ahol zsírsav-gliceridek és/vagy kakaóvaj elegyei megfelelő viaszok. A viaszok megolvaszthatók és azokban a találmány szerinti vegyület keveréssel homogéneen diszpergálható. Az olvadt homogén elegyet azután megfelelően méretezett öntőformákba öntjük és hűlni, ezáltal pedig szilárdulni hagyjuk.

A készítmény tartalmazhat különböző anyagokat, amelyek a szilárd vagy folyadék dózisegység fizikai formáját módosítják. Például a készítmény tartalmazhat olyan anyagokat, amelyek a hatóanyagok körül bevonó héjat képeznek. Azon anyagok, amelyek bevonó héjat képeznek, tipikusan közömbös anyagok és kiválaszthatók például a cukor, a sellak és más bélben olvadó bevonatot képző szerek közül. Alternatív megoldásként a hatóanyagok zselatinkapszulába vagy kapszulaszerű ostyába zárhatók.

A készítmény szilárd vagy folyadék formában tartalmazhat olyan anyagot, amely a találmány szerinti vegyülethez kötődik és ezáltal a hatóanyagok eljuttatását segíti. Megfelelő, e képességgel rendelkező anyagok a monoklón vagy poliklón antitestek, egy protein vagy egy liposzóma.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény állhat gáz halmazállapotú dózisegységekből, például az lehet egy aeroszol formájában. Az „aeroszol” kifejezést a kolloidális természetűektől nagynyomású csomagolásokban lévő rendszerekig különböző rendszerek megjelölésére alkalmazzuk. Az eljuttatás történhet egy cseppfolyósított vagy sűrített gáz útján vagy egy megfelelő

pumparendszerrel, amely adagokra osztja a hatóanyagokat. A találmány szerinti vegyületek aeroszoljai eljuttathatók egyfázisú, kétfázisú vagy háromfázisú rendszerekben a hatóanyag(ok) szállítása érdekében. Az aeroszol eljuttatására szolgáló eszköz magában foglalja a szükséges tárolót, aktivátorokat, szelepeket, altárolókat és hasonlókat, amelyek együtt egy készletet képezhetnek. Az előnyös aeroszolókat a szakember indokolatlan kísérletezés nélkül képes meghatározni. A gyógyászati készítmények előállíthatók a gyógyszerészeti szakterületen jól ismert eljárásokkal. A találmány szerinti vegyületek lehetnek egy gyógyászatilag elfogadható oldószerben, így például vízben vagy fiziológiás sóoldatban lévő szolvát formájában.

Megfelelő gyógyászatilag elfogadható sók körébe tartoznak például a sósav, hidrogénbromid, benzolszulfonsav (bezilát), benzoesav, kámforszulfonsav, etánszulfonsav, fumársav, glükonsav, glutaminsav, izetionsav, maleinsav, almasav, mandulasav, metánszulfonsav, nyálkasav, salétromsav, pamoesav, pantoténsav, borostyánkősav, p-toluolszulfonsav, foszforsav, kénsav, citromsav, borkősav, tejsav és ecetsav savaddíciós sói, bár az előnyös savaddíciós só a hidroklorid-só.

Amint azt fentebb jeleztük, a találmány szerinti vegyületek terápiás vagy megelőzési dózisának nagyságrendje a köhögés kezelésében és/vagy megelőzésében a kezelt állapot súlyosságától és természetétől és az adagolás módjától függ. Az adagolás dózisa és gyakorisága is változik az egyes páciens életkorától, testtömegétől és válaszreakciójától függően. Általában a találmány szerinti vegyületek összes napi dózisszintje a köhögés ke-

zelésére vagy megelőzésére körülbelül 0,1-800 mg egyszeri vagy ismételt dózisokban.

Bármely fent ismertetett adagolási mód alkalmazható a találmány szerinti vegyületek hatásos dózisa biztosítására, bár a belégzéses adagolás előnyös, a legelőnyösebb aeroszol-formában. Az adagolás megfelelő formái körébe tartoznak – korlátozás nélkül – a belégzés (például kimért dózisú inhalátor, propelleres porlasztó, ultraszonikus porlasztó, szárazpor-inhalátor stb. útján eljuttatva), a nazális spray-k, a porlasztás, az orális adagolás, például tabletták, kapszulák, rombusz-tabletták, szirupok, spray-k, szuszpenziók, elixírek, öblögetők és más folyékony készítmények, aeroszol-habok útján, a parenterális adagolás és a szublingvális adagolás.

A találmány szerinti vegyületek tartalmazhatnak gyógyászati lag elfogadható vivőanyagokat és más hagyományos segédanyagokat; ezen belül vízalapú vivőanyagokat, együttes oldószereket, így például etilalkoholt, propilén-glikolt és glicerint, töltőanyagokat, kenőanyagokat, nedvesítőszereket, ízesítő anyagokat, színező anyagokat, emulgeáló-, szuszpendáló- vagy diszpergáló szereket, szuszpendáló szereket stb. A találmány szerinti vegyületek aeroszol formájában történő eljuttatására gyógyászati lag elfogadható hígító anyagok, vivőanyagok és/vagy hajtóanyagok megfelelő eszközökben történő alkalmazásra szolgáló készítményekbe foglalhatók. Ezeket a szakember által jól ismert eljárásokkal állítjuk elő (lásd, például a Medication Teaching Manual, 5. kiadás, Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists (1991.) szakirodalmi hivatkozást).

A találmány szerinti vegyületek adott esetben más ismert terápiás szereket, ezen belül szűkületoldókat, így például pszeudoefedrin-HCl-ot, fenilefedrin-HCl-ot és efedrin-HCl-ot nem szteroid gyulladásellenes hatóanyagokat, így például acetaminofent, aszpirint, fenacetint, ibuprofent és ketoproent, köptetőket, így például gliceril-guaiakolátot, terpin-hidrátot és ammónium-kloridot, antihisztaminokat, így például klórfenirmin-maleátot, doxilamin-szukcinátot, brómfeniramin-maleátot és difenhidramin-hidrokloridot és érzéstelenítő vegyületeket, így például fenolt tartalmazhatnak.

A következő példákat szemléltetés céljából és semmilyen módon nem korlátozó értelemben mutatjuk be.

#### 1. példa

#### 2-{{[(2,6-Dimetilfenil)-amino]-karbonil}-1-metil-1-pentil-piperidinium-jodid szintézise

Bupivakain-hidrokloridot 15 ml vízben és 30 ml telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -ban feloldunk és 3 x 50 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítjuk és vákuumban 60 ml térfogatra töményítjük. 1,0 ml (16,12 mmol) metiljodidot adunk a szűrlethez és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 óráig keverjük. Az oldószeret bepároljuk és a keletkező szilárd anyagot 50 ml vízben feloldjuk. A keletkező oldatot 2 x 50 ml éterrel, majd 2 x 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -nal extraháljuk. Az egyesített diklórmétán-fázisokat vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítjuk és az oldószeret bepároljuk, így 2,62 g terméket sárga kristályok formájában kapunk.

Hozam: 79 %.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13,4 ( $\text{CH}_3$ ); 18,7 ( $\text{CH}_3$ ); 19,6 ( $\text{CH}_2$ ); 19,7 ( $\text{CH}_2$ ); 19,8 ( $\text{CH}_2$ ); 23,9 ( $\text{CH}_2$ ); 24,8 ( $\text{CH}_3$ ); 43,9 ( $\text{CH}_3$ ); 61,1 ( $\text{CH}_2$ ); 65,1 ( $\text{CH}_3$ ); 69,1 ( $\text{CH}$ ); 127,6 ( $\text{CH}$ ); 128,1 ( $\text{CH}$ ); 132,3 ( $\text{C}$ ); 134,9 ( $\text{C}$ ); 165,1 ( $\text{C}$ ).

## 2. példa

### 2-[[ (2,6-Dimetilfenil)-amino]-karbonil]-1,1-dimetil-piperidinium-jodid szintézise (N-metil-mepivakain-jodid)

2,92 g (10,32 mmol) mepivakain-hidrokloridot 15 ml vízben és 30 ml telített, vizes  $\text{NaHCO}_3$ -ban feloldunk és 3 x 50 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítjuk és vákuumban 50 ml térfogatra töményítjük. 1,3 ml (20,64 mmol) metiljodidot adunk a szűrlethez és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 óráig keverjük. Az oldószert bepároljuk és a keletkező szilárd anyagot 200 ml vízben feloldjuk. A vizes oldatot 2 x 200 ml éterrel, majd 2 x 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -nal extraháljuk. Az egyesített  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -fázisokat vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítjuk és az oldószert bepároljuk, így 3,19 g terméket sárga kristályok formájában kapunk.

Hozam: 80 %.

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18,9 ( $\text{CH}_3$ ); 19,6 ( $\text{CH}_2$ ); 20,2 ( $\text{CH}_2$ ); 24,5 ( $\text{CH}_2$ ); 46,4 ( $\text{CH}_3$ ); 53,6 ( $\text{CH}_3$ ); 65,0 ( $\text{CH}_2$ ); 69,9 ( $\text{CH}$ ); 127,8 ( $\text{CH}$ ); 128,2 ( $\text{CH}$ ); 132,4 ( $\text{C}$ ); 134,9 ( $\text{C}$ ); 164,7 ( $\text{C}$ ).

## 3. példa

Az alábbi eljárás az egyik alkalmazható általános eljárás a találmány szerinti vegyületek köhögés elleni aktivitásának meghatározására.

Hím, albinó Dankin-Hartley fajtájú tengerimalacok (tömegük 300-400 g) beszerezhetők különböző kereskedelmi forrásokból.

Az eljárás az Adcock J. J., Schneider C. és Smith T. W., „Effects of Morphine and a Novel Opioid Pentapeptide BW443C, on Cough, Nociception and Ventilation in the Unanaesthetized Guinea-pig”, Br. J. Pharmacol., **93**, 93-100 (1988.) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás módosítása. Az egyes, eszméletüknél lévő tengerimalacokat mozgásuk korlátozása nélkül egy lezárási célra épült perspex kezelési kamrába (3000 cm<sup>3</sup> térfogat) helyezzük és az aeroszol-adagolás előtt engedjük akklimatizálni azokat. Az alkalmazott kísérleti készülék elrendezését az 1. ábra mutatja.

Hengerlevegőt vezetünk a kezelési kamrába 1 l/perc áramlási sebességgel, tűszeleppel fenntartva és rotaméterrel követve. A rotaméterből a levegő egy ultraszonikus porlasztó (DeVilbis UltraNeb 2000) csúcsán keresztülhalad, amelyet a hatóanyag vagy citromsav aeroszolak képzésére alkalmazunk 0,15 ml/perc áramlási sebességnél. Egy differenciális nyomásátalakítóhoz (Grass PT5 modell) kapcsolt Fleisch pneumotachográfot a kezelési kamrából kiáramló részhez kapcsolunk, ezáltal biztosítjuk a kamrából való levegőáramlás mérését. A differenciális nyomásátalakítót egy Grass-poligráfhoz kapcsoljuk, amelyből nyomtatott felvétel állítható elő. A poligráfból származó kimenő adatok egy számítógépesített adatszerző rendszerhez (Poh-Ne-Mah) haladnak az adat valós idejű felvételéhez. Egy csíptethető mikrofонт helyezünk a kezelési kamrába és egy előerősítőn keresztül egy hangszóró-kimenethez kapcsoljuk, így látjuk el a megfigyelt a válaszok audio-követésével.

Köhögési válaszreakciókat váltunk ki 1 M-os citromsav aeroszoljával 10 percig történő kezeléssel. Az állatokat egy képzett megfigyelő folyamatosan figyeli és a köhögések számát a citromsav-aeroszol adagolásának kezdetétől számítva 15 perces időtartamban számláljuk. Három karakterisztikus válaszreakció váltható ki citromsavval történő kezeléssel: köhögés, tüsszentés és „nedves kutya”-típusú rázkódás.

A válaszreakció három típusát elsődlegesen hang és vizuális vizsgálat alapján különböztetjük meg. A többszörös köhögések számának megerősítését a Poh-Ne-Mah rendszer monitora által mutatott áramlási sebességbeli változáshoz képest határozzuk meg. Az irritáló szerre adott különböző válaszreakcióra jellegzetes nyomásváltozásokat bemutató felvételeket a 2A és 2B ábrákon mutatjuk be. A Poh-Ne-Mah rendszeren lévő egyes tengeri malacok adat-felvételeit optikai lemezen tároljuk. Valamennyi köhögést a Grass-poligráf papír-nyomkövetőn megjelölünk és ezen felvételi számokból a köhögések gyakoriságát és kitörései idejét meghatározzuk. A köhögési válaszhatást egy jellegzetes köhögési hang és magatartás útján határozzuk meg, amely jellegzetes kétfázisú nyomáscsökkenéssel van összefüggésben. A tüsszentéssel összefüggő kétfázisú nyomásváltozások nem olyan nagy nagyságrendűek, mint amelyek a köhögéssel vannak összefüggésben, a nyomásbeli második növekedés is lényegesen kisebb, mint a köhögés alatti (2B ábra). A tüsszentés hangja különbözik a köhögésétől és a tüsszentés az orrdugulási aktivitással függ össze. A harmadik válaszreakció a „nedves kutya”-típusú rázkódás, csak a nyomásban okoz növekedést (2A ábra) és hiányzik a köhögés vagy tüsszentés határozott hangja.

A hatóanyagok meghatározott mennyiségeit kimérjük és egy vivőanyagban feloldjuk. A mintatartó kémcsövekben egyenlő mennyiségű aliquotokat képzünk mielőtt azokat a vivőanyag azonos térfogatát tartalmazó másik kémcsővel együtt egy független megfigyelőnek továbbítanánk kódolásra. Az előkezeléseket egy vivőanyag-kontrollcsoporttal koncentráció tekintetében összehangoljuk. Minden kezelési csoportban 2-5 tengerimalacot véletlenszerűen helyezünk el. Az állatokat vagy vivőanyaggal (például desztillált vízzel, 0,9%-os steril sóoldattal, Tween-nel vagy 1-25%-os etanollal a vegyület oldékonyságától függően), a referenciavegyülettel (például prokainnal vagy prokainamiddal) vagy a tesztvegyületekkel 5 percig közvetlenül a citromsav-aeroszol kezelés előtt előkezeljük. A tesztvegyületeket és a referenciavegyületet aeroszokként 0,1, 1,0, 2,0, 5,0 és 10,0 mg/ml koncentrációban adagoljuk. Az előkezelési adagolás sorrendjét 4x4 Latin Square terv szerint határozzuk meg.

Az adatokat valamennyi csoporton belül a 15 perces megfigyelési időszak alatt az egyes tengerimalacok által mutatott köhögések közepes száma  $\pm$ SEM-ként vagy a köhögés közepes  $\pm$ SEM látenciájaként mutatjuk be és egyutas variancia-analízis alkalmazásával elemezzük, így az állatok párosított csoportjai (dózisok) közötti közepes válaszreakciókat és – ahol az megfelelő – a párosítatlan csoportok közötti (kezelések) közepes válaszreakciókat a Tukey-Kramer-féle többszörös összehasonlítási teszt alkalmazása előtt összehasonlítjuk.

A kísérletek egy sorozatában a fent ismertetett általános eljárást alkalmazva az N-metil-bupivakain-jodid köhögés elleni aktivitását vizsgáljuk. Az eredmények megmutatják, hogy tenge-

rimalacok előkezelése N-metil-bupivakain-jodid aeroszoljaival 5,0 mg/ml koncentrációnál közvetlenül 1 M-os citromsavval való kezelés előtt a köhögési válaszreakciókat több mint 90%-kal csökkentti a vivőanyaggal (25%-os etanol) előkezelt tengerimalacokhoz képest a 15 perces megfigyelési időszak alatt. A találmány szerinti más kvaterner ammóniumvegyületek ezen eljárással hasonlóan értékelhetők.

#### 4. példa

Egy másik, fent a 3. példában ismertetetthez hasonló kísérletben a találmány szerinti vegyületek köhögés elleni hatásának időtartamát vizsgálhatjuk citromsav által kiváltott köhögési válaszreakciókkal szemben eszméletüknél lévő tengerimalacoknál. A találmány szerinti kvaterner ammóniumvegyületeket, referenciavegyületeket vagy vivőanyagot vizsgálunk aeroszolos előzetes kezelésekkénti (0,1, 1,0, 2,0, 5,0 vagy 10,0 mg/ml, 5 perces időtartam) adagolásával 5 perccel, 30 perccel, 1 órával, 2 órával és 4 órával a citromsav-aeroszol által kiváltott köhögési válaszreakciók kiváltása előtt. Az adatokat a 3. példában ismertetettek szerint elemezzük.

#### 5. példa

A találmány szerinti vegyületek és referenciavegyületek (például lidokain, bupivakain vagy mepivakain) aeroszol formájában történő 5 perces előzetes kezelése köhögés elleni hatását vizsgálhatjuk kapszaicin-aeroszol által kiváltott köhögésre eszméletüknél lévő tengerimalacokban a 3. példában ismertetett eljáráshoz hasonló eljárással. Az adatokat és az eredményeket a 3. példában ismertetett módon elemezzük.

## 6. példa

A találmány szerinti vegyületekkel történő terápiás kezelés is meghatározható a 3. példában ismertetetthez hasonló eljárással. Citromsav-aeroszollal történő kezelés útján kiváltott köhögési válaszreakciók kiváltása után adagolt találmány szerinti vegyületek és referenciavegyületek (például lidokain, bupivakain vagy mepivakain) köhögés elleni hatásait vizsgáljuk eszméletüknél lévő tengerimalacokban. A vivőanyagokat vagy tesztvegyületeket aeroszolokként adagoljuk (10, 5, 2, 1,0 vagy 0,1 mg/ml, 5 perces időtartam) 2 perccel a citromsav-aeroszollal történő kezelés kezdete után. A köhögési válaszreakciókat egy 15 perces vizsgálati periódus alatt rögzítjük ( $t=0$ -tól  $t=15$  percig) a citromsavval való kezelés kezdete után. Az adatokat és eredményeket a 3. példában ismertetett módon elemezzük.

## 7. példa

**Aeroszol formájában lévő tesztvegyületek köhögés elleni aktivitásának vizsgálata citromsav által kiváltott köhögési válaszreakciókra eszméletüknél lévő nyulakban**

### Vizsgálati eljárás

22 hím új-zélandi fehér nyulat 11 nyúlból álló két csoport valamelyikében véletlenszerűen helyezük el.

A nyulak párjait (kontroll, illetve tesztállat) egyedi kezelési kamrákba helyezük a kamrákon keresztül engedett 5 liter/perc mennyiségű levegőáram mellett.

Valamennyi nyulat 3 ppm ózonnal 1 óráig kezelünk.

A nyulakat azután azonnal vagy a vivőanyag (1. számú kamra) vagy a tesztvegyület (10 mg/ml, 2. számú kamra) aeroszoljaival kezeljük 0,9 ml/perc porlasztási mennyiség mellett.

A köhögési válaszhatásokat 1,6 M citromsav-aeroszollal váltjuk ki.

A köhögéseket 10 perces citromsav-kezelés alatt számláljuk.

Valamennyi nyulat a vivőanyaggal vagy a teszt-hatóanyaggal történő előkezelés előtt ózonnal kezelünk.

Az adatokat és eredményeket a 3. példában ismertetett módon elemezzük.

A találmány körébe tartozik valamennyi kiviteli alak és variáció, amelyeket lényegében az előbbiekben (hivatkozással a példákra és a rajzokra) ismertettünk.

Az előbbiekből érthető, hogy bár szemléltetés céljából a találmány konkrét kiviteli alakjait ismertettük, sokféle módosítás végrehajtása lehetséges a találmány értelmétől és tárgyától való eltérés nélkül. Ennek megfelelően a találmány a kapcsolódó igénypontok kivételével nem korlátozandó.

A találmány azonban nem korlátozódik az ismertetett kiviteli alakokra vagy példákra. Sok adaptáció és módosítás hajtható végre a találmány tárgyán belül maradva a szakember általános tudásának megfelelően. Az ilyen módosítások körébe tartozik a találmány bármely vonatkozására ismert ekvivalensek helyettesítése lényegében azonos módon, azonos eredmény elérése érdekében. A numerikus tartományok magukban foglalják a tartományt meghatározó számokat. A leírásban a „tartalmazó” szót nyitott végű kifejezésként használjuk, amely lényegében egyenértékű az „ideértve, de nem korlátozva” kifejezéssel és a „tartalmaz” kifejezés is ennek megfelelő jelentéssel rendelkezik. Az itt ismertetett hivatkozások nem értendők annak elismeréseként, hogy

ezen hivatkozások a találmányhoz képest újdonságrontóak lennének.

### Szabadalmi igénypontok

1. A (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászati-lag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, geometriai izomerje, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására – a képletben

n jelentése 0-4 értékű egész szám,  $R_1$  és E jelentése függetlenül  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}-$  vagy a (II) általános képletű csoport, ahol a képletben

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

p jelentése 0-8 értékű egész szám és

q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos

alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril- vagy  $N(R_{13}-R_{14})$ -csoport, ahol

$R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-, metánszulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$Z$  jelentése  $CH$ -,  $CH_2$ -csoport,  $O$ -,  $N$ - vagy  $S$ -atom, ahol  $Z$  közvetlenül kapcsolódhat  $X$ -csoportához, amikor  $Z$  jelentése  $CH$ -csoport vagy  $X$  lehet egy közvetlen kötés  $Z$ -csoportához, amikor  $Z$  jelentése  $N$ -atom, vagy  $Z$  közvetlenül kapcsolódhat  $R_{15}$ -csoportához, amikor  $Z$  jelentése  $N$ -atom és  $X$  jelentése nem közvetlen kötés  $Z$ -csoportához,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport, és  $X$  jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor  $Z$  jelentése  $A$ -csoportban nitrogénatom és  $X$  jelentése egy közvetlen kötés  $Z$ -csoportához;

$Y$  jelentése a (I) általános képletű nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű bármely szénatomján egy csoport és jelentése függetlenül hidrogénatom,  $-CH_2-R_{16}-$  vagy a (II) általános képletű csoport, ahol

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

$p$  jelentése 0-8 értékű egész szám és

$q$  jelentése 0-8 értékű egész szám,

$A$  jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril vagy  $N(R_{13}, R_{14})$ -csoport, ahol  $R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetyl-, metánszulfonil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Z jelentése  $CH$ -,  $CH_2$ -csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z közvetlenül kapcsolódhat X-csoporthoz, amikor Z jelentése  $CH$ -csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat  $R_{15}$ -csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport, és X jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor Z jelentése A-csoportban nitrogénatom és X jelentése egy közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $An^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható só anionja, azzal a feltétellel, hogy amikor Y jelentése nem a (II) általános képletű csoport, akkor  $R_1$  és E nem lehet egyszerre  $-CH_2-R_{16}$ -csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol n értéke 1 vagy 2.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol Y jelentése a (II) általános képletű csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol p értéke 0 és q értéke 0.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol A jelentése a (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) vagy (X) általános képletű csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol  $R_1$  és E jelentése egyaránt  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$ -csoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol A jelentése a (III), (IV) vagy (V) általános képletű csoport.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol  $\text{An}^-$  egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol  $\text{An}^-$  egy klorid-anion.

10. Az (1) általános képletű vegyület – a képletben n értéke 2,  $R_1$  és E jelentése egyaránt  $-\text{CH}_2-\text{R}_{16}$ -csoport, ahol  $\text{R}_{16}$  jelentése függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport és  $\text{An}^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion – vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete hatóanyagkénti alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

11. N-metil-bupivakain-klorid vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása hatóanyagként

egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

12. N-metil-mepivakain-klorid vagy annak gyógyászati lag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása hatóanyagként egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

13. N-metil-vadokain-klorid vagy annak gyógyászati lag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása hatóanyagként egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállításában.

14. A (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászati lag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, geometriai izomerje, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete – a képletben  
n jelentése 0-4 értékű egész szám,  $R_1$  és E jelentése függetlenül  $-CH_2-R_{16}-$  vagy a (II) általános képletű csoport, ahol a képletben

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

p jelentése 0-8 értékű egész szám és

q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril- vagy  $N(R_{13}-R_{14})$ -csoport, ahol

$R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetil-, metánszulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Z jelentése CH-,  $CH_2$ -csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z közvetlenül kapcsolódhat X-csoporthoz, amikor Z jelentése CH-csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat  $R_{15}$ -csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport, és X jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor Z jelentése A-csoportban nitrogénatom és X jelentése egy közvetlen kötés Z-csoporthoz;

Y jelentése a (I) általános képletű nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű bármely szénatomján egy csoport és jelentése függetlenül hidrogénatom,  $-CH_2-R_{16}-$  vagy a (II) általános képletű csoport, ahol

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos

alkil-, 2-8 szénatomos alkozialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- és 7-12 szénatomos aralkilcsoport,

p jelentése 0-8 értékű egész szám és

q jelentése 0-8 értékű egész szám,

A jelentése 5-12 szénatomos alkilcsoport, 3-13 szénatomos karbociklusos gyűrű vagy a (III) (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) és (X) általános képletű gyűrűrendszer, ahol

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  és  $R_{12}$  jelentése egymástól függetlenül bróm-, klór-, fluoratom, karboxilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-, hidroximetil-, metánszulfonamid-, nitro- szulfamil, trifluormetil-, 2-7 szénatomos alkanoiloxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-7 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-6 szénatomos tioalkil-, aril vagy  $N(R_{13}, R_{14})$ -csoport, ahol  $R_{13}$  és  $R_{14}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, acetil-, metánszulfonil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Z jelentése  $CH$ -,  $CH_2$ -csoport, O-, N- vagy S-atom, ahol Z közvetlenül kapcsolódhat X-csoporthoz, amikor Z jelentése  $CH$ -csoport vagy X lehet egy közvetlen kötés Z-csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom, vagy Z közvetlenül kapcsolódhat  $R_{15}$ -csoporthoz, amikor Z jelentése N-atom és X jelentése nem közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $R_{15}$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy benzilcsoport, és X jelentése  $N-R_6$ -csoport, kivéve amikor Z jelentése A-csoportban nitrogénatom és X jelentése egy közvetlen kötés Z-csoporthoz,  $An^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható só anionja, azokkal a feltételekkel, hogy (a) amikor Y jelentése nem a (II) általános képletű csoport, akkor  $R_1$  és E nem lehet egyszerre  $-CH_2-R_{16}$ -csoport, és (b) amikor n értéke 0, 1 vagy 2, és p értéke

$H_2-R_{16}$ -csoport, és (b) amikor  $n$  értéke 0, 1 vagy 2, és  $p$  értéke 0 vagy 1 és  $q$  értéke 0 vagy 1, akkor  $A$  jelentése a (VI), (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű csoport.

15. A 14. igénypont szerinti vegyület vagy annak gyógyászati lag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, geometriai izomerje, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekurzora vagy elővegyülete hatásos mennyiségét és egy gyógyászati lag elfogadható vivőanyagot, hígítószer t vagy segédanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére.

16. A 14. igénypont szerinti vegyület alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

17. A 14. igénypont szerinti vegyület vagy annak gyógyászati lag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, geometriai izomerje, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekurzora vagy elővegyülete hatásos mennyiségét és egy gyógyászati lag elfogadható vivőanyagot, hígítószer t vagy segédanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény.

18. Az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyület alkalmazása köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére egy melegvérű állatban.

19. Az (1) általános képletű vegyület – a képletben  $n$  értéke 2,  $R_1$  és  $E$  jelentése egyaránt  $-CH_2-R_{16}$ -csoport, ahol  $R_{16}$  jelentése függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkoxialkil-, 1-8 szénatomos hidroxialkil- vagy 7-12 szénatomos aralkilcsoport

és  $\text{An}^-$  jelentése egy gyógyászatilag elfogadható sav savaddíciós sója vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóból származó anion – vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, észtere, amidja, komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása.

20. N-metil-bupivakain-klorid vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére.

21. N-metil-mepivakain-klorid vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére.

22. N-metil-vadokain-klorid vagy annak gyógyászatilag elfogadható komplexe, kelátja, szolvátja, sztereoizomerje, sztereoizomer-elegye, kristályos vagy amorf formája, metabolitja, bomlási prekursora vagy elővegyülete alkalmazása egy melegvérű állatban köhögés kezelésére és/vagy megelőzésére.

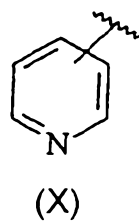
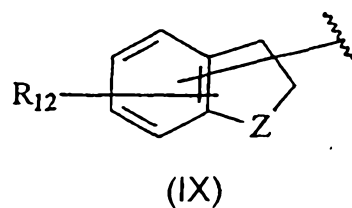
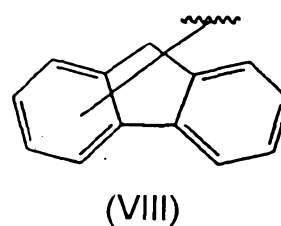
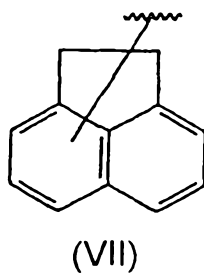
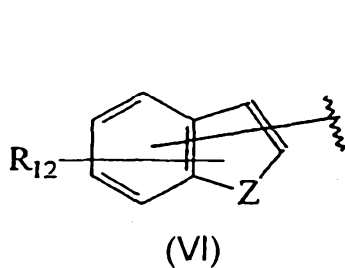
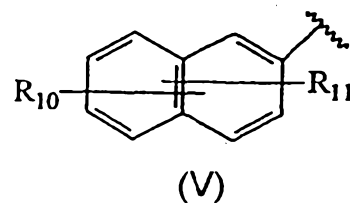
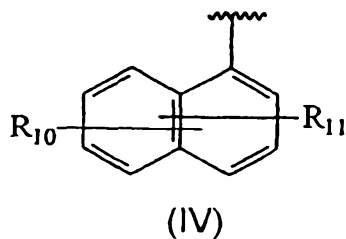
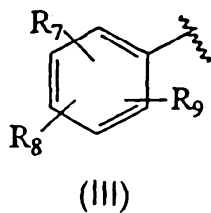
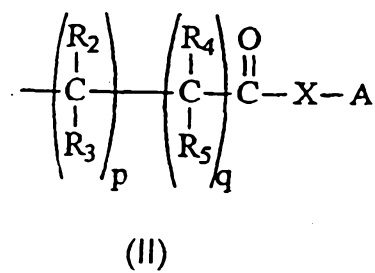
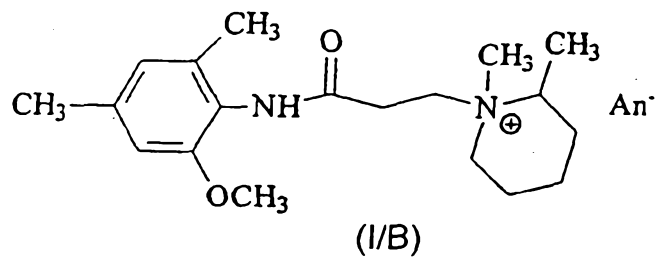
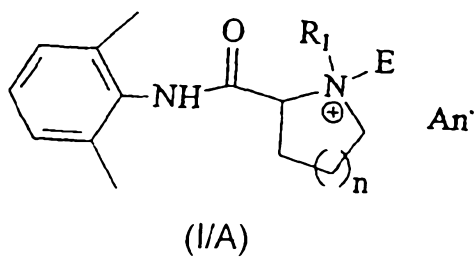
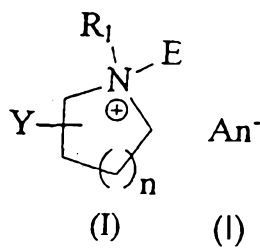
A meghatalmazott:

  
**DANUBIA**  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
dr. Melnár István  
szabadalmi ügyvivőjelölt

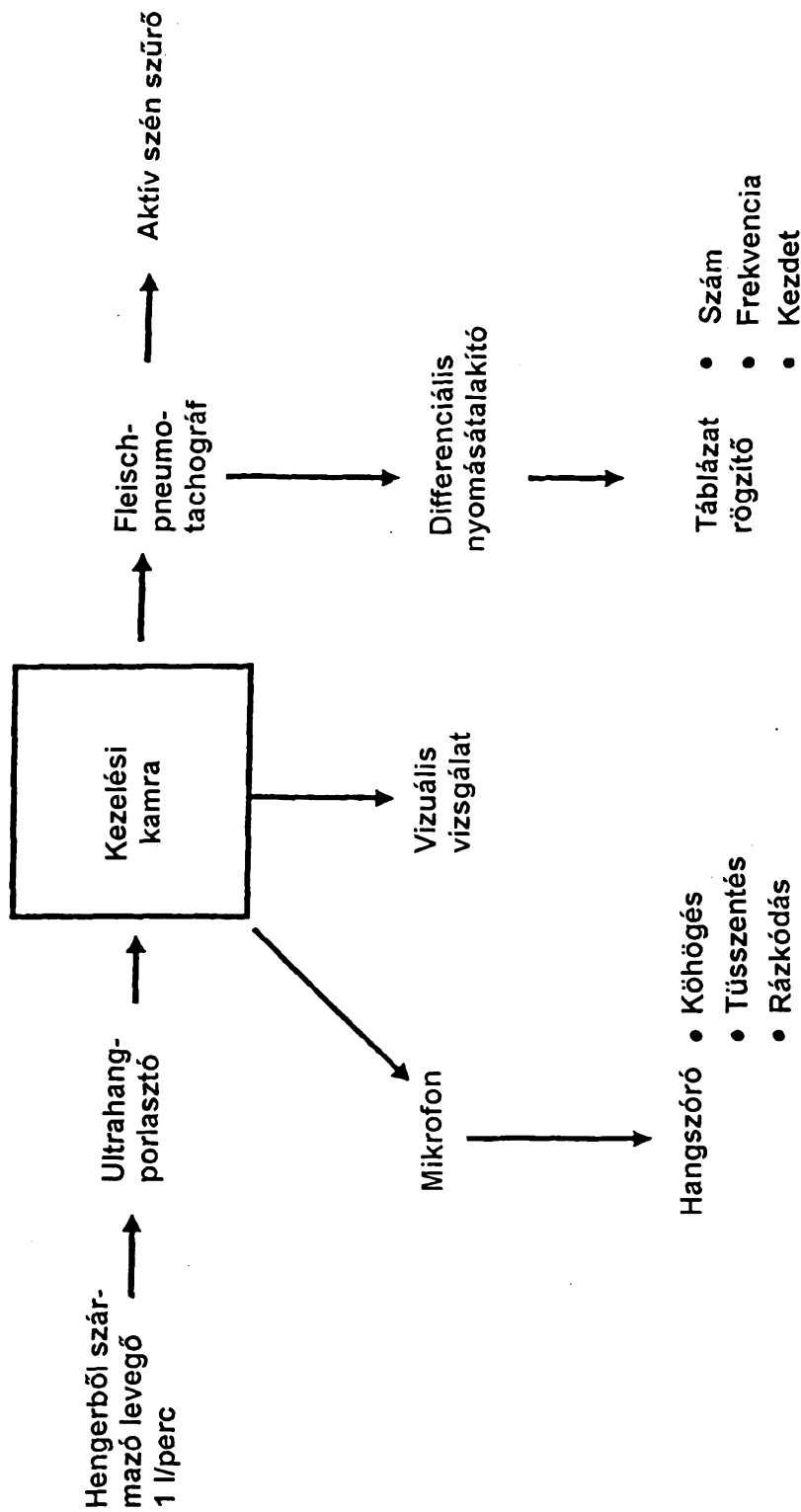
4 oldal nyitott

2003.06.25

PK

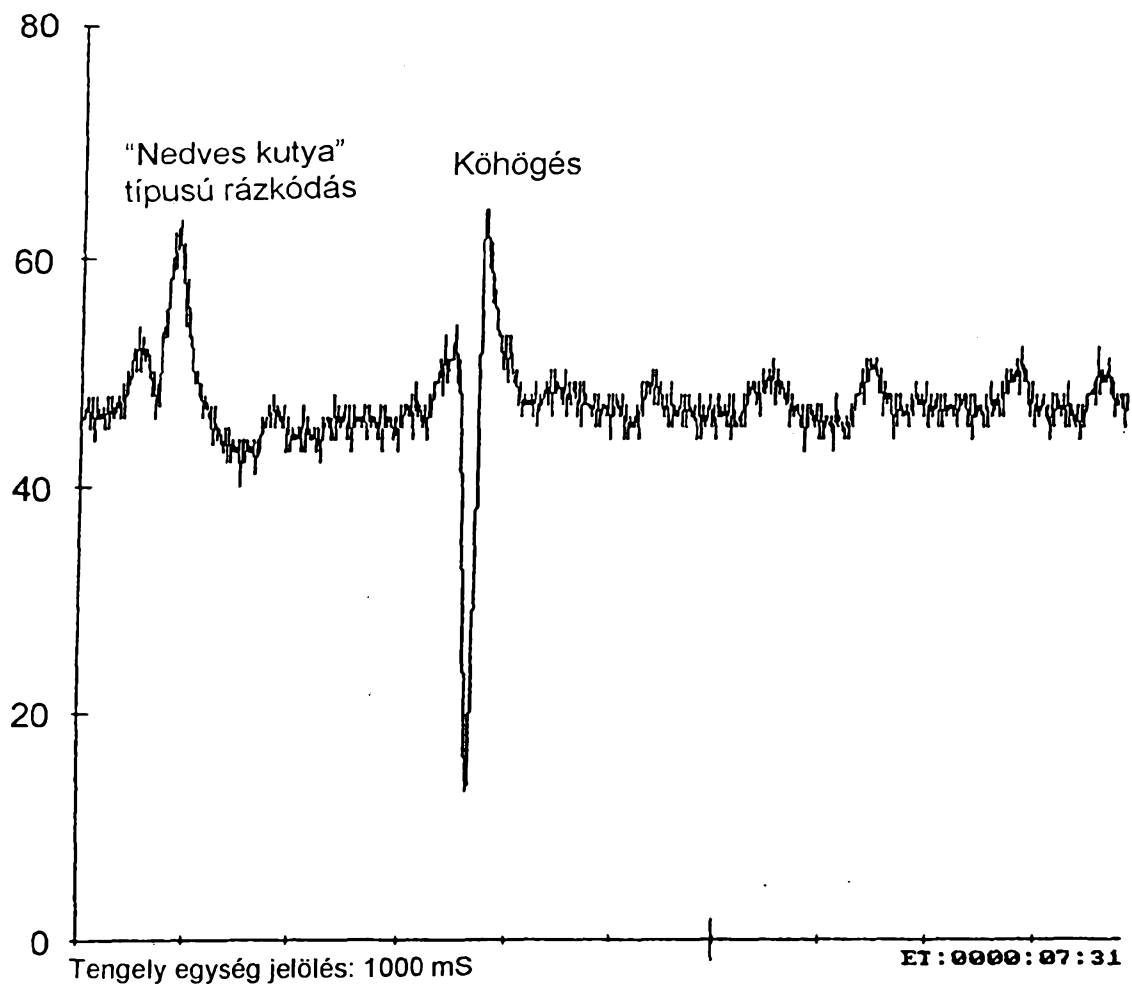


## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



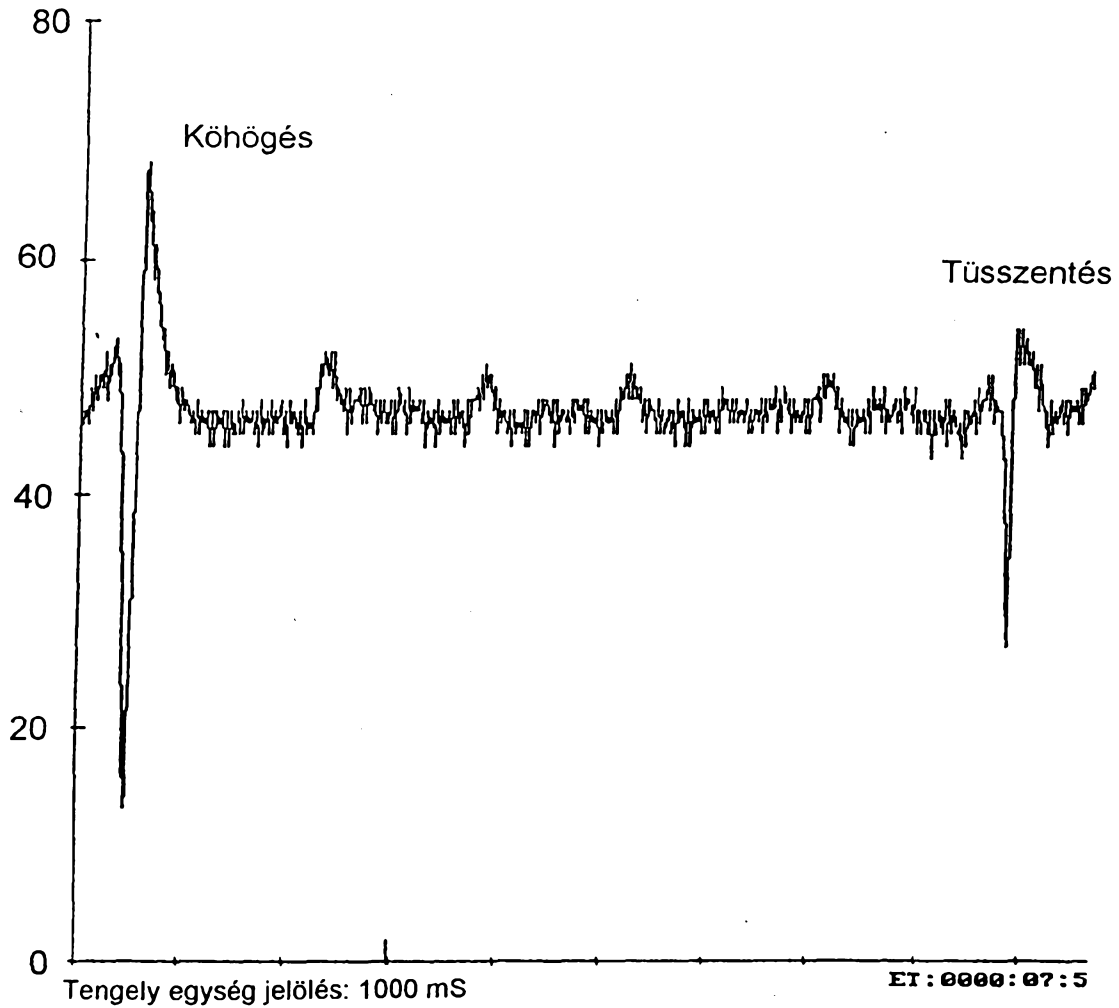
1. ábra: Eszméleténél levő tengerimalacban a köhögés meghatározására alkalmazott kísérleti készülék elrendezését bemutató folyamatra.

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



**2A ábra:** Citromsav-aeroszollal való kezelés alatt tengerimalac által mutatott karakterisztikus válaszreakciók alatt, a differenciális nyomásátalakítóból származó nyomásváltozás felvételei. A láthatóság elősegítése érdekében a válaszreakciókat kiszélesített skálán mutatjuk be.

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



**2B ábra:** Citromsav-aeroszollal való kezelés alatt tengerimalac által mutatott karakterisztikus válaszreakciók alatt, a differenciális nyomásátalakítóból származó nyomásváltozás felvételei. A láthatóság elősegítése érdekében a válaszreakciókat kiszélesített skálán mutatjuk be.